



Université de Strasbourg
FACULTE DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS DE L'ARTHROSE
CHEZ LE CHEVAL DE SPORT : ACTUALITES ET PERSPECTIVES**

Présenté par

Mylène SALTZMANN

Soutenu le 1^{er} Juillet 2024 devant le jury constitué de

Mme le Pr MATZ-WESTPHAL Rachel, Directeur de thèse et Président du jury

Mr le Dr TERRAND Jérôme, Membre interne

Mme METZGER Laura, Membre externe, pharmacien

Approuvé par le Doyen et
Par le Président de l'Université de Strasbourg

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGE	Bactériologie, Virologie
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOUJAS-SPRAUJEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATDOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Auréli	BOURDERIDOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUÉMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENJOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent	GIES	Immunologie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BENDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime	PETIT	Pharmacotechnie
Damien	REITA	Biochimie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

A Mme le Professeur Rachel MATZ-WESPHAL

qui m'a accordé de son temps pour encadrer ce travail,

A Mr le Docteur Jérôme TERRAND

qui a accepté de siéger au sein du jury,

A Mme Laura METZGER, pharmacien

pour son avis éclairé sur le sujet.

A papa, mon soutien infaillible dans tout ce que j'entreprends au quotidien,

A Dana, ma sœur, qui reste à mes côtés dans les bons comme les mauvais moments,

A ma famille & amis de toujours,

A ceux partis trop tôt, qui, je l'espère, auraient été fiers de mon parcours,

A tous les excellents vétérinaires que j'ai côtoyés qui m'ont donné goût à la médecine équine et transmis un peu de leur savoir,

A mes compagnons de promo qui ont rendu ces 6 années de fac plus belles,

A tous les pharmaciens exceptionnels dont j'ai croisé la route et qui ont chacun contribué à ma formation,

A mes formidables collègues qui ont partagé mes différentes expériences professionnelles,

A ma dream team Croisière qui illumine mon quotidien à la pharmacie, contre vents et marées,

Et enfin, à toi Nola, mon petit amour qui me donne chaque jour le sourire et l'envie d'avancer, tu es ma force !

MERCI

à tous ceux qui ont cru en moi,
même lorsque j'avais du mal à le faire.

Tout ça, c'est pour vous mes stars.

Table des matières

Introduction.....	2
1 Physiopathologie de l'arthrose : de l'articulation saine à l'articulation atteinte.....	2
1.1 Anatomie de l'articulation synoviale.....	3
1.1.1 Cartilage articulaire	3
1.1.2 Liquide synovial	5
1.1.3 Capsule articulaire	6
1.1.4 Ligaments	7
1.2 Pathologie de l'arthrose chez le cheval	7
1.2.1 Causes.....	8
1.2.2 Conséquences	10
• Modifications de la MEC	11
• Modifications du liquide synovial.....	13
1.2.3 Bilan : schéma récapitulatif	14
2 Prise en charge et traitements actuels	15
2.1 Par voie orale.....	15
2.1.1 Anti-arthrosiques d'action lente	15
2.1.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens	17
2.2 En injection systémique.....	20
2.2.1 AINS.....	20
2.2.2 Biphosphonates.....	22
2.2.3 Glycosaminoglycanes polysulfatés.....	23
2.3 En injection intra-articulaire	24
2.3.1 Glucocorticoïdes	24
2.3.2 Viscosupplémentation	28
2.4 Conclusion	32
3 Biotechnologies	33
3.1 IRAP (<i>Interleukin-1 Receptor Antagonist Protein</i>).....	33
3.2 PRP (<i>Platelet Rich Plasma</i>).....	34
3.3 Cellules souches	37
Conclusion.....	39

Introduction

Les affections locomotrices sont les premières causes de douleur et de contre-performance chez le cheval de sport, et parmi elles la plus fréquente est l'arthrose. Cette affection chronique est irréversible et évolue avec le temps. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer cette pathologie articulaire le plus précocement possible afin de mettre en place un traitement adapté au degré d'atteinte et ainsi d'en retarder les conséquences, à savoir douleurs et boiteries synonymes de fin de carrière sportive pour le cheval.

Il n'existe cependant à l'heure actuelle aucun traitement curatif de l'arthrose permettant de régénérer totalement le cartilage, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire. Les thérapeutiques actuelles, palliatives, visent essentiellement à soulager la douleur et à enrayer le processus dégénératif dont souffre l'articulation.

Nous commencerons donc ce mémoire par un rappel de la physiopathologie de l'arthrose, élément indispensable à la compréhension du mécanisme d'action des traitements actuels et des perspectives. Puis dans un second temps, nous évoquerons les traitements couramment utilisés en médecine vétérinaire dont le but est de protéger et soulager les articulations du cheval, puis nous aborderons enfin les nouvelles approches thérapeutiques, encore à l'étude mais déjà très prometteuses pour la prise en charge de cette pathologie en alternative aux traitements disponibles pour l'heure sur le marché.

1 Physiopathologie de l'arthrose : de l'articulation saine à l'articulation atteinte

Les articulations sont le point de contact de deux ou plusieurs os ; elles les relient entre eux et confèrent une certaine mobilité au squelette formé d'os rigides. On peut les classer selon leur structure ou leur fonction. Cette deuxième classification tient compte du degré de mouvement permis par l'articulation ; on parle alors de synarthroses (articulations fibreuses immobiles telles qu'entre les os du crâne), d'amphiarthroses (articulations cartilagineuses semi-mobiles retrouvées au niveau de la colonne vertébrale) et de diarthroses (articulations synoviales mobiles comme celle du boulet situé entre le sabot et le reste du membre du cheval, par exemple) [1].

La majorité des cas d'arthrose chez le cheval concernant des diarthroses, nous allons donc développer uniquement ce type d'articulation au cours de ce travail.

1.1 Anatomie de l'articulation synoviale saine

Les deux fonctions principales de l'articulation synoviale sont de permettre le mouvement et de transmettre la charge.

Les diarthroses sont constituées d'une surface articulaire recouverte d'un cartilage articulaire, le tout étant consolidé par une capsule fibreuse et des ligaments. Une membrane synoviale délimitant une cavité contenant le liquide synovial est accolée à la capsule fibreuse, le tout formant la capsule articulaire [2].

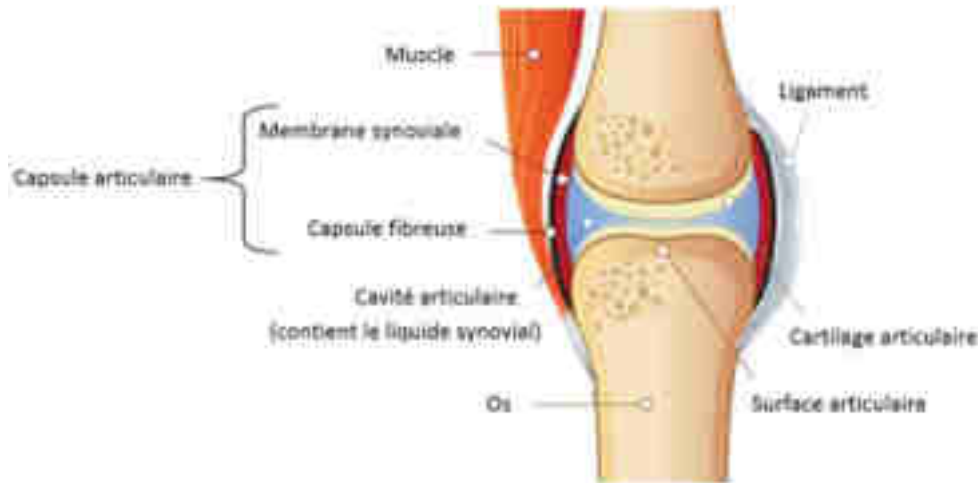


Figure 1 : Schéma d'une articulation synoviale saine [3]

1.1.1 Cartilage articulaire

Le cartilage articulaire sain est un tissu conjonctif non vascularisé et non innervé d'aspect blanc, brillant, légèrement translucide dont l'épaisseur est de l'ordre du millimètre chez le cheval. Il est hautement spécialisé et n'est formé que d'un seul type cellulaire ne représentant que 3% du poids total du cartilage, le chondrocyte. Les chondrocytes permettent la synthèse et le renouvellement de la matrice extracellulaire (MEC) assurant ainsi son homéostasie [4]. La MEC est essentiellement formée d'eau (70%) ainsi que de protéoglycanes (10%) ensachés dans un réseau de fibres de collagène principalement de type II (10%). On y trouve également d'autres constituants présents en plus faible proportion comme des minéraux et des lipides [5].

Les agrécans (représentant 90% des protéoglycanes du cartilage) sont constitués d'une protéine centrale (*core protein*) à laquelle se lient de multiples chaînes de glycosaminoglycanes riches en eau et en soufre : les chondroïtine-sulfates et les kératane-sulfates [5]. Ces molécules d'agrécane forment des super agrégats en se liant à des molécules d'acide hyaluronique ce qui leur confère un pouvoir hautement hydrophile et permet de ce fait d'hydrater le tissu cartilagineux [4] contribuant à son élasticité et

expliquant sa résistance aux sollicitations mécaniques de compression. Les fibres de collagènes, quant à elles, confèrent au tissu une résistance aux forces de tension, assurant ainsi la rigidité du système [5].

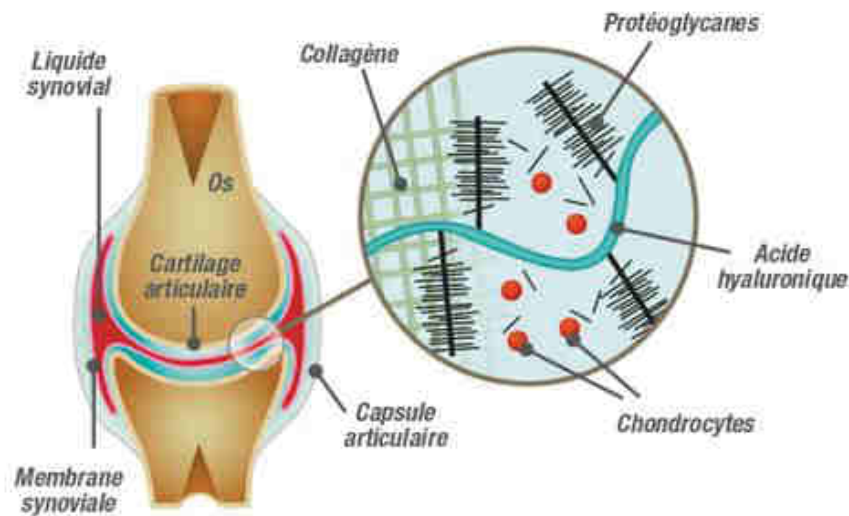


Figure 2 : Structure de la MEC du cartilage [6]

Le cartilage articulaire va permettre le glissement des surfaces osseuses grâce à un coefficient de friction extrêmement faible. Il est résistant, élastique et lubrifié. La base de l'os au contact du cartilage (os sous-chondral) joue également un rôle important dans les fonctions de résistance et de déformabilité [4].

A l'état physiologique, les chondrocytes ne se divisent que très peu. Le renouvellement est quasi nul pour les fibres de collagène et celui des protéoglycanes est très long (plusieurs centaines de jours) [7]. De plus, les chondrocytes produisent non seulement la MEC mais également les enzymes capables de la dégrader : les protéases matricielles. Ainsi, le maintien de la matrice du cartilage résulte d'un équilibre entre synthèse et dégradation de la MEC, qui va être perturbé dans le phénomène d'arthrose en faveur de la dégradation de la matrice [2].

Sur le plan histologique, le cartilage articulaire adulte est divisé en quatre couches ayant chacune une fonction qui lui est propre [8]. En effet, l'organisation du tissu cartilagineux varie de la surface vers la profondeur. On distingue ainsi (de la surface articulaire vers l'os sous-chondral) :

- La zone superficielle (ou tangentielle)
- La zone intermédiaire (ou de transition)
- La zone profonde (ou radiée)
- La zone calcifiée

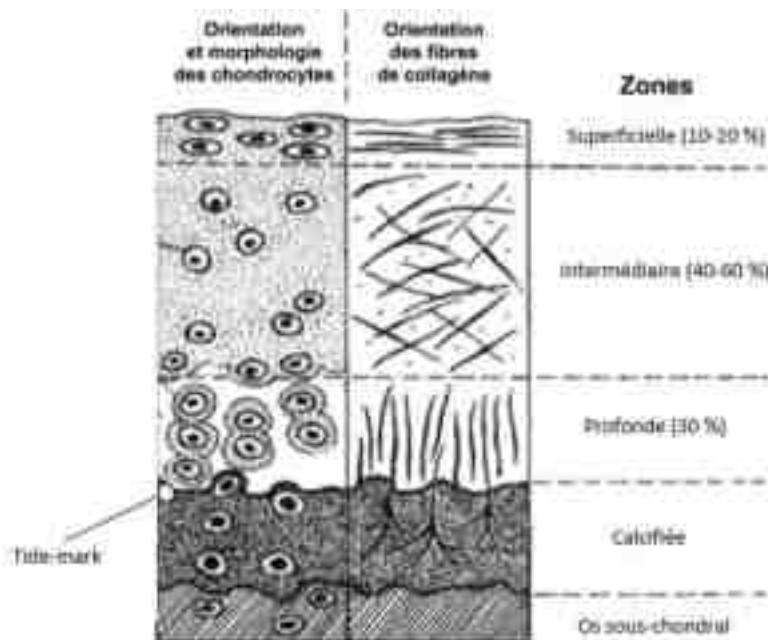


Figure 3 : Morphologie et orientation des chondrocytes et fibres de collagène dans le cartilage artériel sain [9]

Les trois premières sont non minéralisées et séparées de la quatrième par une « ligne de démarcation » (*tide-mark*). L'aspect des chondrocytes ainsi que l'organisation des fibrilles de collagène diffèrent d'une couche à l'autre. Il en est de même pour la concentration en agrécanes qui augmente de la couche superficielle vers les couches les plus profondes. La résistance à la compression s'y voit donc améliorée. L'hypothèse d'une adaptation fonctionnelle aux contraintes mécaniques est alors soulevée. L'hétérogénéité biochimique serait acquise durant les premiers mois de vie du poulain en réponse aux contraintes mécaniques exercées sur l'articulation durant cette période. Un exercice modéré et régulier est donc à privilégier pour optimiser le bon développement de l'appareil musculo-squelettique et assurer une résistance future des articulations. Au contraire, des cycles d'exercices courts et intenses ainsi qu'une station prolongée en boxe sont à proscrire [5].

