

VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2014 - Thèse n°15

***COMPARAISON DES AVANCEES THERAPEUTIQUES DU
SYNDROME ARTICULAIRE DEGENERATIF ENTRE
MEDECINE HUMAINE ET MEDECINE EQUINE***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 27 juin 2014
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Lefebvre Maëlys
Née le 9 mars 1988
à Bayeux



VetAgro Sup



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon

Mise à jour :
12 mars 2014

Civilité	Nom	Prénom	Unités pédagogiques	Grade
M.	ALOGNINOUIWA	Théodore	Pathologie du bétail	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BARTHELEMY	Anthony	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	BECKER	Claire	Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	BELLI	Patrick	Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Equine	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BERTHELET	Marie-Anne	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences Stagiaire
M.	BUFF	Samuel	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	CACHON	Thibaut	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Stagiaire
M.	CADORE	Jean-Luc	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	COMMUN	Loïc	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	DESJARDINS PESSON	Isabelle	Equine	Maître de conférences Contractuel
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
M.	FRANCK	Michel	Gestion des élevages	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	GRAIN	Françoise	Gestion des élevages	Professeur
M.	GRANCHER	Denis	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	GUERIN	Pierre	Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Professeur
Mme	HUGONNARD	Marine	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	JUNOT	Stéphane	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	KECK	Gérard	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	KODJO	Angell	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	LACHERETZ	Antoine	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	LATTARD	Virginie	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Pathologie du bétail	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	LEPAGE	Olivier	Equine	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
Mme	MIALET	Sylvie	Santé Publique et Vétérinaire	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
Mme	MICHAUD	Audrey	Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	PEPIN	Michel	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	PIN	Didier	Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PONCE	Frédérique	Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PORTIER	Karine	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	ROGER	Thierry	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	SEGARD	Emilie	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	SERGEANT	Delphine	Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	SONET	Juliette	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Santé Publique et Vétérinaire	Professeur

A Monsieur le Professeur D'AMATO

De la faculté de médecine de Lyon,
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur LEPAGE

De Vetagro-Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui a encadré ce travail et m'a guidée avec compétence et gentillesse,
Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur VIGUIER

De Vetagro-Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,
Qui nous a fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse,
Sincères remerciements.

A Moun et Papa,

Toujours présents pour m'écouter et me soutenir dans les moments difficiles mais aussi pour partager avec moi les moments les plus heureux. Vous avez cru en moi et m'avez tout donnée.
Je vous aime et vous dois une grande partie de ma réussite. Infiniment merci ...

A Yann et Claire,

Des révisions du concours véto à la soutenance de thèse, vous avez toujours été présents pour m'aider et m'encourager.
Pour votre soutien sans faille et votre compréhension, un grand merci.
Plein de bonheur à vous deux dans votre nouvelle vie de parents.

A Mylène et Arnaud,

J'ai toujours pu compter sur vous durant toutes ces années, du fond du cœur je vous remercie.
Votre famille va bientôt compter un nouveau rayon de soleil, plein de bonheur à vous.

A Céline, Frédéric, Ethel, Rudolph et Gaby,

Même si la distance nous sépare, je pense bien à vous et j'espère vous voir de plus en plus souvent.

A Lio,

En entrant dans ma vie, tu as été entraîné dans les aventures d'une apprentie vétérinaire.
Au quotidien, tu as su me soutenir, me conseiller et tu as supporté mes innombrables
« je n'y arriverai jamais ». Pour la grande patience et le soutien dont tu fait preuve,
je ne te remercierai jamais assez. Je t'aime fort mon chéri.

Un grand merci à tous ceux qui m'ont aidée à accomplir mon rêve de devenir vétérinaire.

Sommaire

LISTE DES ILLUSTRATIONS	10
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
I. DIAGNOSTIC ET SUIVI DE L'EVOLUTION DU SYNDROME ARTICULAIRE DEGENERATIF ..	17
A/ EVALUATION CLINIQUE.....	17
1. <i>Evaluation clinique du syndrome articulaire dégénératif chez l'homme</i>	17
2. <i>Evaluation clinique du syndrome articulaire dégénératif chez le cheval</i>	23
B/ EVALUATION DU SYNDROME ARTICULAIRE DEGENERATIF PAR IMAGERIE MEDICALE.....	28
1. <i>Evaluation radiographique chez l'homme</i>	28
2. <i>Evaluation radiographique chez le cheval</i>	30
3. <i>Autres examens d'imagerie</i>	31
4. <i>Arthroscopie</i>	32
C/ EVALUATION MACROSCOPIQUE ET HISTOLOGIQUE DU SYNDROME ARTICULAIRE DEGENERATIF	33
1. <i>Rappel : Architecture du cartilage articulaire sain</i>	33
2. <i>Evaluation macroscopique du cartilage</i>	34
3. <i>Evaluation histologique du cartilage articulaire chez l'homme</i>	35
4. <i>Evaluation histologique du cartilage articulaire chez le cheval</i>	37
II. TRAITEMENTS MEDICAUX NON REGENERATIFS.....	41
A/ TRAITEMENTS PRESENTANT UNE ACTION A DOMINANTE ANTI-INFLAMMATOIRE.....	41
1. <i>AINS par voie générale</i>	41
2. <i>Topiques cutanés à action anti-inflammatoire</i>	60
3. <i>Glucocorticoïdes</i>	63
B/ TRAITEMENTS PRESENTANT UNE ACTION A DOMINANTE ANALGESIQUE	75
1. <i>Paracétamol</i>	75
2. <i>Opioïdes</i>	78
3. <i>Anesthésiques locaux</i>	87
C/ TRAITEMENTS MODIFIANT L'EVOLUTION DU SYNDROME ARTICULAIRE DEGENERATIF	90
1. <i>Les bisphosphonates : le tiludronate</i>	90
2. <i>Acide hyaluronique</i>	96
3. <i>Polysulfate de pentosane</i>	105
4. <i>PSGAG</i>	107
5. <i>Compléments alimentaires</i>	109
III. TRAITEMENTS MEDICAUX REGENERATIF	125
A/ SERUM AUTOLOGUE CONDITIONNE	125
B/ PLASMA ENRICHIS EN PLAQUETTES	130
C/ CELLULES SOUCHES	137
1. <i>Cellules souches mésenchymateuses</i>	138
2. <i>Cellules souches embryonnaires et cellules souches pluripotentes induites</i>	155
D/ PROLOTHERAPIE	157
CONCLUSION.....	161
BIBLIOGRAPHIE	162

Liste des illustrations

Figure 1: Feuille d'examen locomoteur standardisé réalisé à la Clinéquine pour l'examen orthopédique d'un cheval, page 1	24
Figure 2: Feuille d'examen locomoteur standardisé réalisé à la Clinéquine pour l'examen orthopédique d'un cheval, page 2	25
Figure 3: Feuille d'examen locomoteur standardisé réalisé à la Clinéquine pour l'examen orthopédique d'un cheval, page 3	26
Figure 4: Différentes couches composants le cartilage articulaire	34
Figure 5: Action des AINS au sein de la cascade inflammatoire	42
Figure 6: Modes d'action des inhibiteurs de COX sélectifs et non sélectifs	43
Figure 7: Principaux effets indésirables gastro-intestinaux des AINS	44
Figure 8: Action des anti-inflammatoires dans la cascade de l'inflammation	64
Figure 9: Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique	76
Figure 10: Classification des antalgiques selon les paliers de l'OMS	78

