

Évaluation d'un modèle de rat présentant une ostéoarthrite temporo-mandibulaire chimiquement induite pour l'étude d'un système à libération prolongée

F. Barry^a (M.), F. Chai^b (Mme), R. Nicot^a (Dr)
^a CHU de Lille, Lille, FRANCE ; ^b INSERM U1008 - CHU de Lille, Lille, FRANCE
 56ème Congrès de la SFSCMFCO
 Besançon 2021

Introduction

Ostéoarthrite temporo-mandibulaire (OATM)

- Problème majeur des formes articulaires de dysfonction temporo-mandibulaire (DTM): douleurs orofaciales chroniques, qualité de vie des patients, coûts de santé
- Etiologies nombreuses et associées: stress mécanique, trauma, malocclusion dentaire, facteurs hormonaux



Traitement complexe, interdisciplinaire

- Techniques mini-invasives: injection intra-articulaire de molécules variées

- Problématique



Systèmes à libération prolongée (SLP)

- Une molécule de transport permettant la libération prolongée d'une molécule active
- De multiples systèmes sont à l'étude¹ afin de résoudre la problématique

Modèle animal de douleur liée à l'OATM

- Rat: modèle le plus utilisé pour l'étude des DTM mais **pas de modèle définit pour l'étude des SLP**
- Majoritairement par induction chimique via une injection intra-articulaire d'agents variés dont les deux principaux sont le Complete Freund's adjuvant et le **Iodoacétate monosodique (MIA)**²
- **Collagénase type II (CTII)**: agent prometteur souffrant d'un manque de données dans ce contexte

Objectifs

Primaire

- **Valider notre modèle de rat** présentant une douleur prolongée liée à l'OATM chimiquement induite pour l'étude d'un SLP

Secondaires

- **Comparer deux molécules, CTII et MIA**, afin d'établir celle qui présente les meilleurs résultats pour la constitution du modèle
- Récupérer des données sur la CTII

1. Barry F, Chai F, Chijcheapaza-Flores H, Garcia-Fernandez MJ, Blanchemain N, Nicot R. Systematic review of studies on drug-delivery systems for management of temporomandibular-joint osteoarthritis. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 13 août 2021;S2468-7855(21)00163-4

2. Nicot R, Barry F, Chijcheapaza-Flores H, Garcia-Fernandez MJ, Raoul G, Blanchemain N, et al. Systematic Review of Rat Models With Temporomandibular Osteoarthritis Suitable for the Study of Emerging Prolonged Intra-Articular Drug Delivery Systems. J Oral Maxillofac Surg. 27 févr 2021.

Matériel et méthode

Induction du modèle

- 20 rats Wistar mâles adultes par groupe, injection réalisée dans l'ATM gauche

MIA
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur sélectif de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase • 0,5mg dans 50µL de solution salée • 1 injection

Collagénase type II
<ul style="list-style-type: none"> • Enzyme impliquée dans le processus de remodelage • 4mg/ml dans 50µL de solution salée • 2 injections à 48h d'intervalle

Critère de jugement composite

- **Evaluation de la douleur en fonction du temps**
 - Test bilatéral du seuil de retrait de la tête (SRT) en utilisant un aesthésiomètre de Von Frey à Jo (avant l'injection = contrôle), J2, J7, J14, J21 et J30
 - Valeur de retrait = la plus faible pression exercée sur l'ATM entraînant une douleur s'exprimant par un retrait de la tête ou une vocalisation
- **Histologie**: évaluation à J2, J14 et J30 du degré d'ostéarthrite grâce à l'échelle validée de Mankin³ : plus le score est élevé, plus le remodelage ostéo-articulaire est important
- **Immuno-histochimie**: détection de la présence de Caspase 3 et de Matrix métalloprotéinase 3 dans les tissus à J2, J14 et J30
- **TEP-scanner au ¹⁸FDG**: visualisation des signaux articulaires et quantification en Standard Uptake Value (SUV) sur 5 rats par groupe à J14 et J30

Résultats

Evaluation de la douleur:

- Côté injecté: **une différence significative par rapport à Jo est notée dès J2 jusqu'à J30 pour les deux groupes**

		MIA: Seuil du retrait de la tête (grammes)				
		Côté gauche moyenne ±DS				
		J2	J7	J14	J21	J30
Contrôle Gauche JO moyenne ±DS	93.805 ±15.086	43.585 ±17.642	38.822 ±18.632	44.161 ±17.454	52.645 ±23.454	53.460 ±22.537
		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