1.1.2 Liquide synovial

Le liquide synovial est contenu dans la cavité articulaire, espace virtuel au contact direct du cartilage [1].

Il provient de l'ultrafiltration du plasma sanguin à travers la membrane synoviale [10]. C'est un liquide de couleur jaune clair, limpide et très visqueux [1]. Le liquide synovial est composé principalement d'eau (85%), de nutriments, de protéines, d'acide hyaluronique et de lipides [2]. Sa concentration en électrolytes et en molécules solubles est similaire à celle du sang mais le taux de protéines contenu dans

le liquide synovial diminue de 65 à 75% par rapport aux concentrations sanguines observées chez le même animal [10].

D'autre part, le liquide synovial possède une teneur élevée en acide hyaluronique ce qui lui confère des propriétés rhéologiques exceptionnelles. En effet, le liquide synovial contribue à la résistance aux forces de cisaillement et de compression générées par la mise en mouvement de l'articulation [5] de par sa viscosité et son élasticité. Il joue donc un rôle majeur dans la lubrification de l'articulation [10].

Enfin, le liquide synovial permet la nutrition du cartilage, qui lui est essentielle en raison de son caractère avasculaire. Les nutriments provenant presque exclusivement du liquide synovial, l'intégrité de ce dernier est donc nécessaire à celle du cartilage [4].

Chaque nutriment diffuse des capillaires synoviaux vers le liquide synovial avant d'atteindre la MEC du cartilage grâce aux propriétés viscoélastiques du tissu. Cette diffusion peut avoir lieu grâce aux mouvements de l'eau entre le cartilage et la cavité synoviale, eux-mêmes induits par les pressions cycliques s'exerçant sur le tissu. Lorsque le cartilage n'est pas sous pression, la perméabilité et les mouvements sont relativement faibles. Mais sous l'effet d'une charge, l'eau est chassée dans les régions du cartilage hors charge et vers la cavité articulaire entraînant avec elle les déchets métaboliques des chondrocytes à l'extérieur du tissu. A l'inverse, lorsque la charge cesse, un flux inverse se crée, ramenant le cartilage à son hydratation basale et amenant avec lui les nutriments nécessaires au fonctionnement cellulaire. Cet échange continu entre le liquide synovial et le cartilage contribue à la régénération de ce dernier [4][7].

Par ailleurs, on retrouve aussi des cytokines telles que TGF- β (*Transforming Growth Factor β*), l'IGF-1 (*Insuline-like Growth Factor 1*), le TNF- α (*Tumor Necrosis Factor α*), l'IL-1 et l'IL-6 (*Interleukines 1 et 6*) dans le liquide synovial [2] contribuant à maintenir l'homéostasie de ce dernier. Leur rôle prédominant dans le phénomène arthrosique sera développé par la suite.

1.1.3 Capsule articulaire

La capsule articulaire, dont l'épaisseur varie selon l'articulation, entoure la cavité articulaire et est formée de deux couches de tissu [10].

La capsule fibreuse (couche externe) d'une part, est formée de tissu conjonctif dense et irrégulier (principalement du collagène de type I). Elle est résistante, flexible et fixée au périoste des os adjacents [1]. Cette attache se développe au cours de la croissance fœtale par incorporation de fibres de collagène spécifiques, les « *anchoring fibers* », dans le tissu osseux. Ces insertions se calcifient progressivement, ce qui lie donc fortement l'os et la capsule. Cette structure permet une meilleure distribution des forces de traction exercées sur l'insertion de la capsule [10].

La membrane synoviale (couche interne) d'autre part, est formée de tissu conjonctif lâche innervé et vascularisé. Elle délimite, avec le cartilage, le volume de la cavité articulaire [1]. Les synoviocytes qui la composent jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie articulaire normale, à savoir le renouvellement des composants du liquide synovial et la régulation des réactions inflammatoires [11]. En effet, ses trois principales fonctions sont la phagocytose des corps étrangers ainsi que des débris formés dans l'articulation en condition pathologique (usure, déchirure) [11], la production du liquide synovial en formant une barrière de filtration [1] à perméabilité importante régulant ainsi sa concentration en acide hyaluronique et en protéines, et enfin sa propre régénération [2].

La membrane synoviale participe également au contrôle proprioceptif de l'articulation du fait de son innervation. Ce sont ces fibres nociceptives qui sont sollicitées lors des tests de flexions dynamiques chez le cheval [12].

1.1.4 Ligaments

Les articulations synoviales sont renforcées par des ligaments collatéraux qui doublent la capsule articulaire [10]. Les ligaments sont constitués de tissu conjonctif fibreux et élastique de couleur blanchâtre et permettent la liaison de deux os entre eux. La plupart des ligaments sont dits intrinsèques (ou capsulaires) puisqu'ils représentent un épaississement de la capsule fibreuse. D'autres sont indépendants et se situent à l'extérieur (ligaments externes) ou à l'intérieur (ligaments internes) de la capsule fibreuse, ces derniers étant séparés de la cavité articulaire par la membrane synoviale [1].

La stabilité d'une articulation synoviale est donc due non seulement aux ligaments mais également à la nature de la surface articulaire et au tonus musculaire qui permettent de maintenir les tendons constamment sous tension. Or si les autres facteurs de stabilité ne sont pas suffisants, les ligaments peuvent être soumis à une tension excessive qui provoquera leur étirement de manière irréversible, ou leur déchirement dans les cas extrêmes. De ce fait, si l'articulation est principalement soutenue par des ligaments, sa stabilité se verra diminuée [1].

1.2 Pathologie de l'arthrose chez le cheval

L'arthrose est un processus dégénératif du cartilage résultant d'un déséquilibre entre synthèse et dégradation de celui-ci, amorçant ainsi une cascade inflammatoire menant à la symptomatologie clinique qui sera développée ultérieurement [4][5]. Plusieurs causes sont imputables à ce phénomène, certaines étant propres à l'animal et d'autres au contraire, évitables, permettant ainsi d'agir en amont afin de préserver au maximum l'intégrité articulaire du cheval et prolonger sa carrière sportive.

1.2.1 Causes

Très souvent, les lésions arthrosiques sont multifactorielles. Elles résulteraient d'une association d'interactions mécaniques, biologiques et moléculaires où les facteurs prédisposants jouent un rôle important. On distingue deux types d'arthrose. D'une part, l'arthrose primaire qui survient lorsqu'une articulation prédisposée est soumise à des contraintes dites « normales », et d'autre part, l'arthrose secondaire, où à l'inverse, un cartilage sain subit une contrainte anormale telle qu'un traumatisme, par exemple [13]. A l'heure actuelle, il est cependant admis que les contraintes mécaniques semblent jouer un rôle prédominant dans l'altération du cartilage articulaire [14].

1.2.1.1 Propres à l'animal

Il s'agit ici d'étudier les causes de lésions primaires affectant le cartilage.

Parmi les facteurs inévitables, le plus fréquemment mis en cause dans l'initiation et le développement des lésions cartilagineuses est l'**âge** de l'animal. En effet, au cours du vieillissement, la composition du tissu articulaire change quelque peu d'un point de vue structurel, ce qui altère ses propriétés biomécaniques [5]. On remarque notamment des modifications dans la répartition des chondrocytes à l'intérieur de la MEC. En effet, ils se raréfient dans la zone superficielle, tandis que les couches plus profondes en présentent davantage. A cela s'ajoute une diminution de l'hydratation de la matrice, ainsi que de la taille des agrégats de protéoglycanes présents dans celle-ci. Le ratio kératane-sulfates/chondroïtine-sulfates se voit également modifié [15]. Le cartilage se fragilise donc au fil des années et perd en partie ses propriétés absorbantes. Il subit alors des contraintes mécaniques anormalement élevées [5]. De plus, du fait du phénomène d'auto-entretien de la maladie arthrosique, les lésions articulaires s'amplifient au fil des années [13].

La **croissance** peut également engendrer de l'arthrose. C'est par exemple le cas lors de phénomènes d'ostéochondroses qui résultent d'un défaut d'ossification chez le jeune cheval entraînant le détachement d'un fragment osseux dans l'articulation. Celui-ci est alors à l'origine de lésions cartilagineuses et d'une inflammation articulaire pouvant évoluer vers de l'arthrose avec l'âge [13].

La **race** de l'animal influe quant à elle sur la prévalence et la localisation préférentielle des lésions ostéo-articulaires chez celui-ci [5], ce qui mettrait potentiellement en cause des facteurs génétiques, bien que pour l'instant pas encore démontrés chez le cheval.

D'autre part, un **défait d'aplomb** (conformation inhabituelle des articulations) chez le cheval augmente les risques de survenue d'arthrose car la charge n'est alors plus répartie uniformément sur l'ensemble du cartilage [13]. En plus de la compression observée, ces déviations articulaires peuvent également

provoquer des sollicitations plus importantes sur les structures péri-articulaires entraînant ainsi l'apparition de forces inégales sur les articulations. On parle de défauts d'extension ou hyperextension, ceux-ci pouvant aussi être à l'origine de lésions osseuses [16].

A cela s'ajoute la **mauvaise conformation du pied** du cheval résultant d'une malformation. Dans ce cas, on observe également une compression articulaire inadaptée qui favorise l'apparition d'arthrose [13].

Enfin, un **dérèglement hormonal** en faveur d'une ostéoporose pourrait également jouer un rôle dans le développement de l'arthrose chez le cheval, comme c'est le cas chez l'Homme, mais cela reste toutefois à démontrer [13].

L'influence du **sexe** de l'animal, quant à elle, n'a pas réellement été démontrée chez le cheval et reste donc pour lors hypothétique [5].

1.2.1.2 Évitable

Les contraintes mécaniques sont principalement responsables de l'altération du cartilage à l'origine de la pathologie arthrosique dégénérative. Elles résultent d'une force répartie non uniformément sur l'articulation saine [14].

D'une part, la **sursollicitation** d'une articulation peut avoir des conséquences néfastes sur son évolution, et ce d'autant plus si l'articulation surexposée est immature [13]. Des contraintes répétitives comme celles engendrées lors de réceptions d'obstacles sont ainsi responsables de l'apparition insidieuse d'arthrose [5]. Les articulations des chevaux de course sont, quant à elles, soumises à d'importantes forces de cisaillement induisant de ce fait une sclérose de l'os sous-chondral accompagnée d'un remodelage. Ces modifications impactent les propriétés élastiques du cartilage qui ne joue alors plus son rôle d'amortisseur [14].

Un **parage et/ou un ferrage inadapté** (asymétrique ou trop peu fréquent) peut également représenter un stress mécanique pour l'articulation et être à l'origine de boiteries. Tout comme dans le cas d'une malformation du pied, l'articulation subit alors des contraintes anormales favorisant le développement d'arthrose [5].

D'autre part, les **traumatismes** articulaires qu'ils soient chroniques ou exceptionnels (entorses, luxations, étirements voire déchirures) engendrent une perte de stabilité de l'articulation du fait des lésions ligamentaires qu'elles provoquent, et donc une modification des contraintes mécaniques qu'elle supporte [17]. Ceci provoque également une inflammation avec production dérégulée de liquide synovial ainsi qu'une distension des structures péri-articulaires qui peuvent engendrer de l'arthrose si

l'articulation se voit impactée trop longtemps du fait d'un étouffement du cartilage doublée d'une détérioration de la membrane synoviale [13]. A noter qu'un mauvais conditionnement des muscles intervenant dans l'articulation peut également être à l'origine d'une instabilité articulaire [17].

La **nature du terrain** n'est pas à négliger lors des entraînements car un sol trop dur augmente les contraintes articulaires, tout comme un terrain irrégulier [5]. Au contraire, un sol trop profond peut favoriser la survenue de tendinites ou d'entorses. De plus, des courbes trop serrées lors du travail sollicitent davantage les articulations [13].

A cela peut s'ajouter une **atteinte par des agents extérieurs** d'origine chimique (dans le cas d'infiltrations médicamenteuses notamment) ou bactérienne, lors d'une infection. L'inflammation observée dans ce cas peut aussi déclencher une synovite aigüe qui sera à l'origine d'une détérioration articulaire si la cause de l'inflammation n'est pas maîtrisée. La distension articulaire qu'elle provoque est à l'origine de l'augmentation de la pression intra-articulaire inhibant ainsi l'afflux sanguin au niveau des capillaires de la membrane synoviale pouvant conduire à une ischémie. Dans ce cas, les lésions articulaires résulteront d'une part d'un défaut de perfusion, mais également de la production de radicaux libres lors de la reperfusion de l'organe articulaire [18]. Par ailleurs, la membrane synoviale étant particulièrement perméable, une plaie mal soignée peut avoir des conséquences importantes pour l'articulation, d'autant plus qu'une infection articulaire est compliquée à enrayer du fait d'une mauvaise diffusion des antibiotiques au sein de celle-ci, nécessitant alors un lavage articulaire pour une meilleure prise en charge [13].

Enfin, les **déséquilibres nutritionnels** jouent également un rôle dans le développement de l'arthrose [13]. Outre la surcharge pondérale qu'elle peut engendrer, la qualité de l'alimentation, notamment durant la croissance du poulain, influencerait sur la survenue d'affections orthopédiques [5].

1.2.2 Conséquences

1.2.2.1 Au niveau articulaire

Sur le plan macroscopique, on observe une altération de l'articulation entière [5]. Une compression mécanique inégale est à l'origine d'une altération de la trame collagénique du cartilage articulaire qui va brunir et se fissurer peu à peu suite à l'espacement des fibres de collagène en surface qui assuraient jusqu'alors sa résistance [4]. A un stade plus avancé, la destruction gagne les couches profondes du cartilage qui va alors disparaître mettant ainsi à nu l'os sous-chondral [5]. Ce remaniement osseux se traduit par l'apparition de géodes d'une part, et d'ostéophytes sur les zones les moins sollicitées, d'autre

part. Cela va tout d'abord engendrer un pincement de l'espace articulaire qui disparaîtra totalement dans les formes les plus sévères [7].



Figure 4 : Schémas d'une articulation synoviale arthrosique : de l'initiation (à gauche) au stade sévère (à droite) [3]

• Modifications de la MEC

A l'échelle moléculaire, l'arthrose résulte d'un déséquilibre entre anabolisme et catabolisme de la MEC du cartilage. Les modifications en résultant, qu'elles soient qualitatives ou quantitatives, vont altérer sa composition et donc les capacités biomécaniques du cartilage [4][7].