Liste des tableaux

Tableau I: Critères de classification de la gonarthrose établis par le collège américain de rhumatologie (Pham 2010)	18
Tableau II: WOMAC : index de sévérité symptomatique de la coxarthrose et de la gonarthrose	20
Tableau III: Echelle abrégée de la fonction WOMAC par Tubach et Al. (Pham 2010)	21
Tableau IV: Indice algofonctionnel de sévérité de la gonarthrose selon Lequesne	22
Tableau V: Grille de gradation des boîtiers de l'AAEP (AAEP 1991)	27
Tableau VI: Classification de Kellgren-Lawrence (Cadet 2010)	29
Tableau VII: Classification de Kellgren-Lawrence dans le cadre de la gonarthrose	29
Tableau VIII: Gradation radiographique de la gonarthrose en fonction de l'interligne articulaire (Cadet et Maheu 2010).....	30
Tableau IX: Principaux avantages et inconvénients des examens d'imagerie autre que la radiographie (Tamba 2005).	31
Tableau X: Apport de différents examens complémentaires dans le diagnostic du syndrome articulaire dégénératif (Tamba 2005)	31
Tableau XI: Classification d'Outerbridge des lésions du cartilage articulaire par arthroscopie (Ayrat 1996).	32
Tableau XII: Score histologique HHGS de la qualité du cartilage (Custers 2007)	35
Tableau XIII: Grades histopathologiques OCHAS du cartilage arthrosique (Pearson 2011).....	36
Tableau XIV: Stades histopathologiques OCHAS du cartilage atteint du SAD (Custers 2007).....	37
Tableau XV: Score histopathologique OCHAS du cartilage articulaire atteint du SAD (Custers 2007)	37
Tableau XVI: Score de gradation histologique du cartilage articulaire arthrosique chez le cheval (McIlwraith 2010).	38
Tableau XVII : Tableau de synthèse comparant les différentes techniques de diagnostic et de suivi du SAD chez l'homme et chez le cheval	40
Tableau XVIII: Synthèse des effets des prostaglandines et conséquences de leur inhibition par les AINS (Faure 2009).....	42
Tableau XIX: AINS utilisés dans le cadre du traitement du SAD en fonction de l'inhibition des COX1 et COX2	43
Tableau XX: Classification générale des AINS selon leur durée d'action.....	59
Tableau XXI: délais de détection indicatifs des AINS chez le cheval	60
Tableau XXII: Gels et emplâtres contenant des AINS disponibles chez le l'homme	61
Tableau XXIII: Récapitulatif des principaux corticoïdes utilisables en intra-articulaire dans le cadre du SAD	72
Tableau XXIV: Posologies des glucocorticoïdes selon la taille de l'articulation humaine.....	73
Tableau XXV: Equianalgésie des opioïdes chez l'homme	81
Tableau XXVI: Equivalence des doses de morphine en fonction de la voie d'administration	82
Tableau XXVII: Principaux anesthésiques locaux injectables en intra-articulaire	88
Tableau XXVIII: Synthèse des principaux effets anti-inflammatoires et DMOAD de l'acide hyaluronique (Caron 2006).....	99
Tableau XXIX: Préparations commerciales d'acide hyaluronique utilisables par voie intra-articulaire en médecine humaine (liste non exhaustive) (Maheu 2009).....	102
Tableau XXX: Préparations commerciales d'acide hyaluronique utilisables par voie intra-articulaire en médecine vétérinaire (liste non exhaustive) (Caron 2006).....	103
Tableau XXXI: Tableau de synthèse comparatif des différents traitements médicaux non régénératifs chez l'homme et chez le cheval	123

Tableau XXXII: Propriétés des CSM adultes humaines issues de différents tissus.....	147
Tableau XXXIII: Récapitulatif des différentes actions d'immunomodulation des CSM selon le type de cellules du système immunitaire chez l'homme	149
Tableau XXXIV : Tableau de synthèse comparatif des différents traitements médicaux régénératifs chez l'homme et chez le cheval	160

Liste des abréviations

AAEP= *American Association of Equine Practitioners*
ACR= *American College of Rheumatology*
ACS= sérum autologue conditionné
AINS= anti inflammatoire non stéroïdien
ASAAL= substances antiarthrosiques symptomatiques d'action lente
BID= deux fois par jour
COX-1= cyclo-oxygénase de type 1
COX-2= cyclo-oxygénase de type 2
CSM= cellule souche mésenchymateuse
CSE= cellule souche embryonnaire
DMOAD= substances modifiant le développement du syndrome articulaire dégénératif
DMSO= diméthyl sulfoxyde
EULAR= ligue européenne contre les rhumatismes (*European League Against Rheumatism*)
EVA= échelle visuelle analogique
FEI= fédération équestre internationale
HHGS= histological histochemical grading system
IL= interleukine
IL-1Ra= protéine antagoniste des récepteurs à l'interleukine 1
IRM= imagerie par résonance magnétique
MAP= acétate de méthylprednisolone
OARSI= *Osteoarthritis research society international*
OOCHAS= *OARSI cartilage histopathology assessment system*
PPS= polysulfate de pentosane
PRP= plasma enrichi en plaquettes
PSGAG= polysulfate de glycosaminoglycane
QID= quatre fois par jour
SAD= syndrome articulaire dégénératif
SAM= S-adenosylméthionine
SID= une fois par jour
TA= acétate de triamcinolone
TID= trois fois par jour
WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis*

Introduction

Le syndrome articulaire dégénératif (SAD) est une pathologie fréquente et débilitante affectant l'homme ou le cheval. Cette pathologie se manifeste par un trouble musculo-squelettique chronique majeur. Il est responsable d'une baisse des capacités sportives de l'équidé, pouvant conduire à des réformes sportives. Chez l'homme, bien qu'il ne mette pas en jeu le pronostic vital, il représente un problème important de santé publique puisqu'il atteint plus de dix millions de personnes en France, ce chiffre augmentant chaque année.

Il a également un impact important sur le quotidien des patients, pouvant amener à des invalidités, et représente ainsi un coût financier pour les systèmes de santé (Van Weeren 2010).

Par conséquent, les enjeux sont présents dans le domaine de la recherche afin de trouver le ou les traitements permettant de contrôler le développement du syndrome articulaire dégénératif, voire de régénérer le cartilage articulaire.

Le SAD est un trouble multifactoriel qui se développe lentement au sein des articulations synoviales. Il est associé à une modification de l'ensemble des structures articulaires, la perte de l'intégrité du cartilage articulaire étant l'aspect le plus marquant du syndrome. Des causes inflammatoires, métaboliques et / ou mécaniques sont à l'origine de son développement.

Il est caractérisé par une douleur chronique et une réduction du fonctionnement articulaire, ponctuées d'accès aigus de douleur et d'inflammation. Cependant, il peut être asymptomatique pendant les premières phases de son développement. Le seuil de tolérance aux lésions articulaires est propre à chaque individu, à chaque cheval.

Cette thèse a pour objectif de décrire et de comparer les différents traitements médicaux proposés en médecine humaine et équine.

Avant la mise en place d'un traitement, il est nécessaire de réaliser le diagnostic du SAD et d'avoir les moyens de suivre son évolution. Pour cela, des grilles d'évaluation basées sur différents critères ont été établies. Elles sont utilisées en pratique quotidienne chez l'homme et le cheval ainsi que dans les études pour évaluer la réponse aux traitements. Ses éléments sont présentés dans la première partie de notre travail.

De nombreux traitements médicaux du SAD sont disponibles sur le marché mais aucun d'entre eux ne permet pour l'instant de régénérer complètement une articulation.

Certains traitements médicaux ont pour fonction de prendre en charge les symptômes liés au SAD, et de limiter tout particulièrement la douleur articulaire et le handicap fonctionnel. D'autres médicaments permettent de prévenir ou ralentir le développement du SAD. Enfin, de nouveaux protocoles s'intéressent à la régénération du cartilage.

Seuls les traitements médicaux sont présentés dans cette thèse ; cependant, il faut savoir qu'il existe également des traitements chirurgicaux qui peuvent être réalisés en complément des traitements médicaux (comme lors de retraits de fragments osseux et de lavages articulaires) ou en dernier recours après échec des autres traitements (comme les arthroèses et les prothèses).

I. Diagnostic et suivi de l'évolution du syndrome articulaire dégénératif

Le diagnostic et le suivi de l'évolution du syndrome articulaire dégénératif (SAD) sont des étapes importantes pour le développement et la mise en place de traitements adaptés tant pour l'homme que chez le cheval. Le diagnostic et le suivi peuvent être réalisés cliniquement, par imagerie médicale, par observation macroscopique ou par examen histopathologique. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'accord dans la communauté scientifique sur les critères d'évaluation à utiliser dans les études et les cliniques, ni sur les outils de mesure utilisés pour suivre les patients atteints du SAD (Pham 2010). De nombreux critères d'évaluation ont été développés avec le temps, cependant ce chapitre n'a pas pour objectif de passer en revue l'ensemble des critères d'évaluation ni des échelles d'évaluation existants, mais de présenter les plus couramment utilisés.

A/ Evaluation clinique

La première étape dans le diagnostic du SAD, ainsi que dans son suivi, est un examen clinique du patient. Mais cet examen est rarement suffisant pour faire un diagnostic. Ainsi, même si certains éléments cliniques sont évocateurs du SAD (comme une douleur plus marquée à froid qu'après échauffement), il est souvent nécessaire de réaliser des examens plus poussés pour poser le diagnostic. Chez l'homme, le diagnostic clinique est possible. Néanmoins, il est souvent complété par des examens d'imagerie médicale.

Des grilles de score clinique du SAD ont été développées chez l'homme pour pouvoir juger de la sévérité du SAD ainsi que pour pouvoir suivre son évolution au cours du temps. A contrario, aucune gradation clinique du SAD n'est disponible à ce jour pour le cheval, et seule une gradation de la boiterie est actuellement définie.

1. Evaluation clinique du syndrome articulaire dégénératif chez l'homme

a- Diagnostic du syndrome articulaire dégénératif

Chez l'homme, de nombreuses articulations sont susceptibles d'être touchées par le SAD. Les articulations fémoro-tibiales, fémoro-patellaires, coxo-fémorales et digitales sont les articulations les plus fréquemment atteintes (Pham 2010).