		MIA: Seuil du retrait de la tête (grammes)				
		Côté gauche moyenne ±DS				
		J2	J7	J14	J21	J30
Contrôle Gauche JO moyenne ±DS	93.805 ±15.086	43.585 ±17.642	38.822 ±18.632	44.161 ±17.454	52.645 ±23.454	53.460 ±22.537
		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

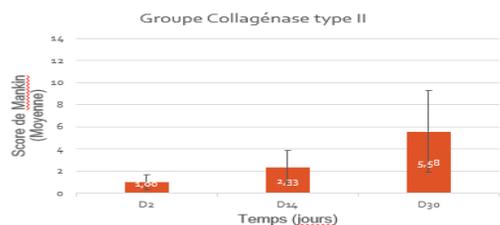
- Comparaison des 2 groupes:

- Pas de différence à Jo et J7
- A J2 le groupe CTII a des valeurs de SRT en moyenne significativement plus basses que le groupe MIA. Alors que de J14 à J30 le groupe MIA a des valeurs de SRT en moyenne significativement plus basses que le groupe CTII

	JO	J2	J7	J14	J21	J30
MIA Côté gauche moyenne ±DS	93.805 ±15.086	43.585 ±17.642	38.822 ±18.632	44.161 ±17.454	52.645 ±23.454	53.460 ±22.537
Collagénase type II Côté gauche moyenne ±DS	95.073 ±10.654	23.691 ±12.136	39.924 ±9.275	56.091 ±16.503	69.144 ±8.704	79.932 ±10.746
		p=0.779	p<0.0001	p=0.683	p=0.031	p=0.006
						p=0.002

Histologie

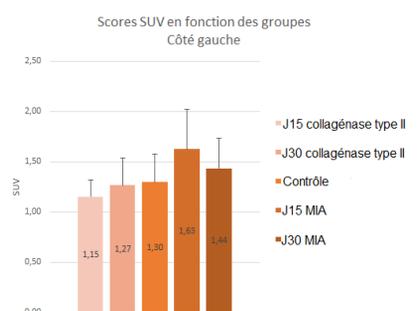
- Hausse progressive du score de Mankin en fonction du temps du côté injecté pour les deux groupes



Immuno-histochimie: Résultats actuellement non disponibles

TEP-scanner

- Un score plus élevé à J15 et J30 est retrouvé pour le groupe MIA comparé au groupe contrôle (sans injection).
- Un score plus bas (J15) ou similaire (J30) est retrouvé pour le groupe CT II comparé au groupe contrôle



Discussion

Evaluation de la douleur

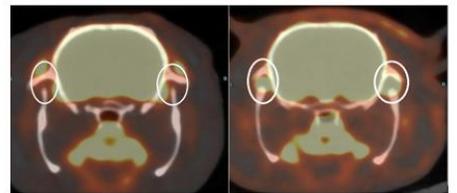
- L'injection de chaque molécule entraîne une douleur prolongée jusqu'au moins J30
- La comparaison révèle deux profils différents:
 - L'injection de MIA permet une douleur constante dans le temps
 - L'injection de CTII permet d'avoir une importante réaction initiale qui décroît dans le temps
- Effet secondaire précoce à type d'œdème péri-articulaire constaté pour la majorité des rat du groupe CTII après injection de l'agent chimique.

Analyse histologique

- L'augmentation progressive des scores après injection de chaque molécule est en faveur d'une dégradation prolongée des composants ostéoarticulaires

TEP-scanner

- Les scores de SUV plus élevés dans le groupe MIA à J14 et J30 atteste un phénomène inflammatoire soutenu
- Ce résultat n'est pas retrouvé pour le groupe CTII



Contrôle vs J15 MIA hypersignal



L'analyse du critère de jugement composite apparait en faveur de l'utilisation du MIA comme inducteur de notre modèle de rat présentant une douleur prolongée liée à l'OATM chimiquement induite pour l'étude d'un SLP

Avantages:

- l'étude réalisée sur 30 jours permet de valider un model pour l'étude d'un SLP
- facilement reproductible par d'autres équipes

Inconvénients:

- réduction progressive des déviations standards des valeurs du SRT probablement liée à une amélioration de la manipulation des rats

Conclusion

Le MIA et la collagénase de type II induisent tous deux une douleur orofaciale par leur action chimique locale sur l'ATM

La comparaison entre chaque molécule est en faveur de l'agent MIA:

- Effet plus durable sur le seuil de la douleur
- Absence d'effet indésirable
- Processus inflammatoire prolongé

Néanmoins, toutes les données sont nécessaires pour tirer une conclusion définitive entre ces molécules.