Le stress mécanique, quelle que soit son origine, peut d'une part agir sur la structure physique du cartilage mais également sur le chondrocyte lui-même. En temps normal, lors de contraintes mécaniques importantes ou inadaptées, la déformation de la MEC engendre des signaux mécaniques, électriques et physico-chimiques qui stimulent le métabolisme des chondrocytes qui vont alors sécréter des facteurs de croissance tels que le TGF- β , les IGFs et les BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*) pour tenter de pallier à cette agression [2].

Ceux-ci potentialisent synergiquement la synthèse des constituants matriciels et favorisent l'inhibition de l'apoptose chondrocytaire [4].

Ce phénomène anabolique se révélera être de courte durée. En effet, la phase catabolique reprend rapidement le dessus avec la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et TNF- α) qui participent à la dégradation de la MEC. Ces dernières agissent en augmentant la synthèse et l'activité de plusieurs enzymes protéolytiques (MMPs = *Matrix Metalloproteinases*, ADAMTS = *A Disintegrin Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs*, agrécanases et collagénases) [2] qui jouent un rôle prédominant dans la dégradation des fibres de collagène et des protéoglycanes de la matrice [19].

Physiologiquement, ces enzymes sont normalement régulées par des inhibiteurs de MMPs (TIMPs = *Tissue Inhibitory of Metalloproteases*) [4] afin d'assurer le renouvellement de la matrice. Malheureusement, en cas d'arthrose, l'hyperactivité catabolique dépasse largement les capacités d'inhibition enzymatique. En effet, la surexpression des gènes et l'amplification de la synthèse de ces enzymes est à l'origine du processus dégénératif observé ainsi que de l'auto-entretien de la pathologie [19].

D'autre part, l'inhibition des voies métaboliques permettant la réparation de la MEC par les chondrocytes sous l'effet de l'IL-1 β est à l'origine d'une inhibition de la synthèse de collagène de type II et d'un relargage des protéoglycanes dans le liquide synovial, entraînant par conséquent l'activation des synoviocytes à l'origine de son inflammation. En effet, la surproduction de molécules de protéoglycanes de moins bonne qualité, lesquelles ont des chaînes de chondroïtine-sulfate plus courtes que la normale, engendre leur fuite hors de la MEC. La trame collagénique étant plus lâche, la teneur en eau du cartilage va alors s'accroître mais sans pour autant pouvoir s'assembler avec les protéoglycanes. Ceci est à l'origine d'une hyperhydratation néfaste du cartilage entraînant son ramollissement et donc la perte de ses propriétés biomécaniques. Les forces de résistance du cartilage se voient alors diminuées à la faveur des forces de friction, provoquant ainsi des fissures qui le fragilisent davantage [4].

Les cytokines IL-1 β et TNF- α favorisent également l'expression de médiateurs pro-inflammatoires supplémentaires tels que la prostaglandine E₂ (PGE₂) et des radicaux libres comme l'oxyde nitrique (NO) sous l'effet de l'activation de la cyclo-oxygénase- 2 (COX-2) et la NO synthétase inducible (iNOS) surexprimées lors d'arthrose. Ces médiateurs sont essentiellement responsables de l'apoptose des chondrocytes [4]. De plus, le monoxyde d'azote (NO) posséderait des propriétés similaires à l'IL-1 β et potentialiserait ainsi ses effets. La PGE₂, quant à elle, jouerait également un rôle dans l'hyperalgie au niveau articulaire [18].

A noter que le TNF- α semble stimuler la synthèse d'IL-1 β et que la combinaison des deux potentialise leurs effets [20].

Par ailleurs, des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-1ra (récepteur antagoniste de l'IL-1), l'IL-4 et l'IL-10 sont sécrétées. Celles-ci modulent les effets des cytokines cataboliques et des autres médiateurs inflammatoires [21] mais sont produites en quantité insuffisante en cas d'arthrose. De plus, la production d'IL-1ra est inhibée par le NO, ce qui renforce l'effet des cytokines pro-inflammatoires. L'IL-4 et l'IL-10, quant à elles, peuvent d'une part inhiber directement la synthèse de l'IL-1 β , mais également celle de la iNOS, enzyme permettant la production de NO [4].

Du fait de ces modifications, la densité de la MEC augmente et altère ainsi sa perméabilité. S'ensuit l'apoptose des chondrocytes dont la nutrition est perturbée, suivie d'une production de nouvelles enzymes de dégradation alimentant le phénomène d'auto-entretien de la pathologie [7].

• **Modifications de l'os sous-chondral**

Les contraintes mécaniques subies par les articulations se répercutent également directement sur l'os sous-chondral, qui, en se dégradant, participe à son tour à la dégénérescence du cartilage. En effet, celui-ci subit des remodelages ainsi qu'une hausse de densité variant avec les charges supportées et les tensions auxquelles il est soumis. Ces modifications sont à l'origine d'une baisse des propriétés absorbantes de l'os sous-chondral qui va alors s'altérer [22].

Les ostéoblastes produisent eux aussi des médiateurs pro-inflammatoires tels que des MMPs et la PGE₂ en réponse à un stress mécanique. Ceux-ci altèrent d'une part l'os sous-chondral, mais aussi le cartilage [7]. De plus, les cytokines pro-inflammatoires (telles qu'IL-1 β) produites par les chondrocytes et synoviocytes seraient à l'origine de la lyse osseuse en activant les ostéoclastes. Par ailleurs, les micro-fractures seraient elles aussi impliquées dans ce remodelage osseux [22].

Le remaniement de l'os sous-chondral est à l'origine d'une production d'ostéophytes sous l'influence des facteurs de croissance tentant de réparer la trame osseuse précédemment altérée, mais ces excroissances osseuses impactent directement l'amplitude de mouvement permise par l'articulation qui se voit diminuée. De plus, une altération du cartilage et un processus inflammatoire sont provoqués par les fréquentes fractures de ces ostéophytes qui sont donc impliqués dans l'entretien et l'aggravation de la pathologie arthrosique [23].

• **Modifications du liquide synovial**

Un défaut de sécrétion d'un ou plusieurs composants essentiels du liquide synovial peut altérer ses propriétés lubrifiantes et ainsi participer à l'érosion cartilagineuse [4].

Lors d'un phénomène arthrosique, les synoviocytes produisent également des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-1 β , le TNF- α , la PGE₂ et le NO. Ceux-ci renforcent l'effet de ceux produits par les chondrocytes et entretiennent la dégradation de la MEC du cartilage [5][7].

De plus, on y observe non seulement une diminution de la concentration en acide hyaluronique, mais également une modification de sa structure. Ceci entraîne la fluidification du liquide synovial et donc l'augmentation du phénomène de friction entre les surfaces articulaires, ce qui participe d'autant plus à la dégradation du cartilage articulaire [11].

D'autre part, la composition du liquide synovial peut également être altérée par la modification de la perméabilité membranaire résultant de l'étirement de l'articulation ou d'un processus inflammatoire [7].

Enfin, une synovite sévère peut être à l'origine d'un épanchement articulaire délétère pour l'articulation. En effet, on observe dans ce cas-là une surproduction de liquide synovial. Ceci peut, à terme, conduire

à une fibrose de la capsule articulaire qui altère à son tour la fonction articulaire provoquant ainsi une boiterie mécanique [4].

1.2.2.2 Pour le cheval

Les divers facteurs vus précédemment entraînent des lésions dégénératives et irréversibles du cartilage articulaire, caractéristiques de la maladie arthrosique.

Le cartilage n'étant pas innervé, contrairement aux autres structures articulaires, il n'est donc pas directement à l'origine de la douleur. Les stimuli peuvent être d'origine mécanique ou chimique, dans le cas d'une inflammation [21].

Chez le cheval, ceux-ci se manifestent par une baisse des performances accompagnés de signes cliniques évocateurs dont l'intensité peut varier. On observe notamment une douleur à la manipulation, une inflammation de l'articulation (chaude au toucher) accompagnée ou non d'un épanchement synovial, une gêne fonctionnelle (raideur) pouvant évoluer vers une boiterie, notamment à froid, plus marquée sur sol dur et s'améliorant à chaud ainsi qu'une flexion dynamique positive [13]. A noter que les symptômes évoluent de pair avec les lésions cartilagineuses [24].

Les articulations des membres (boulet, jarret, genou) sont les plus sujettes au développement d'arthrose car elles sont très sollicitées du fait du poids qu'elles supportent et des chocs auxquels elles sont exposées mais le cartilage permettant la jonction des vertèbres dorsales, notamment dans la région thoracolumbaire y est aussi sensible [13].

1.2.3 Bilan : schéma récapitulatif

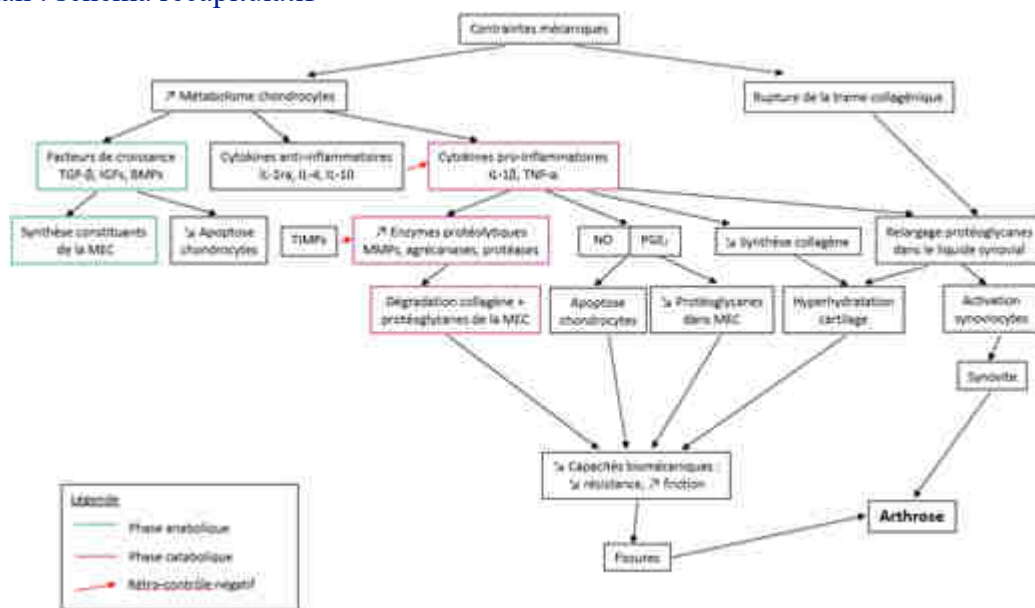


Figure 5 : Synthèse des modifications de la MEC à l'origine du développement de la pathologie arthrosique

2 Prise en charge et traitements actuels

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de la maladie arthrosique. Les thérapies utilisées consistent à ralentir la dégénérescence cartilagineuse et soulager les symptômes engendrés par la pathologie et ainsi en réduire les manifestations cliniques. Outre la prise en charge pharmacologique qui sera abordée au cours de ce travail, les mesures préventives et les traitements non médicamenteux occupent aussi une place importante dans la gestion physique du cheval de sport.

Il est donc essentiel de prendre soin de son cheval afin d'éviter ou du moins retarder la survenue d'arthrose au maximum. Le maintien d'une bonne tonicité musculaire tout en veillant à limiter les facteurs de risque est essentiel pour protéger les articulations. La poursuite d'une activité physique adaptée est donc recommandée en complément des traitements détaillés ci-après lorsque ceux-ci deviennent nécessaires.

2.1 Par voie orale

2.1.1 Anti-arthrosiques d'action lente

Les traitements par voie orale sont souvent utilisés en première intention afin de limiter l'apparition de lésions arthrosiques des chevaux de sport ainsi que d'en soulager les premières manifestations cliniques.

Parmi eux, les anti-arthrosiques d'action lente tels que la **glucosamine** et la **chondroïtine**.

Ces derniers sont administrés dans le but de soutenir les fonctions articulaires et de palier aux premiers signes de dégénérescence du cartilage.

Ce sont des glycosaminoglycanes agissant comme précurseurs dans la synthèse cartilagineuse. Leur utilisation semble pertinente compte tenu de la diminution du taux de protéoglycanes dans la MEC observée lors d'un phénomène arthrosique.

2.1.1.1 *Glucosamine*

La glucosamine est un amino-monosaccharide dérivé de la chitine, constituant majeur de la cuticule des arthropodes.

Elle entre dans la composition d'autres glycosaminoglycanes tels que le sulfate de chondroïtine ou l'acide hyaluronique [25].

Son mécanisme d'action n'est pas encore bien défini mais plusieurs études démontrent son efficacité et lui confèrent des propriétés chondroprotectrices et anti-inflammatoires.

En effet, lorsqu'elle est ajoutée à une culture cellulaire, on y observe une élévation de l'UDP (Uridine diphosphate)-N-acétylglucosamine, molécule nécessaire à la formation de glycosaminoglycanes tels que l'acide hyaluronique ou la kératine sulfate [25].

D'autre part, elle agirait en inhibant les protéases, l'IL-1 β de la MEC et la production de monoxyde d'azote ainsi qu'en modifiant l'activité des phospholipases A2, enzymes hautement impliquées dans les réactions inflammatoires [26].

2.1.1.2 Chondroïtine

Le sulfate de chondroïtine est une longue chaîne polymérique composée de disaccharides de sulfate de galactosamine et d'acide glucuronique.

Il est naturellement présent dans la matrice du cartilage puisqu'il compose la majorité des glycosaminoglycanes du cartilage articulaire [26][27].

Le sulfate de chondroïtine utilisé dans les compléments alimentaires est donc issu de sources naturelles telles que le cartilage de requins ou de bovins [27].

Son mécanisme d'action n'est cependant pas bien élucidé non plus. Il contribuerait à la production d'une association de substrats se déposant sur la matrice cartilagineuse. De plus, le sulfate de chondroïtine agirait en inhibant les protéases, en stimulant la synthèse des glucosaminoglycanes ainsi que du collagène et améliorerait la viscosité du liquide synovial en augmentant la concentration d'acide hyaluronique [26].

2.1.1.3 Utilisation thérapeutique

L'association de glucosamine et de chondroïtine semble être intéressante au vu de leurs actions complémentaires. En effet, la chondroïtine potentialise la synthèse des constituants de la MEC tandis que la glucosamine empêche leur dégradation.