Le genou est le site qui possède la prévalence la plus élevée d'arthrose (Goei 2007). Pour cette raison, l'évaluation du SAD chez l'homme est présentée dans cette partie au travers de l'exemple de l'arthrose du genou, appelée gonarthrose. Il existe des échelles de gradation pour d'autres localisations du SAD ; cependant, ces dernières manquent de précision.

Le diagnostic et la gradation du SAD peuvent être réalisés initialement à l'aide d'une anamnèse et d'un examen clinique. Le signe d'appel est la douleur articulaire. Cette douleur est plus présente à l'effort et apparaît au début lors d'efforts importants. Elle diminue avec le repos lors des phases débutantes. Avec le temps, cette douleur s'amplifie, gêne de plus en plus la vie courante et peut même réveiller le patient la nuit.

Le SAD évolue par poussées douloureuses, également appelées poussées congestives. A l'examen clinique, une boiterie ou une gêne au déplacement sont observées dans le cas d'atteinte des articulations portantes. A la palpation, une chaleur anormale est mise en évidence ainsi que des points douloureux, un épanchement et des déformations articulaires ou péri-articulaires. A la manipulation de l'articulation, des mouvements anormaux, des

diminutions d'amplitude articulaire, des raideurs ainsi que des craquements anormaux sont à rechercher (Université de médecine de Toulouse 2007).

Le collège américain de rhumatologie (ACR) a établi des critères de classification de la gonarthrose. Trois classifications ont été élaborées à partir de critères purement cliniques ou à partir de critères cliniques et biologiques, ou encore à partir de critères cliniques et radiologiques (Pham 2010). Ces critères sont présentés dans le tableau I :

Tableau I: Critères de classification de la gonarthrose établis par le collège américain de rhumatologie (Pham 2010)

	1^{ère} classification : critères cliniques	2^{ème} classification : critères cliniques et biologiques	3^{ème} classification : critères cliniques et radiologiques
Critère de base : <u>Douleur du genou +</u>	<u>3 des 6 critères suivants :</u> - âge > 50 ans - raideur matinale inférieure à 30 minutes - crépitements articulaires - douleurs osseuses périarticulaires - hypertrophies osseuses périarticulaires - absence de chaleur locale	<u>5 des 9 critères suivants :</u> - âge > 50 ans - raideur matinale inférieure à 30 minutes - crépitements articulaires - douleurs osseuses périarticulaires - hypertrophies osseuses périarticulaires - absence de chaleur locale - vitesse de sédimentation inférieure à 40 mm - facteur rhumatoïde inférieur à 1/40 - liquide synovial mécanique	<u>1 des 3 critères suivants :</u> - âge > 50 ans - raideur matinale inférieure à 30 minutes - crépitements articulaires + <u>présence d'ostéophytes à la radiographie</u>
Sensibilité	95%	92%	91%
Spécificité	69%	75%	86%

Ces critères sont couramment utilisés dans les essais cliniques comme critères diagnostiques, alors qu'à l'origine ils étaient uniquement décrits comme critères de classification.

La classification clinico-biologique est peu utilisée. Ces critères prennent en compte une évaluation de la mobilité, de la douleur, des déformations articulaires ainsi que l'absence d'inflammation articulaire. La spécificité des critères cliniques augmente avec la prise en compte de la radiographie.

D'autres critères sont également évalués lors de l'examen clinique. Les limitations d'amplitude et de rotation articulaire, les blocages des articulations ainsi que l'appréciation de l'épanchement articulaire (Mazieres 2012), la présence de nodosités et de déformations des

articulations, permettent de compléter les critères de classification de la gonarthrose (Gabay 2013).

Pour la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR, *European league against rheumatism*), le diagnostic de la gonarthrose repose sur les critères suivants : une gonalgie persistante, un dérouillage matinal, une incapacité fonctionnelle avec des crépitations articulaires, une mobilité articulaire diminuée et un élargissement osseux de l'articulation. La certitude de diagnostic atteint 99 % lorsque l'ensemble de ces symptômes est réuni (Zhang 2007).

Afin de suivre l'évolution du SAD après son diagnostic, des critères de suivi ont été établis.

b- Suivi de l'évolution du syndrome articulaire dégénératif chez l'homme

Pour toutes les articulations, plusieurs critères non exhaustifs sont évalués pour suivre l'évolution du SAD :

- la douleur,
- l'impotence fonctionnelle,
- la mobilité articulaire,
- l'appréciation globale de l'activité,
- la qualité de vie,
- la consommation médicamenteuse ...

Il existe également de nombreuses façons d'apprécier l'évolution de chaque critère.

En ce qui concerne la douleur, l'évaluation est réalisée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA), où le patient situe sur une réglette non graduée de dix centimètres son niveau de douleur, avec à une extrémité « absence de douleur » équivalent à 0, et à l'autre « douleur maximale imaginable » équivalent à 10.

Le dos de cette réglette est graduée en millimètres permet au médecin de noter la douleur du patient sur une échelle de 0 à 10. L'évaluation peut porter sur la journée en cours, les deux derniers jours, la semaine précédente ou le mois précédent.

D'autres échelles existent comme l'échelle numérique où le patient donne directement une note de douleur entre 0 à 10.

L'échelle de Likert est également utilisée ; le patient grade sa douleur avec les mots : nulle, minime, modérée, sévère ou extrême (Pham 2010). Ces échelles de notation sont également utilisées pour évaluer d'autres domaines, comme la raideur ou la mobilité articulaire.

Des questionnaires standardisés ont été développés pour évaluer la sévérité des symptômes du SAD et son impact sur la vie quotidienne des patients.

L'index WOMAC (*Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis*) est le score le plus utilisé pour évaluer la gonarthrose et la coxarthrose (arthrose de la hanche). Il correspond à un questionnaire avec 24 questions (Tab. II) qui évaluent la douleur, la raideur et le fonctionnement global des articulations atteintes dans certaines situations.

Deux systèmes de cotation des réponses existent :

- l'échelle de Likert avec 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4),
- l'EVA de 10 cm.

Les scores sont ainsi comptabilisés pour chaque domaine ou pour l'ensemble du WOMAC. Les qualités métrologiques de l'index WOMAC ont largement été établies (Pham 2010).

Tableau II: WOMAC : index de sévérité symptomatique de la coxarthrose et de la gonarthrose

Domaine de la douleur : Quelle est l'importance de la douleur ?

1. Lorsque vous marchez sur une surface plane ?
2. Lorsque vous montez ou descendez les escaliers ?
3. La nuit, lorsque vous êtes au lit ?
4. Lorsque vous vous levez d'une chaise ou lorsque vous vous asseyez ?
5. Lorsque vous vous tenez debout ?

Domaine de la raideur :

6. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous vous levez le matin ?
7. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous bougez après vous être assis, couché ou reposé durant la journée ?

Domaine du fonctionnement global : quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :

8. Descendre les escaliers ?
9. Monter les escaliers ?
10. Vous relever de la position assise ?
11. Vous tenir debout ?
12. Vous pencher en avant ?
13. Marcher en terrain plat ?
14. Entrer et sortir d'une voiture ?
15. Faire vos courses ?
16. Enfiler collants ou chaussettes ?
17. Sortir du lit ?
18. Enlever vos collants ou vos chaussettes ?
19. Vous étendre sur le lit ?
20. Entrer ou sortir d'une baignoire ?
21. Vous asseoir ?
22. Vous asseoir et vous relever des toilettes ?
23. Faire le ménage " à fond " de votre domicile ?
24. Faire l'entretien quotidien de votre domicile ?

Des versions abrégées, plus simples d'utilisation, ont été proposées comme celle de Tubach et al. avec seulement 8 questions (Tab. III). Le système de cotation des réponses utilisé est l'échelle de Likert avec les 5 réponses possibles : nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4.

Tableau III: Echelle abrégée de la fonction WOMAC par Tubach et Al. (Pham 2010)

<p>Quelle est l'intensité de la difficulté que vous éprouvez à :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Descendre les escaliers ?2. Monter les escaliers ?3. Se relever d'un siège ?4. Marcher sur terrain plat ?5. Entrer et sortir de la voiture ?6. Faire les courses ?7. Mettre des chaussettes ou des bas ?8. Vous asseoir et vous relever des toilettes ? <p>Résultat : score de 0 à 32 avec 0 comme étant le meilleur et 32 le pire</p>

Lorsqu'on s'intéresse à des personnes actives et/ou jeunes, des extensions de l'index WOMAC permettent d'inclure des questions sur les activités sportives et de loisirs. Ces scores sont nommés KOOS (*Knee Osteoarthritis Outcome Score*) pour la gonarthrose et HOOS (*Hip Osteoarthritis Outcome Score*) pour la coxarthrose (Pham 2010).

Un autre indice couramment utilisé est l'indice algofonctionnel de Lequesne (Tab. IV) élaboré par Michel Lequesne. Il est assez simple d'utilisation, ce qui explique son emploi très fréquent pour le suivi du SAD des membres inférieurs.

