

Session A3-08 / Courtes communications

Pdt de séance : LM. Desmaizières

17h00 – 17h15

Injection intra-articulaire d'un nanogel fonctionnalisé combinant des effets mécanique et biologique rémanents contre l'arthrose chez le cheval : étude de tolérance.

Antoinette Terlinden¹, Sandrine Jacquet¹, Aurélie Cuiller², Frédéric Cassé², Florence Legendre², Seng Manivong^{3,4}, Araceli Ac Garcia⁴, Gaëlle Roullin⁴, Florina Moldovan³, Xavier Banquy⁴, Philippe Galéra², Fabrice Audigié¹, Magali Demoor², Lélia Berton¹.

¹ CIRALE, USC 957, BPLC, INRAE, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 94700 Maisons-Alfort, France

² NORMANDIE UNIV, UNICAEN, BIOTARGEN, 14000 CAEN, France

³ Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Canada ;

⁴ Université de Laval, Québec, Canada

Déclarations de Comité d'Éthique : Le protocole de cette étude a été approuvé par le Comité d'Éthique ComEth Anses/ENVA/UPEC n°2021-04-06-10.

Sources de financement : Ce projet de recherche a été financé par le FEDER (Fonds Européen de Développement Régional), et soutenu par la Région Normandie (RIN Recherche).

Conflit d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Introduction: L'arthrose est une des principales causes de boiterie et de réforme sportive chez les chevaux, et malgré les avancées en médecine régénératrice, aucun traitement ne permet pour l'heure de restaurer le cartilage hyalin. L'une des perspectives thérapeutiques d'avenir consiste en l'utilisation d'une stratégie acellulaire avec un nanogel fonctionnalisé hydro-expansif, véritable plateforme nanotechnologique combinant un effet mécanique de visco-supplémentation (polymères lubrifiants rémanents) à des effets biologiques (libération de molécules bioactives au long cours) visant : 1- à prévenir la dégradation du cartilage (apport d'un antagoniste de l'endothéline-1) et 2- à juguler les mécanismes inflammatoires et nociceptifs de l'arthrose (apport d'un antagoniste de la bradykinine)^{1,2}.

Objectif: Evaluer en double aveugle la réponse d'articulations saines à l'injection de la dose efficace d'un nanogel fonctionnalisé, par rapport à l'injection d'un même volume de placebo. L'étude vise également à vérifier l'innocuité d'injections répétées et d'un surdosage de 3 fois la dose efficace.

Matériel et méthodes: Les articulations métacarpo-phalangiennes de 8 chevaux expérimentaux cliniquement sains ont été injectées avec 2 ml de nanogel et 2 ml de placebo sur le membre controlatéral (après tirage au sort). Les injections ont été répétées 2 fois à une semaine d'intervalle, puis

une triple dose injectée la troisième semaine. Un suivi clinique (état général, molettes, boiterie, sensibilité à la flexion), échographique (synovite) et biochimique (protéines totales, cellularité, IL-1, PGE2, CCL2) sur le liquide synovial a été réalisé jusqu'à 3 mois après la première injection.

Résultats: Aucune altération de l'état général, ni boiterie ni sensibilité à la flexion n'ont été observées suite aux injections. L'injection du nanogel provoque dans tous les cas l'apparition d'une synovite métacarpo-phalangienne discrète à modérée à J1, significative par rapport au placebo (test des Rangs signés de Wilcoxon ; $p < 0,05$), qui se résout spontanément dès 3 jours post-injection et qui ne s'aggrave pas après injections répétées. L'injection d'une triple dose provoque une synovite ($p < 0,05$) sur une semaine, qui se résout spontanément la semaine suivante. D'une manière générale, les paramètres biochimiques du liquide synovial augmentent significativement plus à 1 semaine post-injections de nanogel, que post-injections de placebo, mais restent dans les normes d'articulations saines.

Discussion et conclusion: Les injections à dose efficace et avec surdosage du nanogel fonctionnalisé ne provoquent pas d'effet délétère sur des articulations saines. Les effets bénéfiques devront être mesurés sur des articulations

arthrosiques chez le cheval afin de déterminer le potentiel thérapeutique du nanogel.

Références :

¹ Cullier, A., Contentin, R., Cassé, F., Legendre, F., Manivong, S., Garcia, AA., Roullin, G., Moldovan, F., Banquy, X., Bertoni, L., Galéra, P., Audigié, F., Demoor, M. (2022) Functionalized Nanogels decrease Inflammatory and Cartilage Degradation markers of Osteoarthritis in an organoid model of horse cartilage. In: *Proceeding of the 16th world congress of the International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society*, Berlin 12-15 april 2022.

² Kaufman, G.N., Zaouter, C., Valteau, B., Sirois, P., Moldovan, F., 2011. Nociceptive tolerance is improved by bradykinin receptor B1 antagonism and joint morphology is protected by both endothelin type A and bradykinin receptor B1 antagonism in a surgical model of osteoarthritis. *Arthritis research & therapy* 13, R76.