Cet effet synergique est mis à profit dans de nombreuses présentations afin de préserver au maximum l'intégrité du cartilage. La majorité des spécialités commercialisées y associent des plantes anti-inflammatoires telles que l'harpagophytum, la reine des prés ou le curcuma ; reminéralisantes comme la prêle ainsi que des anti-oxydants (vitamines C et E). Le méthylsulfonylméthane (MSM) est également souvent retrouvé dans la composition de ces compléments alimentaires. En effet, ce métabolite actif du

diméthylsulfoxyde (DMSO) est employé pour ses propriétés anti-inflammatoires (diminution de la production d'eicosanoïdes) [28].

Spécialité	Posologie	Equivalent Glucosamine	Equivalent Chondroïtine	Autres composants
Ekyflex Arthro® (granulés) <i>Audevard</i>	30 à 60 g par jour	6813 à 13 626 mg (sulfate) par jour	546 à 1092 mg (sulfate) par jour	Hydrolysat de collagène marin, MSM, Curcuma, Poivre noir
Equistro Artphyton® (poudre) <i>Vétoquinol</i>	100 à 150 g par jour	2,5 % soit 2500 à 3750 mg (chlorhydrate) par jour	/	Harpagophytum, Cassis, Saule, Erigéron, Prêle
Top-Flex® (poudre) <i>Greenpex</i>	50 g par jour	7,8 % soit 3900 mg par jour	5 % soit 2500 mg (sulfate) par jour	MSM

Spécialités à base de Glucosamine et Chondroïtine à usage équin commercialisées en France [29][30][31]

A noter que l'utilisation de chondroprotecteurs est avant tout préventive et limitée au traitement de l'arthrose débutante. Ce traitement de fond peut être associé à d'autres traitements dans les cas plus sévères [28].

2.1.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Lorsque la pathologie arthrosique gagne du terrain et devient plus invalidante pour le cheval, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut être envisagée.

Les AINS sont des inhibiteurs de cyclo-oxygénase (COX), enzyme permettant la formation de prostanoides à partir de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires. Par conséquent, les AINS inhibent la formation de prostaglandines et de thromboxanes [26][28][32].

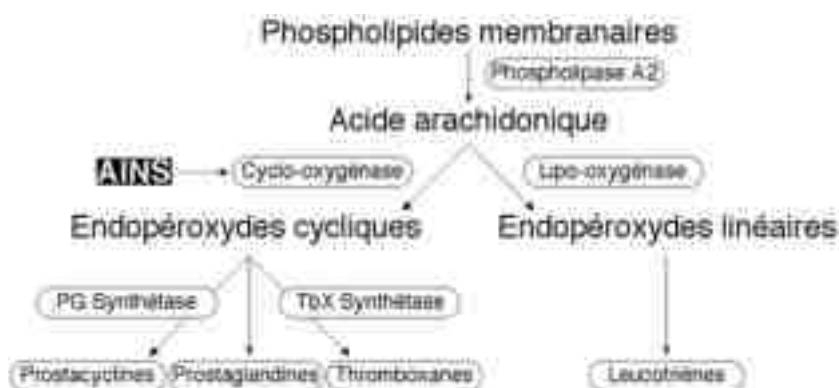


Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens [33]

Plusieurs isoenzymes de COX sont actuellement connues [26][28][32] :

- COX-1 (ou COX constitutive) qui prédomine dans les conditions physiologiques puisqu'elle est nécessaire à l'homéostasie et à la protection de la muqueuse gastro-intestinale ainsi que du système rénal
- COX-2 (ou COX inducible) dont l'expression est régulée par plusieurs cytokines impliquées dans les processus inflammatoires, telles que l'IL-1 β et le TNF- α
- COX-3, encore mal connue

Il est donc aisé de comprendre que l'utilisation d'AINS anti-COX-2 sélectifs est à privilégier afin de réduire les symptômes associés à une pathologie inflammatoire telle que l'arthrose [34] et d'éviter une toxicité digestive, voire rénale [28].

Plusieurs molécules sont utilisées à cette fin chez les équidés.

2.1.2.1 Phénylbutazone

La Phénylbutazone (PBZ) est l'AINS le plus utilisé chez le cheval, bien qu'il ne soit pas sélectif. Il se lie fortement aux protéines plasmatiques, subit un métabolisme hépatique et est excrété dans les urines.

Sa demi-vie plasmatique est d'environ 5h30 lorsqu'il est administré à la dose de 4,4 mg/kg par voie intraveineuse. Ce temps de demi-vie augmente avec l'âge [26].

La PBZ est principalement administrée par voie orale (**Equipalazone®** poudre) à raison de 4 mg par kg de poids, matin et soir le premier jour, puis 2 mg/kg, matin et soir du 2^{ème} au 5^{ème} jour, puis 1 mg/kg en prise unique du 6^{ème} au 9^{ème} jour.

A titre indicatif, 1 sachet d'**Equipalazone®** est dosé à 1000 mg de Phénylbutazone.

La poudre peut être mélangée à une faible quantité d'aliment sec mais il est préférable d'administrer le médicament à distance des repas de manière à optimiser le temps d'absorption [35]. A jeun, les concentrations plasmatiques maximales peuvent être atteintes en 1 à 6h, contre 13h après un repas [26].

2.1.2.2 Flunixin

La flunixin est un inhibiteur réversible non sélectif de la COX essentiellement éliminé par voie urinaire sous forme conjuguée [35].

Contrairement à la PBZ, le temps de demi-vie de la flunixinine est relativement court. En effet, il se situe entre 1,6 et 2,5h. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes à 7,5h selon que l'animal soit à jeun ou non [26].

La flunixinine se lie fortement aux protéines et s'accumule rapidement au sein des foyers inflammatoires, ce qui retarde son élimination et explique donc sa longue durée d'action (jusqu'à 30h) malgré une demi-vie courte [26][35].

Elle est administrée à la dose de 1 mg par kilo de poids et par jour sous forme d'une pâte orale (**Finadyne®**, **Cronyxin®**) dosée à 50 mg de flunixinine par gramme de pâte. Le traitement peut être poursuivi durant 5 jours maximum en fonction de la réponse clinique [35].

2.1.2.3 Acide acétylsalicylique

L'aspirine est souvent utilisée par voie orale car elle est peu onéreuse mais elle est moins efficace chez le cheval [28] et doit être réservée au traitement des douleurs d'intensité légère à modérée.

Après administration orale, l'acide acétylsalicylique est rapidement absorbé et hydrolysé en acide salicylique qui se lie en grande partie aux protéines plasmatiques [35]. Sa demi-vie est donc très courte (moins d'une heure) [28].

La dose recommandée chez les équidés est de 30 à 50 mg d'acide acétylsalicylique par kilo de poids et par jour, en une ou deux administrations quotidiennes, durant 2 à 3 jours. La poudre (**Aspirine Coophavet®**, **Actispirine®**, **Salicyline®**) est à diluer dans l'eau de boisson ou un aliment liquide [35].

2.1.2.4 Méloxicam

L'utilisation du méloxicam est plus répandue chez les carnivores du fait de son coût élevé mais il peut néanmoins être administré aux équidés [28]. Il s'agit également d'un AINS non sélectif de la COX. La dose recommandée est de 0,6 mg/kg de poids et par jour, sans dépasser les 14 jours de traitement. Pourvu d'une très bonne biodisponibilité par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures en moyenne. Sa demi-vie d'élimination se situe, quant à elle, entre 7,5 et 8h chez les chevaux adultes [35].

Plusieurs spécialités à base de méloxicam possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) équine en France. Elles se présentent soit sous forme de suspension orale (**Métacam®**) dosée à 15mg/ml ou de granulés (**Inflacam®**) conditionnés sous forme de sachets contenant chacun 330 mg de principe actif [35].

2.1.2.5 Védaprofène

Le Védaprofène (**Quadrisol®**, gel oral dosé à 100mg/ml) est indiqué pour le traitement de la douleur et de l'inflammation associées aux troubles musculo-squelettiques chez les chevaux à la posologie de 2 mg par kilo à administrer par voie orale deux fois par jour initialement puis 1mg/kg à administrer toutes les 12 heures en entretien, sur une durée maximale de 14 jours [35]. Non sélectif de la COX, il est rapidement absorbé et possède une biodisponibilité de l'ordre de 90 %. Celle-ci se voit diminuée en cas d'administration lors des repas. Son temps de demi-vie est compris entre 5,8 et 8,3h [36].

2.1.2.6 Firocoxib

Il s'agit du premier AINS COX-2 sélectif en médecine équine [28]. Après administration, le firocoxib est absorbé rapidement et sa concentration maximale est atteinte en 3,9h. Son temps de demi-vie est assez long du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques. Il est compris entre 29,6h (après administration unique) et 50,6h (après 14 jours de traitement). Après avoir été métabolisé au niveau hépatique, l'élimination se fait principalement par les urines mais également par excrétion biliaire [35].

La dose recommandée est de 0,1 mg de firocoxib par kilo de poids et par jour, sans dépasser 14 jours de traitement consécutifs. La spécialité **Equioxx®** se présente sous forme de pâte orale dosée à 8,2 mg de firocoxib par gramme de pâte, ainsi que sous forme de comprimés à croquer libérant chacun 57 mg de principe actif [35].

2.2 En injection systémique

2.2.1 AINS

Certains AINS se présentent sous forme de solutions injectables. Leur mécanisme d'action est le même que lorsqu'ils sont administrés par voie orale (cf 2.1.2.).

2.2.1.1 Flunixin

Pour rappel, la flunixin est un inhibiteur réversible non sélectif de la COX [35].

Sa concentration plasmatique maximale est obtenue 30 minutes après injection par voie intraveineuse (IV) d'une dose d'1 mg par kilo et par jour de **Finadyne®** (solution injectable dosée à 50mg/ml). Le traitement peut être poursuivi durant 5 jours consécutifs en fonction de la réponse clinique obtenue [35].

2.2.1.2 Méloxicam

L'administration de **Métacam®** (solution injectable dosée à 20 mg/ml) chez les chevaux se fait par injection unique d'une dose de 0,6 mg/kg de poids par voie IV. Un relais par la suspension orale Métacam® peut être envisagé à la même dose et débuté 24 heures après l'injection [36].

2.2.1.3 Kétoprofène

Le kétoprofène est également utilisé dans le traitement de l'inflammation et de la douleur lors d'affections du système ostéo-articulaire telles que l'arthrose.

AINS non sélectif de la COX, il est absorbé rapidement après injection par voie IV ou IM (intramusculaire). Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 1 heure environ mais ne persistent pas longtemps. Au contraire, les concentrations de kétoprofène restent élevées et constantes dans les sites inflammatoires durant 30 à 36 h après une injection IV [35]. Ce phénomène pourrait en partie expliquer la faible toxicité de la molécule comparativement aux autres AINS [26].

L'élimination, quant à elle, se fait essentiellement par voie urinaire et est complète en 96 heures.

La posologie recommandée est de 2,2 mg de **Ketofen®** (solution injectable dosée à 100 mg/ml) par kilo de poids et par jour, à répéter sur une durée de 3 à 5 jours consécutifs [35].

Cependant, malgré l'excellente analgésie provoquée par le kétoprofène, son efficacité anti-inflammatoire reste moindre chez le cheval [28].

2.2.1.4 Firocoxib

Le firocoxib, qui est le seul AINS COX-2 sélectif commercialisé en médecine vétérinaire équine à ce jour, est également présent dans la spécialité **Equioxx®** injectable dosée à 20 mg/ml [35].

La posologie recommandée est de 0,09 mg par kilo et par jour à administrer par voie IV, sur une durée maximale de 14 jours.

Outre les effets secondaires gastriques et rénaux qui sont quasi-nuls lors de l'utilisation de firocoxib, il permet également une amélioration supérieure de la fonction articulaire par rapport aux autres AINS cités, du fait de sa sélectivité [37].

2.2.2 Biphosphonates

Les biphosphonates (BP) sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse qui agissent principalement sur les ostéoclastes matures. Il se composent de deux groupes phosphates liés à un atome de carbone et de chaînes latérales azotées ou non. La présence d'azote leur confère une plus forte activité thérapeutique [38].

Les BP utilisés en médecine vétérinaire équine (tiludronate et clodronate), non azotés, nous allons uniquement aborder cette catégorie au cours de ce travail.

Les bisphosphonates non azotés (BPNA) induisent l'apoptose des ostéoclastes en provoquant une accumulation intracellulaire d'adénosine triphosphate (ATP) cytotoxique. En effet, ils peuvent être intégrés dans des molécules d'ATP, créant ainsi des analogues d'ATP non hydrolysables. De ce fait, la phosphorylation des molécules d'ATP ainsi que la gestion des enzymes régulatrices se verront perturbées [38][39].

Les BPNA inhibent également les pompes à protons ATP-dépendantes situées dans la membrane plasmique des ostéoclastes. L'acidification de la matrice osseuse nécessaire à sa résorption ne peut donc plus se faire.

Enfin, en modifiant la phosphorylation des protéines du cytosquelette, les BPNA peuvent perturber l'adhésion des ostéoclastes à la surface osseuse.

Par ces 3 mécanismes, les BPNA entraînent donc une diminution de l'activité ostéoclastique et ainsi, de la résorption osseuse impliquée dans l'entretien du processus dégénératif observé en cas d'arthrose [38].

Il a également été montré que les BPNA étaient à l'origine d'une inhibition de l'activité des MMPs, enzymes largement impliquées dans la pathologie arthrosique [35].

2.2.2.1 Tiludronate

Commercialisé sous le nom de **Tildren®** (solution dosée à 5 mg/ml après reconstitution), ce BPNA est indiqué chez les chevaux âgés de plus de 3 ans présentant une boiterie associée à un processus ostéolytique. Son effet n'a pas encore été étudié chez les chevaux plus jeunes [38].

Le Tildren® a prouvé son efficacité pour ralentir l'évolution de l'arthrose, notamment au niveau du jarret (éparvin) [28].

Son administration se fait par voie IV lente à la dose de 0,1 mg d'acide tiludronique par kilo de poids et par jour et peut être poursuivi durant 10 jours consécutifs [35]. En pratique, une administration unique

est le plus souvent effectuée et renouvelée une ou plusieurs fois dans l'année en fonction de la sévérité des lésions observées.