Tableau IV: Indice algofonctionnel de sévérité de la gonarthrose selon Lequesne (Pham 2010)

Douleur ou gêne	Nocturne - Aucune - Seulement lors de mouvements et dans certaines postures - Même immobile, sans bouger	0 1 2
	Dérouillage matinal - aucun ou inférieur à 1 minute - entre 1 et 15 minutes - plus de 15 minutes	0 1 2
	Rester debout ou piétiner sur place 30 minutes augmente-t-il la douleur ? Non Oui	0 1
	Douleur à la marche Non Seulement après quelques distances Dès le début de la marche et de façon croissante	0 1 2
	Pouvez-vous vous relever d'un siège sans l'aide des bras ? Oui Non	0 1
	Périmètre de marche maximal (quelle que soit la douleur)	Illimité Limité mais supérieur à 1 km Environ 1 km (environ 15 minutes) 500 à 900 mètres (environ 8 à 15 minutes) 300 à 500 mètres 100 à 300 mètres Moins de 100 mètres Une canne ou une béquille est nécessaire Deux cannes ou deux béquilles sont nécessaires
Difficultés de la vie quotidienne	Pouvez-vous monter un étage ? Pouvez-vous descendre un étage ? Pouvez-vous vous accroupir ou rester à genoux ? Pouvez-vous marcher en terrain irrégulier ? <i>Cotation: 0 : sans difficulté 0,5 : assez facilement 1 : avec difficulté 1,5 : avec beaucoup de difficulté 2 : impossible</i>	0 à 2 0 à 2 0 à 2 0 à 2
Résultats	0 à 4 points : handicap modeste 5 à 7 points : handicap moyen 8 à 10 points : handicap important 11 à 13 points : handicap très important 14 points et plus : handicap extrême, insupportable Indication chirurgicale à partir de 10 points	

Bien que le diagnostic et le suivi du SAD soient réalisés grâce à des questionnaires et des examens cliniques, des examens complémentaires sont très souvent réalisés pour apprécier la sévérité du SAD.

2. Evaluation clinique du syndrome articulaire dégénératif chez le cheval

Chez le cheval, le diagnostic du SAD est réalisé grâce à un examen orthopédique complet et standardisé, également appelé examen locomoteur ou examen de boiterie. Cet examen a pour but de localiser le site de la douleur avant de rechercher son origine.

Il est divisé en deux examens :

- un premier examen à l'arrêt (examen statique),
- un second examen d'évaluation en mouvement (examen dynamique).

A l'examen statique, certains éléments sont importants à détecter même s'ils ne sont pas spécifiques du SAD :

- les zones de chaleur,
- les distensions articulaires et déformations des tissus,
- les diminutions de mobilité articulaire,
- les craquements et crépitations articulaires,
- et les zones de sensibilité augmentée.

A l'examen dynamique, l'observation de la locomotion du cheval permet de déceler les boiteries ou les gênes dans les déplacements (Fig. 1, 2 et 3). Cet examen est réalisé dans différentes conditions :

- sur un sol ferme puis sur un sol mou,
- sur un huit de chiffre,
- en ligne droite puis sur des cercles,
- en terrain plat ou varié ...

Des tests de flexion sont également réalisés permettant une mise en contrainte des articulations (Tamba 2005). L'expression clinique du SAD n'est pas unique mais varie en fonction de l'articulation touchée. Une même boiterie peut être causée par de nombreuses affections en fonction de sa localisation, c'est pourquoi l'expression clinique du SAD selon l'articulation affectée n'est pas détaillée dans ce paragraphe.



Ministère de l'Agriculture et de l'Agroalimentaire
 Institut d'enseignement supérieur et de recherche
 en alimentation, santé animale, sciences agronomiques et de l'environnement



37BIS

CONSULTATION D'ORTHOPEDIE

Coller une étiquette ici

Date : Clin : Rés : Int :
 Motif :

ANAMNESE

Date d'acquisition : Visite d'achat :
 Antécédents pathologiques (autre que motif de consultation) :

UTILISATION : Discipline & niveau :
 Résultats & objectifs :
 Activité habituelle : h/jour, j/semaine,
 Activité actuelle : repos au box paddock/pré travail léger.....

COMMEMORATIFS (relatifs au motif de consultation) :
 Apparition : date : Circonstances :
 Evolution : amélioration suite à aggravation suite à
 identique intermittente
 Manifestation : à froid à chaud sur sol dur sur sol souple sur le cercle
 indépendante autre :

Examens & dates : clinique..... RX..... échographie..... autre.....
 Conclusions :

Traitements :	type	date	précision	effet
<input type="checkbox"/>	AINS
<input type="checkbox"/>	local
<input type="checkbox"/>	orthopédique
<input type="checkbox"/>	ostéopathie
<input type="checkbox"/>	autre

EXAMEN STATIQUE

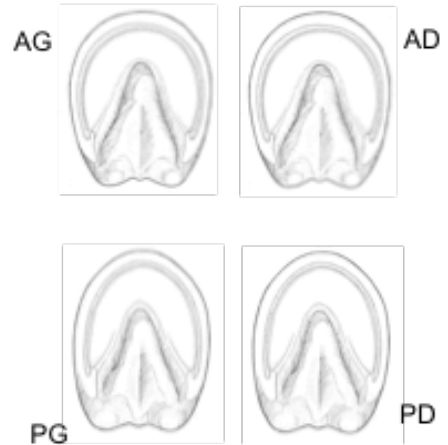
INSPECTION

Etat général : embonpoint : musculature :
 Posture/habitus :
 Conformation : encolure/dos :
 Membre AG : AD :
 Membre PG : PD :
 Aplomb : Phalanges-Pied AG : AD :
 Phalanges-Pied PG : PD :
 Asymétries :

Figure 1: Feuille d'examen locomoteur standardisé réalisé à la Clinéquine pour l'examen orthopédique d'un cheval, page 1

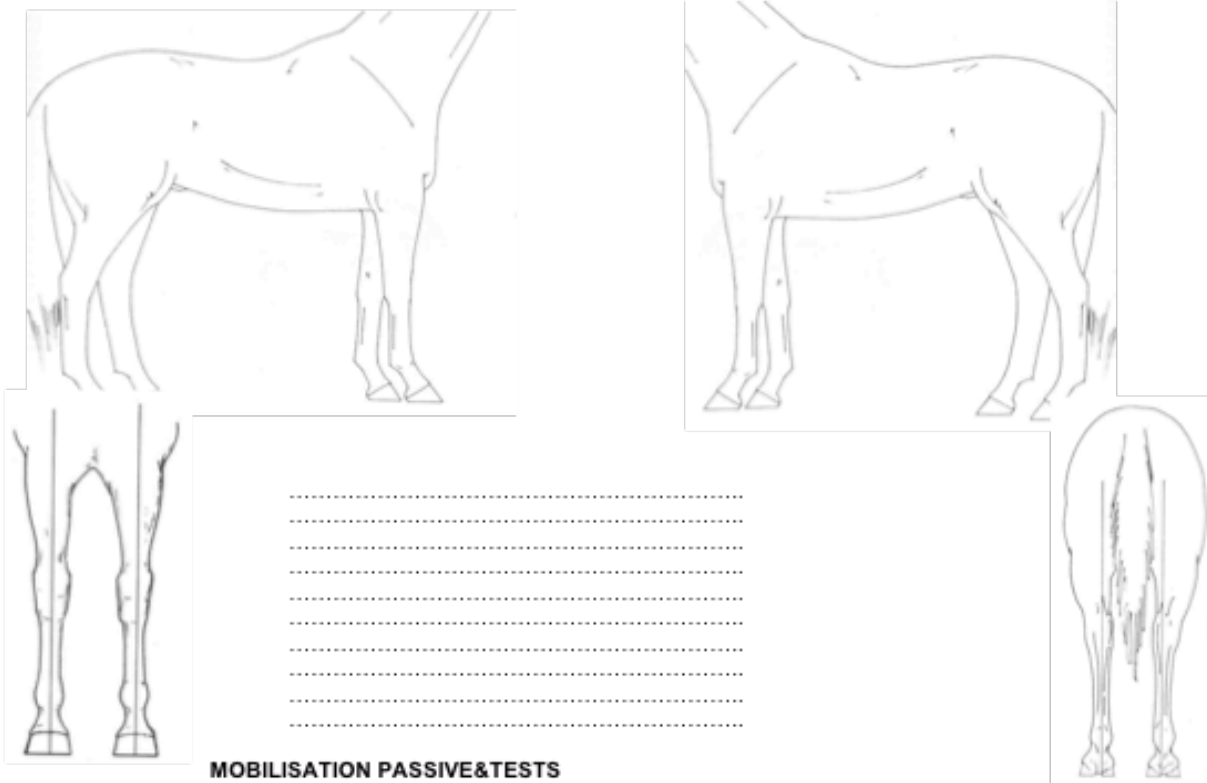
PIEDS

Conformation : AG :
 AD :
 PG :
 PD :
 Ferrure : Type : AG : AD :
 PG : PD :
 Date de pose :
 Usure anormale :
 Sonde à pied : indiquer zones de sensibilité
 Remarques :



