

Etudes de Toxicocinétique et de biodistribution de dendrimères de cinquième génération

Hafid BELHADJ-TAHAR¹, Clément FAYE², Thomas REGNIER², Laurent GARRELLY², Bertrand NASSAR¹ et Yvon COULAIS¹



1- Recherche & Expertise Toxicologiques (AFPreMed), 31100 Toulouse ;
2- COLCOM, Cap Alpha, Avenue de l'Europe - Clapiers, 34940 Montpellier

Correspondance : contact@afpremed.org



I- Introduction

La thérapie ciblée *In situ* est particulièrement indiquée pour les tumeurs évoluées non opérables ou résistantes aux traitements conventionnels. Dans ce domaine, l'utilisation de dendrimères comme supravecteurs des agents antimitotiques semble prometteuse. Cependant, l'innocuité pour la santé humaine et l'environnement de ces macromolécules est une condition préalable pour leur introduction chez l'homme. Nous avons récemment initié des travaux de toxicologie et pharmacologie des agents anticancéreux *In situ* potentiels à partir de dendrimères poly-lysines combinés à des complexes métalliques. Dans cet abstract, nous rapportons les résultats préliminaires de nos études de toxicologie et toxicocinétique concernant un dendrimère poly-lysine de cinquième génération (n=5 ; PM : 172 300 g).

II- Méthodes

Une solution de dendrimère G₅ (6 mM) a été marquée avec du technétium-99m par méthode de substitution de ligands (carbonyle → lysine) (Fig1). La pureté radiochimique a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM-C₁₈) couplée à un détecteur de radioactivité (Raytest MiniGITA). Puis les dendrimères ainsi marqués ont été injectés par voie intraveineuse directe à un lot de rats Wistar mâles (préalablement anesthésiés et mis sous observation) pour réaliser les études de toxicocinétique et de biodistribution. De même, le comportement biologique vis-à-vis des éléments figurés sanguins et des protéines plasmatiques a été étudié.

III- Résultats et Discussion

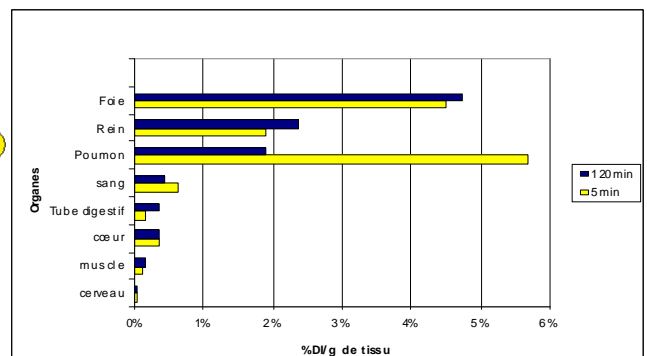
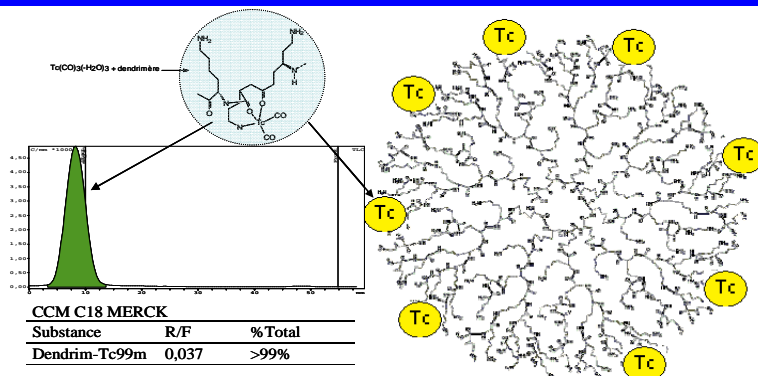


Fig 1. Marquage au ^{99m}Tc et caractérisation de dendrimère G₅

Fig 2. Distribution tissulaire de ^{99m}Tc-dendrimer G₅

Il n'y a pas de précipitation de ce produit ni de formation de thrombus sur le site d'injection. De même il n'a pas été observé de signes respiratoires après administration de boules de ce produit (1000 mg/L). Le foie semble être la cible privilégiée des dendrimères G₅, suivi par les parenchymes pulmonaire et rénal. Contrairement à la rétention hépatique constante (4,74 %DI/g), la localisation pulmonaire est transitoire avec une constante de clairance $\lambda=0,57h^{-1}$ ($T_{1/2}$: 1,2h). Son élimination est principalement rénale de demi-vie plasmatique estimée à 3,3h. Les autres viscères (notamment cœur, cerveau) et les muscles ne représentent pas des sites d'accumulation de ce produit.

IV- Conclusion

Nous avons mis au point une méthode robuste de marquage des dendrimères poly-lysines au technétium-99m avec un taux de rendement radiochimique >99%. La cinétique et la distribution tissulaire du composé ont été étudiées. Ces résultats préliminaires ont montré l'innocuité de cette macromolécule en relation probablement avec son caractère furtif et non immunogène déjà décrit par B. Romestand [1]. D'autres études en mode chronique et répété sont en cours. Par conséquent, ces dendrimères G₅ semblent être bien tolérés *In vivo* (à la concentration de 1000mg/L) et peuvent être considérés comme des supravecteurs potentiels pour la thérapie ciblée.

1. B. Romestand et Coll. Dendri-graft Poly-L-lysine: A Non-Immunogenic Synthetic Carrier for Antibody Production *Biomacromolecules* 2010, 11, 1169-1173.