D'un point de vue pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques de tiludronate diminuent rapidement après chaque injection. Sa demi-vie est de l'ordre de 4,5h. La distribution se fait principalement dans l'os où il se fixe préférentiellement sur les sites de remodelage actifs à hauteur de 30 à 50 % de la dose administrée. Le principe actif n'est pas métabolisé et éliminé majoritairement par voie urinaire. Il faut compter 96 heures pour une élimination de 25 à 50 % de la dose injectée lors d'une administration unique [35].

Les effets secondaires observés sont transitoires et disparaissent dans les 6 heures suivant l'administration [38]. Ils sont principalement d'ordre gastro-intestinaux et peuvent provoquer l'apparition de coliques chez les chevaux les plus sensibles [35].

2.2.2.2 Clodronate

L'acide clodronique, commercialisé dans la spécialité **Osphos®** (dosée à 51 mg/ml), est quant à lui administré par voie IM. Le traitement consiste en l'injection d'1,53 mg de clodronate par kilo de poids à diviser en parts égales pour une administration en deux ou trois sites d'injections distincts. La dose maximale recommandée est de 765 mg d'acide clodronique pour un cheval.

Après administration unique, le profil pharmacocinétique est caractérisé par une absorption rapide puisque le pic plasmatique est obtenu en 0,6h mais une phase d'élimination plus longue. En effet, la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 12h.

Rares sont les effets indésirables observés lors de l'administration de la dose recommandée.

Ce BP régule le métabolisme osseux en empêchant la formation, l'agrégation et la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite, en plus d'inhiber la fonction cellulaire des ostéoclastes [35][36].

De plus, il a l'avantage d'être moins onéreux que le tiludronate vu précédemment.

2.2.3 Glycosaminoglycanes polysulfatés

Les glycosaminoglycanes polysulfatés (GAGP) sont des analogues des glycosaminoglycanes physiologiquement retrouvés dans le cartilage articulaire.

De nombreuses études ont démontré leur efficacité dans la prévention et le traitement de l'arthrose chez le cheval, notamment sur le plan biomécanique.

Les GAGP agissent en inhibant les enzymes à l'origine de la dégradation du cartilage (protéases). Ils stimulent également la synthèse des protéoglycanes, du collagène ainsi que de de l'acide hyaluronique et augmentent de ce fait la viscosité du liquide synovial. L'effet chondroprotecteur des GAGP se traduit par une diminution de la fibrillation et l'érosion du cartilage observées en cas d'arthrose [40].

L'**Adequan®** (solution injectable dosée à 500 mg par ampoule de 5 ml) est le seul GAGP possédant une AMM en médecine vétérinaire équine à l'heure actuelle. Il est indiqué dans le traitement des boiteries dues à des affections articulaires aseptiques dégénératives telles que l'arthrose.

Il est administré par voie IM profonde à la dose de 500 mg par animal, tous les 4 jours, pour un total de 7 injections.

La concentration sérique maximale est atteinte deux heures après l'injection IM et sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,9 h. Les concentrations maximales de GAGP dans le liquide synovial sont obtenues en 2 à 4 heures après l'injection mais elles diminuent rapidement également du fait de la plus forte affinité des GAGP pour le cartilage. Après métabolisation, leur élimination se fait essentiellement par voie urinaire.

Les effets secondaires observés sont minimes. Dans de rares cas, des réactions locales transitoires peuvent apparaître au point d'injection [35].

Cependant, certaines études déplorent le manque d'efficacité des GAGP après administration par voie IM chez le cheval [28]. Elles suggèrent qu'une dose plus élevée et/ou une période de traitement plus longue pourraient être nécessaires afin d'atteindre des concentrations intra-articulaires efficaces [40].

2.3 En injection intra-articulaire

Certaines molécules, telles que les glucocorticoïdes, sont préférentiellement administrées localement pour en réduire les effets indésirables systémiques. Cette voie d'administration peut également être mise à profit si les propriétés du produit injecté présentent un intérêt mécanique, comme c'est le cas de l'acide hyaluronique.

2.3.1 Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) sont très largement employés en médecine vétérinaire équine dans le but de réduire les manifestations cliniques de l'arthrose grâce leur fort pouvoir anti-inflammatoire. Ils permettent une diminution rapide des symptômes de l'inflammation tels que la douleur, la chaleur et l'œdème [41].

Les GC sont des corticostéroïdes agissant sur le métabolisme protidique et glucidique. Physiologiquement, ce sont la cortisone et le cortisol qui jouent ce rôle d'anti-inflammatoire stéroïdien (AIS).

Les GC permettent la modulation de l'expression de gènes après pénétration au sein de la cellule cible. En se fixant sur des récepteurs nucléaires, ils vont induire ou bloquer une synthèse protéique qui aboutira à la réponse physiologique [2].

Leur mécanisme anti-inflammatoire se fait via la synthèse de lipocortine qui, en inhibant la formation d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires par l'intermédiaire de la phospholipase A2, inhibe la production de nombreux facteurs pro-inflammatoires tels que la PGE2, le thromboxane A2 et les leucotriènes [42].

L'activité anti-inflammatoire plus marquée des GC par rapport aux AINS est expliquée par leur action inhibitrice à la fois sur la voie des prostanoides mais également celle des leucotriènes, cette dernière n'étant pas affectée par les AINS [26].

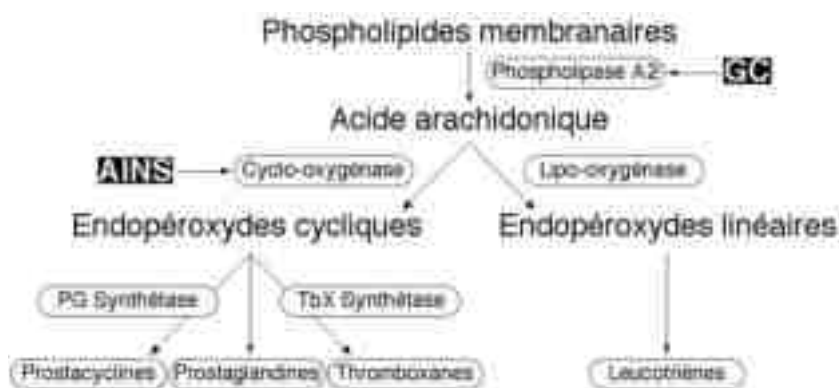


Figure 7 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires [33]

De plus, l'activation du récepteur des GC induit également la répression de nombreuses cytokines à l'origine de la dégénérescence de la matrice, notamment l'IL-1 β et le TNF- α .

Ils inhibent également le NF- κ B (*Nuclear Factor κ B*), protéine qui présente un rôle majeur dans la production de cytokines pro-inflammatoires [26].

En effet, lors du processus arthrosique, l'activité ostéoclastique dépasse largement l'activité ostéoblastique d'où l'observation d'un remodelage osseux. Or, la résorption osseuse est activée par la liaison entre le récepteur activateur de NF κ B (RANK) et son ligand (RANKL).

D'autre part, le NF κ B serait aussi à l'origine de la régulation de plusieurs enzymes protéolytiques (MMPs, agrécanases) [43].

Par ailleurs, les GC affectent également les processus inflammatoires leucocytaires puisqu'ils sont à l'origine d'une diminution de l'activité des macrophages. On observe notamment une lymphopénie ainsi qu'une polynucléose [26].

Ces propriétés immunodépressives non négligeables des AIS majorant considérablement le risque de survenue d'infections, le traitement par voie locale sera souvent préféré à une administration systémique, à l'origine de davantage d'effets secondaires [44].

En effet, en agissant sur le métabolisme glucidique d'une part, les AIS favorisent la survenue d'une hyperglycémie, ainsi qu'une augmentation du catabolisme protidique d'autre part. Une augmentation de la lipolyse avec redistribution des dépôts lipidiques ainsi que des troubles électrolytiques sont également observés.

Les GC peuvent également engendrer une insuffisance cortico-surrénalienne, voire l'apparition d'ulcères gastro-duodénaux [26].

Lorsqu'un traitement par voie intra-articulaire est envisagé, le choix de la molécule administrée sera fonction de l'activité du cheval et selon l'amplitude de mouvement que demande l'articulation concernée. De même, les doses de corticoïdes utilisées en injection intra-articulaire peuvent varier en fonction de la sévérité du cas à traiter, du volume de l'espace articulaire et de la réponse clinique [41]. A noter que la posologie des AIS utilisés par voie intra-articulaire repose à ce jour plus sur les diverses expériences cliniques menées que sur de réelles études [26].

En thérapeutique, plusieurs GC de synthèse sont utilisés comme notamment la méthylprednisolone et la dexaméthasone [26].

Ils se présentent soit sous forme d'alcool et sont donc directement actifs, soit sous forme estérifiée : on parle dans ce cas-là de prodrogues. Cette forme à action retardée sera préférée à un GC d'action courte dont l'efficacité est moindre du fait de son élimination trop rapide de l'articulation [44][45][46][47]. La solubilité d'un ester de GC est inversement proportionnelle à sa durée d'action. Ainsi, on choisira l'injection d'une suspension aqueuse plutôt qu'une solution aqueuse. Toutefois, l'association de deux esters de solubilités différentes peut présenter un intérêt thérapeutique pour obtenir un effet à la fois rapide et prolongé [45][46].

Principe actif (DCI)	Spécialité	Dose administrée
Méthylprednisolone	Dépo-Médrol® Zoetis 36 mg/ml (acétate) <i>Suspension injectable</i> <i>Flacon de 5 ml</i>	36 à 108 mg (soit 1 à 3ml = dose totale maximale)
	Dexadreson® MSD 2 mg/ml (phosphate sodique) <i>Solution injectable</i> <i>Flacons de 20 et 50 ml</i>	0,25 à 10 mg (soit 0,125 à 5ml par animal)
Dexaméthasone	Dexalone® Coophavet 1,52 mg/ml (phosphate de disodium) <i>Solution injectable</i> <i>Flacons de 50 et 100 ml</i>	0,25 à 10 mg (soit 0,125 à 5ml par animal)
	Dexazone® Virbac 2 mg/ml <i>Solution injectable</i> <i>Flacon de 50 ml</i>	2 à 5 mg (1 à 2,5 ml par animal)
	Rapidexon® Dechra 2 mg/ml (phosphate de disodium) <i>Solution injectable</i> <i>Flacon de 50 ml</i>	2 à 10 mg (1 à 5 ml par animal)

Spécialités injectables par voie intra-articulaire à base de GC commercialisées en France et ayant une AMM pour les équidés, Anses – Index des médicaments vétérinaires autorisés en France

La triamcinolone et la bétaméthasone peuvent également être administrées par voie intra-articulaire mais il n'existe à ce jour aucune spécialité possédant une AMM pour les équidés sur le marché [44].

Se pose cependant la question de la reprise d'activité suite à une injection intra-articulaire de GC. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités listées ci-dessus préconise un repos de l'animal durant 3 jours minimum, suivi d'une reprise d'activité progressive sur au moins 3 semaines

sans atteindre le plein potentiel de performance avant 7 semaines [36][44]. L'immobilisation totale sur du long terme est rarement conseillée puisqu'elle accentue les lésions cartilagineuses. Au contraire, l'exercice modéré favorise la synthèse des protéoglycanes et stimule donc le métabolisme articulaire [48].

Mais bien qu'ils améliorent globalement les signes cliniques, l'utilisation de corticoïdes par voie locale demeure controversée. De nombreuses études ont démontré que les glucocorticoïdes auraient des conséquences néfastes sur le cartilage articulaire et les structures osseuses à long terme [44][47] telles que la diminution de la taille des chondrocytes, la perte de GAG, l'inhibition de la synthèse de protéoglycanes et la nécrose des chondrocytes [49].

C'est notamment la forte concentration ainsi que la durée d'exposition prolongée qui seraient à l'origine des effets secondaires rapportés [26].

Le rapport bénéfice/risque doit donc toujours être évalué lors de l'instauration du traitement pour lequel on administrera la dose minimale efficace afin de réduire la survenue d'effets délétères sur le cartilage.

D'autre part, la survenue d'une synovite transitoire induite par cristallisation des corticoïdes au sein de l'articulation peut faire suite à l'infiltration. En effet, certains GC sont injectés sous forme de prodrogues contenus dans une matrice à type de cristaux. Ceux-ci se concentreraient alors préférentiellement dans les chondrocytes malades une fois la molécule d'intérêt relarguée, provoquant une réaction inflammatoire locale. Celle-ci est généralement de courte durée et ne semble pas avoir d'incidence sur l'articulation traitée. L'utilisation d'esters ramifiés permet d'éviter le risque d'apparition de cette complication [47].

Enfin, l'arthrite septique est la complication la plus à craindre étant donné les propriétés immunodépressives des GC [47].

Mais globalement, les GC présentent un effet bénéfique s'ils sont utilisés judicieusement [26].

Par conséquent, les corticostéroïdes restent les agents thérapeutiques les plus fréquemment employés, en dépit de leurs effets délétères systémiques et locaux potentiels [49].

2.3.2 Viscosupplémentation

La viscosupplémentation est utilisée en alternative à l'infiltration de corticoïdes chez le cheval depuis les années 1990. Elle consiste en l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique (AH) [49].

L'AH est présent dans de nombreux tissus et fluides de l'organisme et notamment retrouvé dans le cartilage articulaire et le liquide synovial à l'état physiologique. Il s'agit d'un glycosaminoglycane

(GAG) naturel, non protéique et non-sulfaté, produit par les synoviocytes de la membrane synoviale et les chondrocytes du cartilage articulaire. Il se compose d'un enchainement d'unités répétées de disaccharides formées d'acide D-glucuronique et de N-acétylglucosamine. Au pH physiologique, l'AH se trouve sous forme ionisée, on parle alors de hyaluronate. Le terme hyaluronane, quant à lui, fait référence à l'acide hyaluronique et ses sels [41].

Au niveau articulaire, l'AH joue un rôle biomécanique majeur. En effet, il est impliqué dans divers processus physiologiques tels que la lubrification, l'équilibre de l'hydratation, la viscoélasticité et le maintien de la structure de la MEC [41].

Chez le cheval, la concentration en AH dans les articulations saines est de l'ordre de 0,33 à 1,5 mg/mL et son poids moléculaire est compris entre 2 000 et 3 000 kDa. La concentration du liquide synovial en AH varie néanmoins d'une articulation à l'autre et serait plus élevée dans les plus petites articulations [41][50].