PALPATION

Tuméfactions, zones de sensibilité, cicatrices : indiquer dans le schéma et préciser



MOBILISATION PASSIVE & TESTS

	AG	AD	PG	PD	Remarques
Flexion pied-boulet					
Flexion carpe					
Flexion haut du membre					
Extension membre					
Test à la planche					
Pression insert. prox. LSB					
Test de Churchill					
Accrochement rotule					
Autre					

Figure 2: Feuille d'examen locomoteur standardisé réalisé à la Clinéquine pour l'examen orthopédique d'un cheval, page 2

EXAMEN DYNAMIQUE

SOL DUR :

Pas, ligne droite : Poser des pieds : Descente boulets.....
 Boiterie :
 Longueur foulées : Amplitude foulées :
 Pas, figure 8 :

Trot, ligne droit : ⇒ Boiterie grade/5 membre
 ⇒ Boiterie grade/5 membre

Trot, cercle main G : Boiterie aggravée apparue inchangée diminuée
 Trot, cercle main D : Boiterie aggravée apparue inchangée diminuée
 Remarques :

SOL SOUPLE :

Trot, ligne droite : Boiterie aggravée apparue inchangée diminuée disparue
 Trot, cercle main G : Boiterie aggravée apparue inchangée diminuée disparue
 Trot, cercle main D : Boiterie aggravée apparue inchangée diminuée disparue
 Galop, cercle main G :
 Galop, cercle main D :
 Autre (avec surfaix, monté,...) :

Remarques :
 protocole d'examen du dos joint protocole d'examen ostéopathique joint

SOL EN PENTE : 15°
 30°

TESTS FONCTIONNELS

	AG	AD		PG	PD
Flexion pied-boulet			Flexion pied-boulet		
Flexion carpe			Flexion jarret-grasset		
Flexion épaule-extension coude			Abduction membre		
Extension épaule-flexion coude			Adduction membre		
Coin en pince			Autre :		
Coin en talon					
Coin latéral					
Coin médial					
Autre :					

Remarques :

ANESTHESIES SEMIOLOGIQUES

anesthésie	membre	heure	Volume produit	Résultat
				<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + à%
				<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + à%
				<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + à%
				<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + à%
				<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + à%
				<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + à%

Remarques :

⇒ **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :** Région anatomique atteinte :

DEMANDE D'EXAMENS COMPLEMENTAIRES

PARAPHE du CLINICIEN :

Figure 3: Feuille d'examen locomoteur standardisé réalisé à la Clinéquine pour l'examen orthopédique d'un cheval, page 3

A l'issu de cet examen dynamique, une gradation de la boiterie est réalisée. Plusieurs systèmes de gradation existent ; le système le plus utilisé est la grille de notation développée par l'AAEP (*American Association of Equine Practitioners*) (Tab. V).

Tableau V: Grille de gradation des boiteries de l'AAEP (AAEP 1991)

Grade 1	Boiterie très difficile à observer, pas en relation avec différentes conditions (cercle, montée/descente ...)
Grade 2	Boiterie difficile à observer au pas et au trot en ligne droite, mais toujours apparente sous certaines conditions
Grade 3	Boiterie évidente au trot et sous toutes conditions
Grade 4	Boiterie très évidente au trot et au pas, coup de tête/hanche marqué
Grade 5	Boiterie évidente, très peu ou pas d'appui au repos et en mouvement, incapacité de se déplacer

Au sein du campus vétérinaire de Lyon, un *Lameness Locator*® (Equinosis) est utilisé dans certains cas pour aider à localiser les boiteries. Ce système est composé de trois capteurs inertiels fixés au cheval et reliés à une console d'acquisition portative grâce à une technologie sans fil.

Le premier capteur, dans le plan sagittal, est mis en place au sommet de la tête entre les deux oreilles. Il mesure l'accélération verticale de la tête du cheval que l'on corrèle avec les boiteries des membres antérieurs. Le deuxième capteur est fixé sur la face dorsale du paturon du membre thoracique droit. Ce capteur est un gyroscope qui mesure la vitesse angulaire du membre. Il permet de déterminer le début et la fin de la phase d'appui du membre thoracique droit, servant de référence pour l'analyse des données des deux autres capteurs. Le dernier capteur est positionné au sommet du bassin, entre les deux tubérosités sacrales, sur la ligne sagittale. C'est un accéléromètre qui mesure l'accélération verticale du bassin que l'on corrèle avec les boiteries des membres postérieurs.

Sur la console d'acquisition des données, un logiciel d'analyse est installé. Ce dernier interprète les informations fournies par les capteurs inertiels et rend les résultats sous forme de diagrammes et d'index pour chacun des membres. Le système utilise l'asymétrie des mouvements verticaux de la tête et du bassin pour aider le praticien à détecter les boiteries, notamment les boiteries peu marquées ou les boiteries multiples. Il est également utilisé dans le cadre du suivi au long terme des boiteries et dans l'évaluation des traitements puisqu'il permet de chiffrer précisément l'évolution de la boiterie. Ce système est plus objectif que l'examen orthopédique réalisé par un clinicien (Camus 2013).

De plus, lors des examens orthopédiques, des anesthésies locorégionales sont éventuellement réalisées pour aider à la localisation précise du site de la boiterie.

Une fois l'origine de la boiterie localisée, des examens complémentaires sont le plus souvent nécessaires pour établir le diagnostic du SAD. La radiographie est l'examen complémentaire régulièrement réalisé en clinique vétérinaire pour diagnostiquer le SAD chez le cheval.

Actuellement, il n'existe pas de système de gradation précis du SAD chez le cheval à partir d'un seul examen clinique. Le seul score clinique possible est celui du degré de boiterie.

B/ Evaluation du syndrome articulaire dégénératif par imagerie médicale

1. Evaluation radiographique chez l'homme

L'évaluation de la sévérité et de l'évolution anatomique du SAD est souvent réalisée grâce à l'imagerie médicale.

La technique la plus utilisée à l'heure actuelle est la radiographie. Cette technique d'exploration est la plus simple, la moins coûteuse, la plus anciennement utilisée et donc la mieux maîtrisée. La majorité des essais thérapeutiques l'utilise pour diagnostiquer et grader le SAD. Actuellement, il n'y a pas de consensus pour savoir quels critères diagnostiques radiographiques du SAD sont à utiliser.

De plus, la relation entre arthrose radiographique et signification clinique n'est pas simple. En effet, seuls 40 à 60 % des patients présentant des signes d'arthrose fémoro-tibiale à la radiographie se plaignent de symptômes cliniques du genou. Ainsi, il n'existe pas de corrélation entre la sévérité des lésions radiographiques et les symptômes cliniques (Pham 2010).

De nombreux éléments sont à rechercher à la radiographie :

- une distension articulaire,
- des remaniements articulaires et périarticulaires comme les ostéophytes marginaux,
- des remaniements du périoste,
- des ossifications de la capsule articulaire,
- un amincissement de l'espace articulaire,
- une sclérose ou une lyse de l'os sous-chondral,
- des zones focales d'ostéopénie voire des signes d'ankylose (Gabay 2013).

Des classifications à partir de ces critères radiographiques ont été développées.

La classification de Kellgren-Lawrence (Tab. VI et VII) est l'une des plus utilisées pour définir et grader le SAD. Elle a été adoptée par l'organisation mondiale de la santé. C'est un système de cotation semi-qualitatif qui classe le SAD en cinq grades. Les critères radiographiques pris en compte sont :

- les ostéophytes marginaux,
- les ostéophytes périarticulaires,
- le pincement de l'interligne articulaire,
- la sclérose de l'os sous chondral,
- et la déformation des extrémités osseuses (Cadet 2010).

Il est notamment utilisé pour les articulations du genou, de la hanche, de la main, du coude, de l'épaule et du bas du dos (Cadet 2010). Le deuxième grade est reconnu comme seuil diagnostique du SAD. Les performances des indices et critères radiographiques sont liées aux incidences utilisées. Ainsi, des incidences standards ont été définies ; par exemple, la radiographie du genou utilise l'incidence antéropostérieure de face, en charge, genoux en extension (Pham 2010).

Tableau VI: Classification de Kellgren-Lawrence (Cadet 2010)

Grades	Signification
Grade 0	Absence de signes radiographiques
Grade 1	Douteux
Grade 2	Arthrose certaine mais de sévérité minime
Grade 3	Arthrose modérée
Grade 4	Arthrose sévère

Tableau VII: Classification de Kellgren-Lawrence dans le cadre de la gonarthrose (Pham 2010)

Grades	Signes radiographiques
Grade 0	Absence d'arthrose
Grade 1	Ostéophyte de signification douteuse
Grade 2	Ostéophyte net sans modification de l'interligne articulaire
Grade 3	Ostéophyte net et diminution de l'interligne articulaire
Grade 4	Pincement sévère de l'interligne articulaire et sclérose de l'os sous-chondral

Un atlas de radiographies a été élaboré avec des images illustrant chaque grade de la classification de Kellgren-Lawrence pour chaque type d'articulation (Altman 2007).

L'atlas élaboré selon la classification de Kellgren et Lawrence n'est pas le seul disponible. En effet, l'OARSI a établi un atlas radiographique où, pour chaque articulation sont décrits les signes d'arthrose importants. Ainsi, il n'y a pas de classification générale, mais une gradation de chaque critère d'arthrose (Altman 2007). Cet atlas constitue une aide dans l'évaluation et l'interprétation des radiographies.

En pratique, la classification de Kellgren et Lawrence est à la fois utilisée pour diagnostiquer le SAD à l'aide de la radiographie, mais aussi pour grader sa sévérité. Elle présente cependant des limites principalement du fait de la prépondérance donnée à l'ostéophytose. De plus, elle présente un manque de sensibilité, une variabilité d'interprétation en fonction du radiologue. Enfin il peut y avoir des difficultés de classification dans certaines situations (ostéophytose isolée, pincement isolé ...) (Cadet 2010).

En conséquence, malgré que l'ostéophytose soit le critère radiologique fréquemment utilisé pour le diagnostic du SAD, le pincement de l'interligne articulaire apparaît comme le meilleur signe de diagnostic radiographique et de quantification de la progression du SAD du genou et de la hanche.

La chondrométrie est la mesure millimétrique de l'interligne articulaire sur la radiographie. Celle-ci se réalise au point le plus étroit, appelé « *minimal joint space* » (MJS). La valeur numérique du MJS varie en fonction de l'articulation examinée. La position du patient et de l'orientation du faisceau lors de la prise de la radiographie entraînent également des variations de la mesure.

En ce qui concerne l'articulation fémoro-tibiale, la mesure du MJS sur des radiographies antéropostérieures en position semi-fléchie et contrôlée par fluoroscopie, est préférable à celle réalisée sur des clichés en extension. La mesure de l'interligne articulaire est considérée comme la méthode la plus reproductible et la plus sensible aux variations de l'interligne dans le cadre de l'évaluation de la gonarthrose et de la coxarthrose (Tab. VIII) (Cadet et Maheu 2010).

Tableau VIII: Gradation radiographique de la gonarthrose en fonction de l'interligne articulaire (Cadet et Maheu 2010).

Grades	Mesures de l'interligne articulaire radiographique
Grade 0	> ou = 5 mm
Grade 1	3,5 à 4,9 mm
Grade 2	2 à 3,4 mm
Grade 3	< 2 mm

Enfin, l'association des critères « ostéophytose » et « pincement articulaire » augmente la probabilité de survenue d'une douleur physique liée au SAD (Cadet 2010).

La radiographie est un examen complémentaire utile dans l'évaluation morphologique du SAD chez l'homme. Elle présente des points négatifs comme un manque de sensibilité, une impossibilité d'évaluer l'ensemble des éléments de l'articulation - et notamment le cartilage - un manque de sensibilité aux changements et un manque de corrélation entre les signes radiologiques et les signes cliniques.

2. Evaluation radiographique chez le cheval

La radiographie est l'examen complémentaire le plus utilisé en médecine équine pour diagnostiquer le SAD. L'évaluation des radiographies est cependant moins bien codifiée en médecine équine qu'en médecine humaine. Les signes recherchés sont globalement les mêmes que chez l'homme :

- une distension articulaire,
- des remaniements articulaires et périarticulaires comme les ostéophytes marginaux,
- des remaniements du périoste,
- des ossifications de la capsule articulaire,
- un amincissement de l'espace articulaire,
- une sclérose ou une lyse de l'os sous-chondral,
- des zones focales d'ostéopénie voire des signes d'ankylose (Tamba 2005).

Néanmoins, les mesures radiographiques de l'interligne articulaire sont beaucoup moins fiables, moins répétables et moins documentées chez le cheval. La première difficulté de la réalisation de ces radiographies est liée au positionnement du cheval. En effet, il est moins aisé de positionner le membre d'un cheval par rapport à un membre humain et de le garder dans cette position assez longtemps pour réaliser la radiographie. La seconde difficulté est due aux variations de l'interligne articulaire selon l'appui du cheval sur son membre, conduisant à des mesures différentes de l'interligne articulaire. Le dernier point à noter est le coût et les contraintes d'utilisation de la fluoroscopie chez le cheval qui rendent cette technique peu utilisée (Tamba 2005).

L'évaluation des signes radiographiques du SAD est assez subjective et les signes sont souvent d'apparition tardive. De même que pour l'homme, il n'y a pas de corrélation clairement établie entre gravité radiologique et sévérité des symptômes cliniques. Ces points mettent en avant les principaux défauts de l'évaluation du SAD par la radiographie. Pourtant, cette dernière reste un examen complémentaire peu coûteux, peu invasif et facilement réalisable au sein des cliniques vétérinaires.

3. Autres examens d'imagerie

D'autres examens d'imagerie médicale sont disponibles pour évaluer les articulations. L'échographie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le scanner sont réalisables. Mais chaque technique d'imagerie présente des avantages et des inconvénients par rapport à la radiographie et à l'arthroscopie (Tab. IX et X), étant donnée la sensibilité relative de ces techniques dans l'évaluation des différents composants de l'articulation.

Tableau IX: Principaux avantages et inconvénients des examens d'imagerie autre que la radiographie (Tamba 2005).

Technique	Avantages	Inconvénients
Echographie	<ul style="list-style-type: none"> - Peu invasif et facile à réaliser - détermination du stade inflammatoire - évaluation des tissus mous et durs - évaluation de l'épaisseur du cartilage 	<ul style="list-style-type: none"> - accès limité à certaines zones articulaires - évaluation limitée à la superficie de l'os et du cartilage
Scanner	<ul style="list-style-type: none"> - images dans les trois dimensions - évaluation de l'os sous-chondral - ostéoabsorptiométrie - diagnostic précoce 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessite une anesthésie générale chez le cheval - évaluation assez limitée des tissus mous - coût plus élevé que l'échographie et la radiographie
Imagerie par résonance magnétique	<ul style="list-style-type: none"> - images dans les trois dimensions - évaluation des tissus mous et durs - précoce, sensible et spécifique - évaluation du cartilage et de l'os sous-chondral 	<ul style="list-style-type: none"> - anesthésie nécessaire chez le cheval - coût plus élevé par rapport aux autres examens d'imagerie médicale

Tableau X: Apport de différents examens complémentaires dans le diagnostic du syndrome articulaire dégénératif (Tamba 2005)

	radiographie	échographie	arthroscopie	IRM	scanner	scintigraphie
synovites	+	++	++	++	++	-
dégénérescence du cartilage	+	++	+++	+++	+++	-
lésions de l'os sous-chondral	+++	+	++	+++	+++	+++
lésions ligamentaires et capsulaires	+	+++		+++	+++	

L'échographie présente l'avantage de mettre en évidence les distensions articulaires, les épaissements de la capsule articulaire et les ostéophytes marginaux. Elle permet également de déterminer l'existence d'un stade inflammatoire, voire de mesurer l'épaisseur de la couche cartilagineuse dans certaines zones accessibles (Tamba 2005).

L'IRM permet quant à elle d'évaluer l'ensemble des structures articulaires impliquées dans le processus pathologique avec la mise en évidence possible de synovites, d'érosions, d'ostéophytes et de lésions médullaires (Gabay 2013). Une mesure volumétrique du cartilage est également possible. Des échelles semi-quantitatives d'évaluation du SAD se développent pour pouvoir apprécier sa sévérité et son évolution chez l'homme. Cependant, des études sont nécessaires pour valider la construction de ces échelles, ainsi que pour corrélérer les observations à la radiographie et à l'évaluation clinique (Cadet 2010).

4. Arthroscopie

L'arthroscopie est l'examen de référence dans le diagnostic du SAD pour l'homme et le cheval. Elle permet de visualiser directement le cartilage et de détecter les lésions précoces contrairement à la radiographie et à l'imagerie par résonance magnétique.

L'arthroscopie permet d'observer les modifications suivantes :

- le ternissement du cartilage,
- le ramollissement du cartilage,
- l'érosion du cartilage,
- la fibrillation du cartilage,
- et l'éburnation du cartilage.

L'étendue et la profondeur des lésions sont évaluées. L'inflammation de la membrane synoviale peut également être observée, de même que des ostéophytes (McIlwraith 2010). Le cartilage est considéré comme le meilleur témoin de la sévérité et de la progression du SAD. Cependant, les autres structures articulaires sont importantes à évaluer (os, ménisque, synovie, ligament ...) (Cadet 2010).

Des classifications existent pour grader les lésions du cartilage ; la plus utilisée est la classification d'Outerbridge représentée dans le tableau XI. Elle comprend quatre grades d'intensité croissante en fonction de la profondeur des lésions du cartilage (Ayrat 1996).