Le vieillissement de l'animal et la pathologie arthrosique entraînent, quant à eux, une altération des propriétés du liquide synovial due en partie aux modifications structurelles de l'AH à savoir une diminution de sa concentration ainsi que de son poids moléculaire. Il est alors dépolymérisé et son poids moléculaire se voit diminuer [51]. C'est pourquoi la viscosupplémentation présente un intérêt thérapeutique dans le traitement de l'arthrose [41].

L'injection intra-articulaire d'AH (**Synvet®**, **Hyonate®**) permet de restaurer les propriétés rhéologiques du liquide synovial altérées lors de la pathologie arthrosique améliorant ainsi ses propriétés mécaniques et prévenant de ce fait l'évolution de la dégradation du cartilage [24][49].

Les études expérimentales ont démontré que l'administration intra-articulaire de doses allant de 20 à 40 mg d'AH permettait une amélioration fonctionnelle significative avec diminution considérable des boiteries chez les chevaux traités. Elles suggèrent néanmoins que les effets bénéfiques de l'injection d'AH sont d'une part dus à ses propriétés physico-chimiques mais également à ses effets pharmacologiques [41].

En effet, en dehors de ses liaisons avec les glycoprotéines matricielles, l'AH se lie également avec des récepteurs cellulaires exprimés à la surface des chondrocytes tels que des glycoprotéines membranaires (CD44) mais aussi des récepteurs de la motilité médiée par le hyaluronate (RHAMM), des molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM-1) et des récepteurs de type Toll (TLR-4). Ces liaisons ligand/récepteur régulent la signalisation, la différenciation et la prolifération cellulaires [41][49].

L'AH peut ainsi moduler la réponse inflammatoire par différents mécanismes : d'une part en bloquant les voies de signalisation intracellulaires impliquées dans les cascades inflammatoires et cataboliques, et d'autre part, en activant des récepteurs impliqués dans la signalisation anti-inflammatoire [49].

Il en résulte :

- Une diminution de l'expression des enzymes protéolytiques (MMPs, agrécanases) du fait de l'inhibition de la liaison de l'IL-1 à son récepteur par l'intermédiaire du récepteur de surface CD44
- Une Inhibition de la synthèse de PGE₂ normalement induite par l'IL-1
- Une inhibition de la formation de radicaux libres
- Une inhibition de la différenciation ostéoclastique par l'intermédiaire du TLR-4
- Une stimulation de la production d'AH endogène de haut poids moléculaire plus fonctionnel

Ces différents mécanismes empêchent la dégradation du cartilage et favorisent sa régénération. Ils contribuent à l'activité anti-inflammatoire et au pouvoir antioxydant de l'AH à l'origine d'une diminution de la douleur observée chez les chevaux traités [41][51].

Cet effet chondroprotecteur et structuromodulateur a été mis en évidence grâce à l'étude de la concentration en kératane sulfate du liquide synovial (marqueur du catabolisme du cartilage) après administration d'AH. En effet, il est retrouvé à de plus faibles concentrations dans le liquide synovial des articulations traitées à l'AH, ce qui suggère une plus faible dégradation du cartilage [52].

De récentes études ont mis en évidence l'importance du poids moléculaire de l'AH utilisé en thérapeutique [49]. En effet, un AH de poids moléculaire élevé (proche des conditions physiologiques, soit supérieur à 500 kDa) [44] serait à l'origine d'une meilleure réponse clinique que lors d'administration d'AH de faible poids moléculaire (40 à 150 kDa) [49] du fait de sa plus grande affinité pour ses récepteurs [41][50][51]. L'effet semble être également concentration-dépendant [41].

D'autres études ont également suggéré que l'acide hyaluronique de faible poids moléculaire serait, à l'inverse, à l'origine d'une activité pro-inflammatoire et donc d'une destruction du cartilage [49].

Plus récemment, les résultats d'études suggèrent qu'une association d'AH de haut et bas poids moléculaire aurait un effet anti-inflammatoire plus marqué que l'un ou l'autre employé seul. L'ajout d'AH de faible poids moléculaire pourrait diminuer la chondrotoxicité mise en évidence par l'observation de la viabilité des chondrocytes [49].

L'AH étant un composant physiologique, il s'est avéré sûr et bien toléré au cours des essais cliniques, même après administration répétée [41]. L'injection peut néanmoins engendrer des effets secondaires mineurs et localisés tels qu'une douleur ou une réaction cutanée au point d'injection, qui restent transitoires [44]. A noter qu'il existe tout de même un risque infectieux du fait de l'invasivité du geste [41].

Le traitement par injection intra-articulaire d'AH est toutefois préféré à la voie orale ou intra-veineuse qui exposent à davantage d'effets secondaires du fait du passage systémique qu'elles engendrent. D'autre part, la lubrification de l'articulation est potentialisée en administrant l'AH localement. De plus, la fragilité et le haut poids moléculaire de l'AH laissent présager une mauvaise biodisponibilité de la molécule administrée *per os*. Mais plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'AH utilisé par voie orale ou intraveineuse de par ses effets analgésiques, antioxydants, anti-inflammatoires et de réparation du cartilage par des mécanismes biologiques et pharmacologiques multiples [41].

Au cours de la dernière décennie, l'utilisation de l'AH par voie IV (**Hyonate®**) est devenue plus fréquente, en particulier pour les troubles moins localisés de l'arthrose [41].

Lors d'une étude contre placebo, l'injection intraveineuse a démontré une réduction des boiteries, un amincissement moindre du cartilage et une réduction de la fibrillation présente à la surface du cartilage articulaire [53].

L'AH est cependant indiquée dans le traitement de l'arthrose débutante à modérée mais présente des limites dans le traitement d'une synovite sévère [41].

Spécialité	Posologie (voie IV)	Posologie (voie IA)	Protocole	Poids moléculaire (kDa)	Demi-vie
Hyonate®	4 ml soit 37,8 mg d'AH	2 ml soit 18,9 mg d'AH	3 injections à 1 semaine d'intervalle	300	30 min (IV)
Synvet®	/	2,5 ml soit 47 mg d'AH	1 à 2 injections à 2 ou 3 semaines d'intervalle	1000 à 1800	

Spécialités injectables à base de hyaluronate commercialisées en France et ayant une AMM pour les équidés, Anses – Index des médicaments vétérinaires autorisés en France

(IV : voie intraveineuse, IA : voie intra-articulaire, AH : acide hyaluronique)

Rydell et coll. ont démontré l'intérêt d'associer l'AH et les corticostéroïdes en injection intra-articulaire. Il a été suggéré que dans ce cas, l'AH augmenterait considérablement la réponse clinique des corticostéroïdes mais pourrait également réduire certains de leurs effets secondaires [41].

En effet, bien que provoquant une réponse anti-inflammatoire moins puissante que celle des corticostéroïdes, l'AH se distingue cependant par son effet chondroprotecteur en inhibant la dégradation des protéoglycanes du cartilage ainsi que celle de l'AH du liquide synovial [49].

2.4 Conclusion

Malgré les nombreuses possibilités de traitement symptomatique de l'arthrose disponibles à l'heure actuelle, il existe néanmoins un frein majeur à leur utilisation chez le cheval de sport. En effet, les sports équestres sont soumis aux mêmes réglementations que toute autre activité sportive en terme de contrôle antidopage. L'article L. 3641-2 de la loi 2006-405 du 5 avril 2006 précise qu'« *il est interdit d'administrer ou d'appliquer aux animaux, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou autorisées par les fédérations concernées, ou en vue d'y participer, des substances ou procédés de nature à modifier artificiellement leurs capacités ou à masquer l'emploi de substances ou procédés ayant cette propriété. La liste des substances ou procédés mentionnés au présent article est fixée par arrêté conjoint des ministres chargés des sports, de la santé et de l'agriculture.* »

L'arrêté du 2 Mai 2011 relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article L.241-2 du code du sport et publié au Journal Officiel le 24 Août de la même année précise la liste des substances considérées comme dopantes en vue d'une participation à une compétition.

A ce titre, il faudra être très vigilant au délai minimal s'écoulant entre le traitement et la reprise sportive. Ce délai est variable selon le procédé et la molécule utilisés.

Molécule	Voie d'administration	Temps de détection après arrêt du traitement
Glucosamine	PO	/
Chondroïtine	PO	/
Phénylbutazone	PO	7 jours (168h)
Flunixin	PO / IV	6 jours (144h)
Acide salicylique	PO	<i>Substance à valeur seuil</i>
Méloxiam	PO / IV	3 jours (72h)
Védaprofène	PO	4 jours (96h)
Firocoxib	PO / IV	14 jours (336h)
Kétoprofène	IV / IM	4 jours (96h)
Tiludronate	IV	28 à 30 jours (672 à 720h)
Clodronate	IM	<i>en cours d'évaluation</i>
GAGP	IM	/
Méthylprednisolone	IA	14 à 28 jours (336 à 672h)
Dexaméthasone	IA	2 jours (48h)
Acide hyaluronique	IA	/

Temps de détection des molécules utilisées dans le traitement de l'arthrose chez les équidés aux doses recommandées [37][44][54][55][56]

(PO : per os (voie orale), IV : voie intraveineuse, IM : voie intramusculaire, IA : voie intra-articulaire)

Le contrôle anti-dopage vise à contrôler l'absence de toute substance prohibée de l'organisme du cheval en procédant à un prélèvement sanguin ou urinaire. A noter, qu'il existe une tolérance pour certaines substances dites « endogènes », qui elles ne devront pas dépasser un seuil de positivité.

3 Biotechnologies

Les limites des traitements médicamenteux évoqués précédemment ont conduit à la recherche de nouvelles thérapeutiques, qui soient à la fois bien tolérées et moins contraignantes à utiliser chez les chevaux de sport.

Les connaissances de la physiopathologie de l'arthrose ont permis l'identification de nouveaux traitements à potentiel curatif que nous allons aborder ci-après.

3.1 IRAP (*Interleukin-1 Receptor Antagonist Protein*)

Le procédé IRAP® repose sur l'utilisation de sérum autologue conditionné riche en cytokines à fort potentiel anti-inflammatoire [57].

En effet, nous avons vu précédemment que le médiateur principal impliqué dans la dégénérescence cartilagineuse observée en cas d'arthrose est l'IL-1 β . Celle-ci augmente la synthèse et l'activité de plusieurs enzymes protéolytiques, notamment les MMPs, et d'autres médiateurs pro-inflammatoires tels que la PGE₂ en se liant aux récepteurs IL-1 présents à la surface des chondrocytes.

L'utilisation de l'IRAP (ou IL-1ra), antagoniste compétitif de l'IL-1 β , consiste à inhiber son action en se liant au même récepteur membranaire sans entraîner d'action biologique [58].

Le principe repose sur l'utilisation de sang périphérique de l'animal. Celui-ci est prélevé stérilement et incubé pendant 24h à 37°C au contact de billes de verre préalablement exposées à du sulfate de chrome avant d'être centrifugé durant 10 minutes [57]. L'IL-1ra étant majoritairement produite par les monocytes, le sérum autologue modifié ainsi obtenu se verra ultra concentré en IL-1ra (jusqu'à 140 fois sa valeur initiale) du fait de l'interaction des billes de verre avec les monocytes du sang. Il est ensuite administré par voie intra-articulaire sous anesthésie locale ou sédation du cheval [59].

A noter qu'un seul prélèvement sanguin de 50 ml permet de préparer plusieurs doses de sérum autologue d'environ 2 ml qui pourront être conservées par congélation à -18 °C pendant 1 an afin de réaliser des injections ultérieures si nécessaire [59][60].

Plusieurs études suggèrent de meilleurs résultats lors de l'utilisation de sérum autologue comparativement à l'injection intra-articulaire d'un placebo (solution saline). En effet, la diminution des symptômes semble plus marquée lors de l'utilisation du procédé IRAP où 6 ml de sérum autologue ont été administrés tous les 7 jours [61][62].

L'injection de sérum autologue est particulièrement recommandée dans le traitement de l'arthrose chez les chevaux qui n'ont pas ou peu été soulagés par les traitements conventionnels. Elle est aussi envisagée en cas de contre-indication, notamment à l'utilisation intra-articulaire de glucocorticoïdes [63].

Le volume injecté varie de 1 à 8 ml selon la taille et la localisation de l'articulation à traiter.

Articulation	Volume à injecter
Articulation interphalangienne distale	4 à 6 ml
Articulation interphalangienne proximale	2 à 4 ml
Articulation métacarpo-phalangienne	4 à 6 ml
Carpe	2 à 4 ml
Coude	4 à 6 ml
Articulation tarso-métatarsienne	1 à 2 ml
Tarse	6 à 8 ml
Jarret	4 à 8 ml
Hanche	4 à 8 ml

Doses de référence dans le traitement des arthropathies équinés par IRAP® d'après Weinberger (2008)

De plus, il est conseillé de renouveler l'injection 2 à 3 fois avec un intervalle de 8 à 14 jours pour traiter une articulation chez le cheval. Dans les cas les plus sévères, on renouvellera l'opération 2 à 3 fois par an pour de meilleurs résultats [63]. Cependant, la durée d'efficacité des injections d'IRAP n'est pas connue à ce jour.

Le sérum autologue est relativement bien toléré lors d'une administration intra-articulaire. Les rares effets secondaires observés résultent de l'injection (réactions locales, douleurs) et régressent spontanément dans les 24h [64].

Mais bien que l'IRAP® permette une diminution de l'inflammation ainsi qu'une amélioration des signes locomoteurs, il en est de même que par injection intra-articulaire de glucocorticoïdes. Néanmoins, le sérum autologue reconditionné ne semblerait pas avoir d'effet délétère sur le cartilage [62].

Cependant, de nouvelles études cliniques seraient nécessaires afin de confirmer les avantages d'une thérapeutique par rapport à l'autre.

3.2 PRP (Platelet Rich Plasma)

Une autre approche dans le traitement de l'arthrose chez le cheval consiste en l'administration intra-articulaire de plasma autologue enrichi en plaquettes.

Les plaquettes, principalement responsables du phénomène de coagulation sanguine, libèrent également des facteurs de croissance et des cytokines qui permettent de moduler la réponse inflammatoire et de favoriser la régénération tissulaire [65]. C'est cette capacité qui est mise à profit lors de l'utilisation de PRP dans le traitement des pathologies dégénératives telles que l'arthrose. En effet, il a été montré que la prolifération des chondrocytes et des cellules souches mésenchymateuses augmente en présence de PRP, de même que la synthèse en protéoglycanes et en collagène de type II au sein de la MEC du cartilage [66]. D'autre part, les synoviocytes cultivés en présence de PRP ont montré une augmentation de la production d'AH, ce qui lui conférerait également un rôle lubrifiant au sein de l'articulation [67].