Tableau XI: Classification d'Outerbridge des lésions du cartilage articulaire par arthroscopie (Ayrat 1996).

Grade	Lésions observées	Commentaires
I	- Fibrillations superficielles - Ramollissement de la surface cartilagineuse	
II	- Fragments cartilagineux - Fibrillations profondes	Les lésions n'atteignent pas l'os sous-chondral
III	- Fragments cartilagineux - Fibrillations profondes	Les lésions atteignent l'os sous-chondral
IV	- Eburnation totale du cartilage	

D'autres classifications comme celle de la SFA (Société Française d'Arthroscopie) reprennent celle d'Outerbridge mais la pondère du pourcentage de cartilage atteint par chaque type de lésion (Ayrat 1996).

En plus d'être une technique de référence dans l'évaluation du SAD, l'arthroscopie est également utilisée comme une technique thérapeutique grâce à la possibilité d'extraire des fragments de cartilage, des ostéophytes et de laver l'articulation.

Cependant, elle présente l'inconvénient d'être minimalement invasive, de nécessiter une anesthésie et un temps de repos après l'examen. De plus, elle ne permet d'évaluer qu'un certain pourcentage des parties superficielles du cartilage (Tamba 2005). De plus certaines articulations ne sont pas explorables par arthroscopie, comme l'articulation coxo-fémorale du cheval.

La radiographie reste à ce jour le meilleur outil d'évaluation de la progression structurale du SAD. L'IRM, malgré ses promesses, ne permet pas encore des mesures quantifiées, fiables, précises et sensibles au changement dans le cadre du SAD.

C/ Evaluation macroscopique et histologique du syndrome articulaire dégénératif

1. Rappel : Architecture du cartilage articulaire sain

Le tissu cartilagineux est un tissu conjonctif spécialisé qui recouvre les deux extrémités épiphysaires des os, pour constituer l'articulation. Il est non innervé et non vascularisé. En vue macroscopique, il présente une surface blanche, lisse, brillante, ferme mais légèrement dépressible à la palpation. Il recouvre l'os sous-chondral. Son épaisseur est variable selon l'espèce et l'articulation. Chez l'homme, le cartilage le plus épais est le cartilage fémoropatellaire avec une épaisseur de l'ordre de 6 – 7 mm. Le cartilage de l'articulation fémoro-tibiale présente une épaisseur de 5 - 6 mm (Dyson 2011). En comparaison, le cartilage du cheval est beaucoup plus fin, de l'ordre du millimètre. Par exemple, le cartilage articulaire de la lèvre médiale de la trochlée fémorale mesure 1 - 2 mm d'épaisseur et le cartilage articulaire de la lèvre latérale de la trochlée du talus du cheval mesure environ 0,57 mm (Tamba 2005).

En vue microscopique, une zone acellulaire nommée *lamina splendenda* est présente à la surface du cartilage (fig. 4). Elle est divisée en quatre couches selon l'orientation des fibres de collagène et la forme des chondrocytes.

La couche superficielle ou tangentielle présente des chondrocytes plats et des fibres de collagène parallèles à la surface articulaire. Cette couche est peu épaisse.

La couche intermédiaire ou moyenne représente environ 40 – 45 % de la hauteur totale. Elle est constituée de chondrocytes plus gros et sphériques avec des fibres de collagènes sans orientation particulière.

La couche profonde ou radiale comporte des chondrocytes et des fibres de collagène disposés en colonnes perpendiculaires à la surface. Cette couche représente 40-45 % de la hauteur totale.

Enfin, la dernière couche est la couche calcifiée avec une concentration en calcium élevée. Les fibres de collagène gardent une orientation radiaire, sans continuité avec celles de l'os sous-jacent. Elle fait 5 à 10 % de la hauteur totale et est au contact de la lame osseuse sous-chondrale. La couche de cartilage calcifiée est séparée de la zone profonde par une ligne de démarcation basophile et ondulée nommée « *tidemark* ». Cette ligne constitue une barrière interdisant la pénétration des vaisseaux présents dans l'os sous-chondral (Aryal 1996).

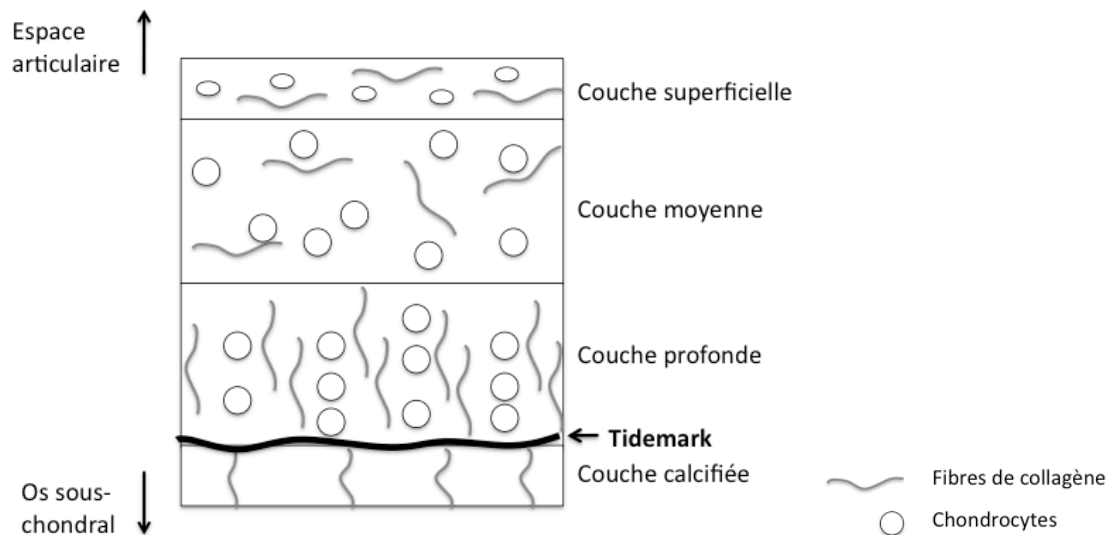


Figure 4: Différentes couches composant le cartilage articulaire

2. Evaluation macroscopique du cartilage

Lors de l'observation macroscopique du cartilage d'une articulation atteinte du SAD, de nombreuses lésions sont observées.

Dans le stade débutant, une chondromalacie est observée avec un cartilage velouté ou finement chevelu de coloration beige terne. Cette chondromalacie peut évoluer avec des fissurations, des érosions et des ulcérations d'abord en périphérie des zones de chondromalacie, formant des lésions en cocarde qui s'étendent de façon centrifuge. Ces fissurations sont au départ superficielles puis elles augmentent jusqu'à mettre à nu l'os sous chondral (Faculté de médecine de Montpellier-Nimes 2010). Toutes ces anomalies peuvent être gradées. La localisation de ces lésions (partie portante ou non) change la sévérité du SAD (McIlwraith 2010).

Des remaniements de l'os sous chondral sont visibles avec des géodes nécrotiques qui communiquent le plus souvent avec la cavité articulaire. Des ostéophytes marginaux à la périphérie des articulations et au niveau de l'insertion synoviale apparaissent également lors des stades évolués (Faculté de médecine de Montpellier-Nimes 2010).

La membrane synoviale est également modifiée par une hypertrophie et de multiples franges qui tendent à occuper l'espace articulaire. Cette fibrose progressive se met en place avec parfois des métaplasies ostéocartilagineuses focales. Le liquide synovial présente également des modifications avec un liquide trouble et modérément inflammatoire (Faculté de médecine de Montpellier-Nimes 2010).

3. Evaluation histologique du cartilage articulaire chez l'homme

La gradation de la sévérité du SAD peut également être réalisée grâce à l'histologie. L'évaluation histologique sert peu dans le diagnostic quotidien du syndrome mais reste très utile dans les études visant à évaluer les conséquences des traitements en phase de test sur l'articulation.

Le score le plus utilisé pour juger de la qualité du cartilage est le score HHGS (*Histologic Histochemical Grading System*). Ce score noté entre 0 et 14 (Tab. XII) (Custers 2007) prend en compte les critères suivants de façon indépendante :

- les changements cellulaires observés,
- la coloration histochimique des glycoaminoglycanes au safranine O,
- et les changements architecturaux du cartilage (érosions et pénétrations vasculaires de la zone de démarcation).

Comme décrit précédemment, la progression du SAD s'accompagne de l'apparition d'irrégularités de la surface cartilagineuse, d'une perte de la coloration cationique au safranine O de la surface vers la profondeur, suivie de l'apparition de fissures, érosions et de dénudations du cartilage (Pearson 2011).