Outre le traitement des lésions arthrosiques, le PRP est également mis à profit dans d'autres indications. En effet, il est capable de stimuler de nombreux types cellulaires tels que les fibroblastes ou les cellules ligamentaires et tendineuses et constitue donc un traitement de choix en médecine vétérinaire [68].

Le PRP est obtenu par prélèvement sanguin stérile centrifugé en présence d'un anticoagulant. La centrifugation permet de séparer les érythrocytes du plasma selon leur densité respective. A l'interface entre les deux est observée une couche leucocytaire (ou « *buffy coat* ») qui concentre en partie les plaquettes après centrifugation, le restant étant situé à l'interface entre cette dernière et le plasma [69].

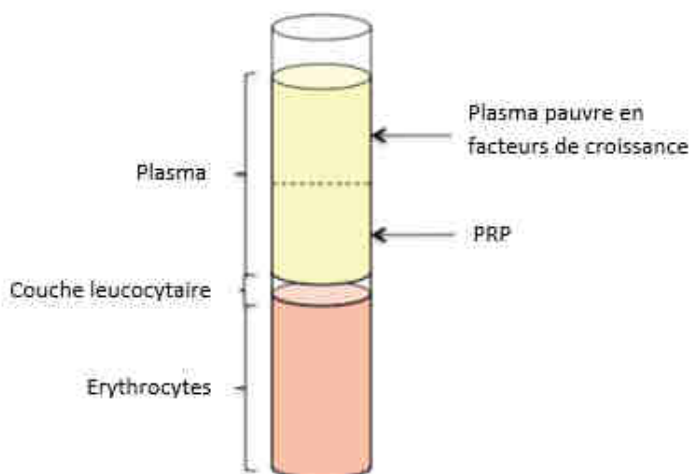


Figure 8 : Résultat de la centrifugation sanguine en présence d'un anticoagulant : les couches sont obtenues par gravité [70]

S'en suit généralement une deuxième étape de centrifugation qui permet de séparer le plasma en deux : le surnageant pauvre en plaquettes et le PRP [69].

Le plasma ainsi obtenu doit alors être trois à cinq fois plus concentré en plaquettes (de l'ordre de 1.10^6 plaquettes/ μ l) qu'à la normale pour être considéré comme tel [71].

Les études divergent cependant quant à la question de l'inclusion des leucocytes dans la fraction du plasma injecté. Les observations cliniques suggèrent d'adapter la composition du PRP en fonction du type de tissu à traiter bien qu'il n'existe à ce jour aucune donnée concluante à ce sujet.

Cependant, il est important que le PRP soit totalement exempt de globules rouges. En effet, leur lyse entraînant une libération de radicaux libres, leur présence serait donc dommageable pour les structures articulaires [72].

Pour pouvoir utiliser le PRP obtenu par centrifugation, il est ensuite nécessaire d'activer les plaquettes en y ajoutant du calcium ou de la thrombine afin qu'elles libèrent les facteurs de croissance tels que le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) qui possède un effet mitotique sur les cellules souches mésenchymateuses ou le TGF- β impliqué dans la différenciation des chondrocytes [57][65]. Ceux-ci jouent un rôle prépondérant dans le processus de cicatrisation tissulaire, tout comme la matrice de fibrine formée suite à l'activation des plaquettes. Cette dernière permet de ralentir la libération des facteurs de croissance en « piégeant » les plaquettes tout en apportant un support d'accroche aux chondrocytes différenciés [71].

Les études ont démontré l'efficacité des injections intra-articulaires de PRP après avoir réalisé 3 injections à 2 semaines d'intervalle chacune. L'amélioration clinique a été progressive mais plus marquée deux mois après la dernière injection, et persistait jusqu'à huit mois. De plus, aucun effet secondaire autre qu'une réaction locale transitoire n'a été rapporté suite au traitement [73][74]. Cependant, la variabilité de la méthode utilisée pour obtenir le PRP peut engendrer des disparités dans les résultats obtenus.

Plus récemment, Linardi et al. ont étudié l'association de l'IRAP® et du PRP. Pour ce faire, ils ont utilisé une solution de protéines autologue (*Autologous protein solution* ou APS) qui s'avère être riche en IL-1ra et en plaquettes. Son utilisation combinerait donc à la fois les bénéfices anti-inflammatoires de l'IRAP® au potentiel régénératif lié à l'activation des plaquettes avec un temps de préparation moindre. Ce nouveau procédé constitue donc une alternative thérapeutique très intéressante dans le traitement des lésions arthrosiques chez le cheval [65].

Dernièrement, l'APS, tout comme l'IRAP, a démontré un effet chondroprotecteur ainsi qu'un effet anti-inflammatoire plus important comparativement à une utilisation intra-articulaire de glucocorticoïdes. Le cartilage étant caractérisé par sa faible capacité intrinsèque de réparation, les traitements régénératifs semblent donc être à privilégier dans le traitement de l'arthrose [75].

3.3 Cellules souches

L'utilisation de cellules souches a, elle aussi, connu un essor considérable pour le traitement de multiples pathologies équine lors de ces vingt dernières années.

En effet, celles-ci possèdent deux caractéristiques fondamentales, à savoir leur capacité d'auto-renouvellement permanent et celle de pouvoir se différencier en de nombreux types cellulaires spécialisées [76]. Elles peuvent être :

- **Totipotentes** : elles sont alors capables de produire un organisme entier
- **Pluripotentes** : prélevées à l'état embryonnaire, elles sont capables de se différencier en cellules de l'une des trois lignées germinales des mammifères
- **Multipotentes** et sont, quant à elles, capables de générer plusieurs types de cellules spécialisées mais limitées à une lignée donnée. Ces dernières sont principalement isolées de la moelle osseuse ou du tissu adipeux [57].

Ce potentiel régénératif est mis à profit lors de l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) dans le traitement de troubles musculo-squelettiques tels que l'arthrose [76][77].

En plus de pouvoir se différencier dans le type cellulaire du tissu lésé traité, les CSM sécrètent également des facteurs de croissance ainsi que des molécules anti-inflammatoires et immunomodulatrices [77][78][79][80]. Certains travaux laissent à penser que seuls ces derniers sont nécessaires aux fins recherchées et que les cellules elles-mêmes ne sont pas indispensables au traitement [57]. En effet, les CSM injectées par voie intra-articulaire ne se positionnent quasiment pas au niveau des structures cartilagineuses lésées mais sont relarguées au sein de l'articulation [81].

En pratique, le prélèvement de moelle osseuse se réalise au niveau du sternum ou du bassin du cheval sédaté, sous anesthésie locale [82]. Les cellules sont ensuite mises en culture avec des facteurs de croissance durant deux à trois semaines jusqu'à se différencier en tissu spécialisé fonction de la zone à traiter. Elles y sont finalement injectées sous contrôle échographique [80].

Le prélèvement de moelle osseuse peut également être centrifugé afin d'obtenir un concentré cellulaire qui sera directement injecté au niveau de la lésion. Le nombre de CSM obtenu par ce procédé sera certes bien plus faible mais cette méthode présente l'avantage de ne pas nécessiter de délai de mise en culture des cellules qui s'avère également très coûteuse [80][83].

Bien que la moelle osseuse ait fait l'objet de la majorité des recherches, le tissu graisseux semble être une alternative intéressante du fait de sa plus grande disponibilité et sa facilité de prélèvement [57]. Chez le cheval, le prélèvement se fait à la base de la queue dans les mêmes conditions que décrites

précédemment. De plus, les cellules issues du tissu adipeux présentent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives plus marquées que les autres CSM [83].

A noter que les CSM peuvent être conservées par congélation à -80°C pour une utilisation ultérieure, et ce sans perte de leur potentiel de différenciation [84].

Outre l'utilisation de CSM autologues, plusieurs études suggèrent que celle de CSM allogéniques est aussi envisageable sans induire de réponse immunitaire détectable. Ceci s'explique par leur faible expression d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité impliqués dans la reconnaissance de marqueurs du soi. Les propriétés immunosuppressives des CSM vont également dans ce sens [85].

L'utilisation de CSM allogéniques pourrait donc constituer un gain de temps dans la prise en charge en s'affranchissant du prélèvement et de la mise en culture des cellules.

De plus, les injections intra-articulaires de CSM sont relativement bien tolérées et n'engendrent que très peu d'effets secondaires locaux [79][85].

Par ailleurs, l'intérêt d'une administration conjointe de CSM et de PRP a été étudié et s'est révélé prometteur. En effet, l'ajout de PRP aux cultures cellulaires de CSM stimule l'adhésion, la migration, la prolifération et la différenciation chondrogénique des CSM, en plus des propriétés qui lui sont propres [86].

Mais bien que l'utilisation de CSM semble prometteuse dans le traitement de l'arthrose équine, certaines limites ont été pointées du doigt, et notamment leur immunogénicité. Cependant, la majeure partie du potentiel thérapeutique des CSM résidant dans leur sécrétome, et principalement dans les vésicules extracellulaires (VE), les thérapies acellulaires offrent une alternative plus sécuritaire à l'utilisation de CSM, et plus efficace de surcroît. En effet, les VE sont hautement biocompatibles et diffusent aisément dans les tissus du fait de leur petite taille. Mais bien que pertinentes, les thérapies acellulaires présentent encore quelques limites à ce jour, parmi elles : un faible rendement, une hétérogénéité ainsi qu'un mauvais ciblage. De ce fait les études se concentrent maintenant sur le développement de méthodes de préconditionnement des VE afin d'accroître leur potentiel thérapeutique [77][78].

Conclusion

L'arthrose est une pathologie dégénérative dont les conséquences impactent fréquemment la carrière sportive des chevaux de compétition. Ainsi, le véritable enjeu de la médecine vétérinaire est de pallier aux dommages articulaires et aux manifestations cliniques qu'ils engendrent afin de la prolonger le plus possible, tout en respectant les contraintes imposées par le sport.

Face aux limites d'utilisation des traitements médicamenteux communément employés pour soulager les symptômes causés par la maladie, les études se sont alors concentrées sur la recherche de nouvelles thérapies. La médecine régénérative a ainsi été abordée. Plus uniquement symptomatiques, ces nouveaux traitements représentent un réel espoir dans la prise en charge de l'arthrose dans sa globalité.

Par ailleurs, ne sollicitant que les mécanismes physiologiques, ils engendrent peu d'effets indésirables et n'impliquent aucune substance prohibée en compétition.

Mais bien que la régénération tissulaire soit en voie d'expansion en médecine équine, ces techniques ne sont en réalité pas systématiquement proposées sur le terrain compte tenu du matériel qu'elles requièrent et des coûts élevés engendrés. Les traitements médicamenteux ont de ce fait encore bel et bien leur place dans la prise en charge de l'arthrose chez le cheval.

Somme toute, une approche globale et individualisée, tenant compte de l'étiologie de la pathologie, de ses manifestations cliniques ainsi que du contexte sportif de l'animal semble plus judicieuse quant au succès du traitement initié.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Marieb E, *Anatomie et physiologie humaines*, 2^{ème} éd. De Boeck Université, 1993, p. 222-245.
- [2] McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE, Van Weeren R, *Joint disease in the horse*, 2nd éd. Elsevier, 2016.
- [3] Société Française de rhumatologie, « Qu'est-ce que l'arthrose ? ». Consulté le : 9 Septembre 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>
- [4] Laadhar L, Zitouni M, Kalle-Sellami M, Mahjoub M, Sellami S, Makni S, « Physiopathologie de l'arthrose. Du cartilage normal au cartilage arthrosique : facteurs de prédisposition et mécanismes inflammatoires », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 28(8), p. 531-536, 2007.
- [5] Lejeune JP, Schneider N, Henrotin Y, Serteyn D. « L'ostéo-arthropathie dégénérative du cheval : Pathogénies et moyens diagnostiques », *Ann Méd. Vét*, vol. 150, p. 173-192, Mars 2006.
- [6] Nutergia, « Bien nourrir le cartilage articulaire ». Consulté le : 9 Septembre 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.nutergia.com/fr/fr/conseils-bien-etre/bien-nourrir-ses-articulations>
- [7] Rannou F, Sellam J, Berenbaum F, « Physiopathologie de l'arthrose : conceptions actuelles », *La Presse Médicale*, vol. 39(11), p. 1159-1163, 2010.
- [8] Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. « Cartilage in normal and osteoarthritis conditions », *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 22(2), p. 351-384, Apr 2008.
- [9] Cluzel C, « Développement du cartilage articulaire équin du fœtus à l'adulte : imagerie par résonance magnétique et microscopie en lumière polarisée », Thèse D Vétérinaire, Montréal, 2012. Consulté le : 15 Septembre 2019. [En ligne]. Disponible sur : https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/9681/Cluzel_Caroline_2012_memoire.pdf?sequence=3&isAllowed=y
- [10] Banks WJ, *Applied veterinary histology*, 3rd éd. Mosby, 1993, p. 218-224.
- [11] Schneider N, Lejeune JP, Deby-Dupont G, Serteyn D, « Le rôle des sinoviocytes dans l'articulation diarthrodiale enflammée », *Ann Méd Vét*, vol. 151, p. 24-43, Février 2007.
- [12] Todhunter RJ, « Anatomy and physiology of synovial joints », *Joint disease in the horse*, W.B. Saunders Co, 1996, p. 1-28.

- [13] Classequine, « Orthopédie – L'arthrose chez le cheval ». Consulté le : 4 novembre 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.classequine.com/fiches-maladies/arthrose-chez-le-cheval/>
- [14] Felson DT, « Osteoarthritis as a disease of mechanics », *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 21(1), p. 10-15, Jan 2013.
- [15] Hickery MS, Bayliss MT, Dudhia J, Lewthwaite JC, Edwards JCW et Pitsillides AA, « Age-related Changes in the Response of Human Articular Cartilage to IL-1 α and Transforming Growth Factor- β (TGF- β) », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 278(52), p. 53063-53071, Dec 2003.
- [16] Lenoir C, « Les défauts d'aplombs du cheval : origine, conséquences et possibilités de traitement. Synthèse bibliographique », Thèse D vétérinaire, Toulouse, 2003. Consulté le : 8 novembre 2019. [En ligne]. Disponible sur : https://oatao.univ-toulouse.fr/1085/1/debouch_1085.pdf
- [17] Simmons EJ, Bertone AL, Weisbrode SE, « Instability-induced osteoarthritis in the metacarpophalangeal joint of horses », *Am J Vet Res*, vol. 60(1), p. 7-13, 1999.
- [18] McIlwraith CW, « Disease processes of synovial membrane, fibrous capsule, ligaments, and articular cartilage », *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, vol 47, 2001.
- [19] Hedbom E, Hauselmann HJ, « Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis : the role of inflammation », *Cell Mol Life Sci*, vol. 59(1), p. 45-53, 2002.
- [20] Ross MW, Dyson SJ, *Diagnosis and management of lameness in the horse*, 2nd éd. Elsevier, 2010.
- [21] Carmona JU, Prades M, « Pathophysiology of osteoarthritis », *Comp Equine*, vol. 9, 2004.
- [22] Kawcak CE & al, « The role of subchondral bone in joint disease : a review », *Equine Vet J*, vol. 33(2), p. 120-126, 2001.
- [23] Neuman P & al, « The role of osteophytic growth in hip osteoarthritis », *Int Orthop*, vol. 27(5), p. 262-266, 2003.
- [24] Vetostore, « En savoir plus sur l'arthrose chez le cheval ». Consulté le 26 novembre 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.vetostore.com/conseils-cheval/en-savoir-plus-sur-larthrose-chez-le-cheval-6-154.html>
- [25] Prouvost C, Laverty S, « La glucosamine dans le traitement de l'ostéoarthrose. Revue bibliographique », *Prat Vét Equine*, vol. 32(128), p. 31-36, 2000.
- [26] Goodrich LR, Nixon AJ, « Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review », *The Veterinary Journal*, vol. 171(1), p. 51-69, Jan 2006.

- [27] Conte A & al, « Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate », *Arzneimittelforschung*, vol. 45(2), p. 918-925, 1995.
- [28] Cauvin E, « Les traitements systémiques de l'arthrose chez le cheval », *Nouv Prat Vét Equ*, vol. 12, p. 345-350, Avril 2007.
- [29] Audevard, « Ekyflex Arthro ». Consulté le : 12 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://audevard.com/capital-articulaire-du-cheval/123-211-ekyflex-arthro.html>
- [30] Equistro, « Artphyton ». Consulté le : 12 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.equistro.fr/products/equistror-artphyton>
- [31] Greenpex, « Top-Flex ». Consulté le : 12 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : http://greenpex.fr/?product_id=24
- [32] Frisbie D, Donnell J, « Use of firocoxib for the treatment of equine osteoarthritis », *Vet Med Res & Rep*, vol. 159, Nov 2014.
- [33] Pourcher M, « Le mode d'action des médicaments anti-inflammatoires ». Consulté le : 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur : <http://m.pourcher.free.fr/2018/1SPE/THEME3B/TP2-anti-inflammatoires.pdf>
- [34] Viel E, Ben Ammar MS, Eledjam JJ, *AINS, inhibiteurs de la COX-2. Evaluation et traitement de la douleur*, Elsevier Masson, p. 603-616, 2006.
- [35] Anses, « Index des médicaments vétérinaires autorisés en France ». Consulté le : 12 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>
- [36] Med'Vet, « Recueil des médicaments vétérinaires » Consulté le : 29 septembre 2020. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.med-vet.fr>
- [37] Le point vétérinaire, « Le firocoxib devient le premier AINS COX-2 sélectif pour les chevaux ». Consulté le : 12 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : https://www.lepointveterinaire.fr/upload/media/complements_biblio/pv/pv306/pv306_online_vandaele.pdf
- [38] Kamm M, McIlwraith W, Kawcak C, « A review of the efficacy of Tiludronate in the horse », *Journal of Equine Veterinary Science*, vol. 28(4), p. 209-214, Apr 2008.
- [39] Duesterdieck-Zellmer KF, Driscoll N, Ott JF, « Concentration-dependent effects of tiludronate on equine articular cartilage explants incubated with and without interleukin-1 β », *Am J Vet Res*, vol. 73 (10), p. 1530-1539, Oct 2012.

- [40] Trotter GW, Yovich JV, McIlwraith CW, Norrdin RW, « Effects of intramuscular polysulfated glycosaminoglycan on chemical and physical defects in equine articular cartilage », *Can J Vet Res*, vol. 53 (2), p. 224-230, Apr 1989.
- [41] Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A, « Hyaluronic Acid : Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory », *Front Vet Sci*, vol. 25, p. 6-192, Jun 2019.
- [42] Yates AC & al, « Effects of sodium hyaluronate and methyl prednisolone acetate on proteoglycan metabolism in equine articular chondrocytes treated with interleukin-1 », *American Journal of Veterinary Research*, vol. 67(12), p.1980-1986, 2006.
- [43] Busshers E, Holt JP, Richardson DW, « Effects of glucocorticoids and interleukin-1beta on expression and activity of aggrecanases in equine chondrocytes », *American Journal of Veterinary Research*, vol. 71(2), p. 176-185, 2010.
- [44] Serraud N, « Les traitements intra-articulaires de l'arthrose chez le cheval », *Nouv Prat Vét Equ*, vol.12, p. 338-344, Avril 2007.
- [45] Houdeshell JW, « Field trials of a new long-acting corticosteroid in the treatment of equine arthropathies », *Vet Med Small Anim Clin*, vol. 64, p. 782-784, 1969.
- [46] Manigan G, « Les corticoïdes », *Cah. Méd*, vol. 7, p. 73-98, 1981.
- [47] Nizolek DJ, White KK, « Corticosteroid and hyaluronic acid treatments in equine degenerative joint disease. A review », *Cornell Vet*, vol. 71(4), p. 355-75, Oct 1981.
- [48] French DA, Barber SM, Leach DH, Doige CE, « The effect of exercise on the healing of articular cartilage defects in the equine carpus », *Vet Surgery*, vol. 18(4), p. 312-321, 1989.
- [49] Neuenschwander HM, Moreira JJ, Vendruscolo CP, Fülber J, Seidel SRT, Michelacci YM & al, « Hyaluronic acid has chondroprotective and joint-preserving effects on LPS-induced synovitis in horses », *J Vet Sci*, vol. 20(6), p. 67, Nov 2019.
- [50] Tulamo RM, Heiskanen T, Salonen M, « Concentration and molecular weight distribution of hyaluronate in synovial fluid from clinically normal horses and horses with diseased joints », *Am J Vet Res*, vol. 55(5), p. 710-5, May 1994.
- [51] Niemelä TM, Tulamo RM, Hielm-Björkman AK, « A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical study on intra-articular hyaluronan treatment in equine lameness originating from the metacarpophalangeal joint », *BMC Vet Res*, vol 23, p. 12-60, Mars 2016.
- [52] Dougados M, « Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis : arguments for a potential beneficial structural effect », *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 30(2), p. 19-25, Oct 2000.

- [53] Kawcak CE, Frisbie DD, Trotter GW, McIlwraith CW, Gillette SM, Powers BE & al, « Effects of intravenous administration of sodium hyaluronate on carpal joints in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation », *American Journal of Veterinary Research*, vol. 58(10), p. 1132-1140, Oct 1997.
- [54] FEI, « List of detection times ». Consulté le : 15 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : https://inside.fei.org/system/files/FEI%20Detection%20Times%202018_0.pdf
- [55] Le nouveau praticien Vétérinaire, « Réglementation – A propos des spécialités Tildren® et Osphos® : des molécules autorisées ». Consulté le : 15 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://neva.fr/course/view.php?id=513&topic=39>
- [56] European Horserace Scientific Liaison Committee, « Detection Times 2021 ». Consulté le : 16 juillet 2021. Disponible sur : [https://www.ehslc.com/images/uploads/documents/EHSLC_DETECTION_TIMES_\(updated_1_February_2021\).pdf](https://www.ehslc.com/images/uploads/documents/EHSLC_DETECTION_TIMES_(updated_1_February_2021).pdf)
- [57] Simon O, « Les nouvelles technologies médicales et chirurgicales dans le traitement de l'arthrose chez les équidés », *Nouv Prat Vét Equ*, vol. 12, p. 357-362, Avril 2007.
- [58] McIlwraith CW, « The use of intra-articular corticosteroids in the horse : What is known on a scientific basis ? », *Equ Vet J*, vol. 42(6), p. 563-571, Sep 2010.
- [59] Textor J, « Autologous biologic treatment for equine musculoskeletal injuries : platelet-rich plasma and IL-1 receptor antagonist protein », *Vet Clin Equ*, vol 27, p. 275-298, 2011.
- [60] Fox BA, Stephens MM, « Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine®-derived autologous conditioned serum », *Expert review of Clinical Immunology*, vol. 6(3), p. 335-345, 2010.
- [61] Wehling P, Moser C, Frisbie DD, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R & al, « Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases », *BioDrugs*, vol. 21(5), p. 323-332, 2007.
- [62] Frisbie DD, Kawcak CE, Werpy NM, Park RD, McIlwraith CW, « Clinical, biochemical, and histologic effect of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis », *Am J Vet Res*, vol. 68(3), p. 290-296, Mar 2007.
- [63] Lefebvre M, « Comparaison des avancées thérapeutiques du syndrome articulaire dégénératif entre médecine humaine et médecine équine », Thèse D Vétérinaire, Lyon, 2014.
- [64] Baltzer A, Moser C, Jansen SA, Krauspe R, « Autologous conditioned serum (ACS) compared to hyaluronan and saline-injections for the treatment of knee osteoarthritis : therapeutic study, level I », *Journal of the Osteoarthritis Research Society International*, vol. 17, p. 152-160, 2009.

- [65] Linardi RL, Dodson ME, Moss KL, King WJ, Ortvad KF, « The effect of autologous protein solution on the inflammatory cascade in stimulated equine chondrocytes », *Front Vet Sci*, p. 6-64, Mar 2019.
- [66] Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ, « The role of growth factors in cartilage repair », *Clinical Orthopaedics and Related Research* 46, vol. 9(10), p. 2706-2715. Oct 2011.
- [67] Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo MM, De la Fuente M, Azofra J & al, « Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients », *Rheumatology*, vol. 46(12), p. 1769-1772. Dec 2007.
- [68] Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T, « Classification of platelet concentrates : from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) », *Trends in Biotechnology*, vol. 27(3), p. 158-167, Mar 2009.
- [69] Steinert AF, Middleton KK, Araujo PH, Fu FH, « Platelet-rich plasma in orthopaedic surgery and sports medicine : pearls, pitfalls, and new trends in research », *Operative Techniques in Orthopaedics*, vol. 22(2), p. 91-103, Jun 2012.
- [70] Pichereau F, « Traitements contre l'arthrose chez le cheval, étude d'une nouvelle approche thérapeutique : plasma enrichi en plaquettes », Thèse D Vétérinaire, Toulouse, 2015.
- [71] Sutter WW, « PRP : Platelet Rich Plasma », Oct 2007.
- [72] Smets F, Croisier JL, Forthomme B, Crielaard JM, Kaux JF, « Applications cliniques du plasma riche en plaquettes (PRP) dans les lésions tendineuses : revue de la littérature », *Science et Sports*, vol. 27(3), p. 141-153, Jun 2012.
- [73] Camona JU, Arguelles D, Climent F, Prades M, « Autologous platelet concentrates as a treatment of horses with osteoarthritis : a preliminary pilot clinical study », *J Equ Vet Sci*, vol. 27(4), p. 167-170, 2007.
- [74] Pichereau F, Décory M, Cuevas Ramos G, « Autologous platelet concentrate as a treatment for horses with refractory fetlock osteoarthritis », *J Equ Vet Sci*, vol. 34, p.489-493, 2014.
- [75] Alvarez AV, Boone LH, Pondugula SR, Caldwell F, Wooldridge AA, « Effects of autologous conditioned serum, autologous protein solution, and Triamcinolone on inflammatory and catabolic gene expression in equine cartilage and synovial explants treated with IL-1 β in co-culture », *Front Vet Sci*, vol. 7, p. 323, Jun 2020.

- [76] Taylor SE, Smith RKW, Clegg PD, « Mesenchymal stem cell therapy in equine musculoskeletal disease : scientific fact or clinical fiction ? », *Equ Vet J*, vol. 39(2), p. 172-180, Mar 2007.
- [77] Jammes M, Contentin R, Cassé F, Galéra P. « Equine osteoarthritis: Strategies to enhance mesenchymal stromal cell-based acellular therapies. », *Front Vet Sci*, 2023.
- [78] Chen S, Sun F, Qian H, Xu W, Jiang J. « Preconditioning and Engineering Strategies for Improving the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cell-Free Therapy », *Stem Cells Int*, 2022.
- [79] Jorgensen C, « Les cellules souches mésenchymateuses : applications dans la maladie arthrosique. » *Revue du rhumatisme*, vol. 80, p. 544-546, 2013.
- [80] Burin des Roziers M, « Nouveaux traitements pour le cheval : cellules souches, ondes de choc, IRAP, PRP ». Consulté le : 27 octobre 2020. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cheval-energy.com/fr/guide-sante/73-nouveaux-traitements-pour-le-cheval>
- [81] Jing XH, Yang L, Duan XJ, Xie B, Chen W, Li Z & al, « Suivi par IRM du destin in vivo des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse, marquées par des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétique et injectées par voie intra-articulaire chez le lapin », *Revue du rhumatisme*, vol. 75, p. 613-618, 2008.
- [82] Vinardell T, David F, « Prélèvement de moelle osseuse », *Prat Vet Equ*, vol. 44(175), p. 29-31, 2012.
- [83] Stewart MC, Stewart AA, « Mesenchymal stem cells : characteristics, sources, and mechanisms of action », *Vet Clin Equ*, vol. 27, p. 243-261, 2011.
- [84] Taylor SE, Clegg PD, « Collection and propagation methods for mesenchymal stromal cells », *Vet Clin Equ*, vol. 27, p. 263-274, 2011.
- [85] Gutierrez-Nibeyro SD, « Commercial cell-based therapies for musculoskeletal injuries in horses », *Vet Clin Equ*, vol. 27, p. 363-371, 2011.
- [86] Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y & al, « Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis », *Journal of the Osteoarthritis Research Society International*, vol. 21, p. 1627-1637, 2013.