Tableau XII: Score histologique HHGS de la qualité du cartilage (Custers 2007)

Critères de jugement	Observations	Scores
Structure du cartilage	- Normal	0
	- Irrégularités de surface	1
	- Pannus et irrégularités de surface	2
	- Fissures jusqu'à la zone moyenne	3
	- Fissures jusqu'à la zone profonde	4
	- Fissures jusqu'à la zone calcifiée	5
	- Désorganisation complète du cartilage	6
Cellules	- Normales	0
	- hypercellularité diffuse	1
	- clones chondrocytaires	2
	- Hypocellularité	3
Coloration au Safranine O	- Normal	0
	- Atténuation légère	1
	- Atténuation modérée	2
	- Atténuation sévère	3
	- Aucune coloration notée	4
Intégrité de la ligne de démarcation « Tidemark »	- Intacte	0
	- Traversée par des vaisseaux sanguins	1
Score total		De 0 à 14

Ce score présente quelques limites avec notamment un système plus adapté aux phases tardives que précoces du SAD, avec des variations importantes selon l'observateur et une difficulté pour grader l'ensemble du cartilage lorsque différentes zones sont atteintes à des niveaux différents (Custers 2007).

Pour pallier aux défauts du score HHGS, l'OARSI a établi un autre score histologique nommé OOCAS (*OARSI Cartilage Histopathology Assessment System*) (Tab. XIII, XIV et XV). Le score total est établi par combinaison d'un grade (de 0 à 6) et d'un stade (de 0 à 4) représentant respectivement la profondeur de l'atteinte cartilagineuse et son étendue.

Le grade augmente avec la progression du SAD de la surface articulaire vers l'os sous-chondral.

En comparaison avec le score HHGS, l'OOCHAS est fiable aussi bien pour les stades débutants que pour les stades avancés du syndrome. Il présente également moins de variations dues à l'observateur. Ces deux scores présentent une excellente reproductivité et une bonne corrélation (Custers 2007).

Tableau XIII: Grades histopathologiques OCHAS du cartilage arthrosique (Pearson 2011)

Grades	Critères
Grade 0 (G0) : surface intacte et cartilage intact	- Architecture normale - cellules intactes et d'orientation normale
Grade 1 (G1) : surface intacte	- Zone superficielle intacte mais œdème et/ou fibrillations superficielles associés à des condensations focales de la matrice superficielle - Prolifération, hypertrophie et mort cellulaire de la zone superficielle
Grade 2 (G2) : discontinuités de la surface	Critères du grade 1 associés + discontinuité de la surface (fibrillations profondes) +/- disparition des colorants cationiques (safranine O ou toluidine) dans le tiers supérieur du cartilage +/- désorientation des colonnes de chondrones +/- augmentation focale de la prise de coloration de la zone perichondronale
Grade 3 (G3) : fissures verticales	Critères du grade 1 associés : + fissures verticales jusqu'à la zone moyenne +/- disparition des colorants cationiques (safranine O ou toluidine) dans les deux tiers inférieurs du cartilage +/- formation de nouveaux collagènes + mort cellulaire, régénérescence et hypertrophie du cartilage adjacent aux fissures
Grade 4 (G4) : érosions	- Perte de la matrice cartilagineuse : perte des couches superficielles, formation de kystes au sein de la couche moyenne - Excavations : perte matricielle au sein des couches cartilagineuses superficielles et moyennes
Grade 5 (G5) : dénudations	- Sclérose osseuse ou tissu cicatricielle avec un fibrocartilage dans les zones dénudées du cartilage. - Microfractures avec une cicatrisation limitée à la surface osseuse
Grade 6 (G6) : déformations	- Remodelage osseux (plus importante que la formation d'ostéophytes) - microfractures contenant du fibrocartilage et du tissu osseux s'étendant sur la surface précédente

Tableau XIV: Stades histopathologiques OCHAS du cartilage atteint du SAD (Custers 2007)

Stades	Extension de l'ostéarthrose : surface, aire et volume de cartilage atteint
Stade 0 (S0)	Pas d'ostéarthrose
Stade 1 (S1)	< 10%
Stade 2 (S2)	10% à 25%
Stade 3 (S3)	25% à 50%
Stade 4 (S4)	> 50%

Tableau XV: Score histopathologique OCHAS du cartilage articulaire atteint du SAD (Custers 2007)

Grades	Stades			
	S1	S2	S3	S4
G1	1	2	3	4
G2	2	4	6	8
G3	3	6	9	12
G4	4	8	12	16
G5	5	10	15	20
G6	6	12	18	24
Score= Grade x Stade				

Bien que ce score soit plus précis que le score HHGS, il manque des études démontrant la bonne corrélation entre le score OCHAS et les paramètres macroscopiques et biochimiques, tout en sachant qu'une bonne corrélation avec le score HHGS a été établie (Custers 2007).

Enfin, une étude a établi la bonne corrélation entre le degré de sévérité du SAD évalué par arthroscopie et le score histopathologique HHGS dans le cadre de la gonarthrose, particulièrement dans les stades les moins avancés (Acebes 2009). Ce résultat est intéressant car il est plus facile de réaliser une arthroscopie pour évaluer la sévérité du SAD que de réaliser un examen histopathologique du cartilage.

4. Evaluation histologique du cartilage articulaire chez le cheval

Autant chez le cheval que chez l'homme, de nombreux scores d'évaluation microscopique du cartilage ont été développés. Ces systèmes de gradation sont basés sur l'évaluation du cartilage articulaire, de la membrane synoviale ou de l'os sous chondral. Les principes de gradation sont les mêmes pour le cheval que pour l'homme.

Le score HHGS a été modifié pour être adapté au cheval. Son utilisation est recommandée pour réaliser l'évaluation histologique des tissus articulaires lors du SAD de l'articulation métacarpo-phalangienne chez le cheval (McIlwraith 2010). Ce score modifié est présenté dans le tableau XVI.

Il existe d'autres scores pour évaluer histologiquement le SAD dans le cadre d'une évolution naturelle ou encore de modèles expérimentaux d'ostéarthrose induite. Les autres critères d'évaluation possibles sont l'infiltration cellulaire, la vascularisation, l'hyperplasie intinale, l'œdème subintimal et la fibrose subintimale (McIlwraith 2010).

Tableau XVI: Score de gradation histologique du cartilage articulaire arthrosique chez le cheval (McIlwraith 2010).

Paramètres	Score	Description
Nécrose des chondrocytes	0	Section normale sans nécrose
	1	Pas plus d'une cellule nécrotique située à proximité de la surface articulaire, à l'objectif x20
	2	Une à deux cellules nécrotiques situées à proximité de la surface articulaire à l'objectif x20
	3	Deux à trois cellules nécrotiques situées à proximité de la surface articulaire, à l'objectif x20
	4	Trois à quatre cellules nécrotiques situées à proximité de la surface articulaire, à l'objectif x20
Grappes de chondrocytes / formation des chondrones complexes	0	Pas de formations en grappe à travers la section
	1	Deux chondrocytes (doublets) au sein de la même lacune dans la partie superficielle de la section cartilagineuse
	2	Deux à trois chondrocytes (doublets ou triplets) au sein de la même lacune dans la partie superficielle de la section cartilagineuse
	3	Trois à quatre chondrocytes au sein de la même lacune dans la partie superficielle de la section cartilagineuse
	4	Plus de quatre chondrocytes au sein de la même lacune dans la partie superficielle de la section cartilagineuse
Fibrillation/fissuration	0	Pas de fibrillation/fissuration à la surface du cartilage articulaire
	1	Fibrillation/fissuration localisée seulement à la surface du cartilage et au sein de la couche superficielle
	2	Fissurations s'étendant jusque dans la couche moyenne
	3	Fissurations s'étendant jusqu'à la surface de la couche profonde
	4	Fissurations s'étendant dans la couche profonde
Pertes focales cellulaires	0	Population cellulaire normale
	1	10 à 20% de la zone est acellulaire, par champ au grossissement x 20
	2	20 à 30% de la zone est acellulaire, par champ au grossissement x 20
	3	40 à 50% de la zone est acellulaire, par champ au grossissement x 20
	4	Plus de 50% de la zone est acellulaire, par champ au grossissement x 20
Coloration à la safranine O	0	Coloration normale
	1	Perte de coloration inférieure à 25%
	2	Perte de 25 à 50% de la coloration
	3	Perte de 50 à 75% de la coloration
	4	Plus de 75% de perte de coloration

A travers cette première partie, plusieurs critères et scores de diagnostic et de suivi du SAD ont été présentés. Un résumé est présenté sur le tableau XVII. Bien que les différentes techniques d'évaluation du SAD puissent être utilisées chez l'homme et le cheval, le suivi clinique de l'évolution du syndrome est beaucoup moins précis chez le cheval que pour l'homme. L'évaluation radiographique est la technique la plus utilisée, bien qu'elle ne soit pas la plus sensible. L'arthroscopie constitue à l'heure actuelle la technique de référence, mais elle présente l'inconvénient d'être invasive même si minimale, et nécessite généralement une anesthésie générale. Une technique récente, moins invasive sur le plan technologique, avec de nouveaux outils permet de réaliser cet examen plus facilement sur un cheval debout (Frisbie 2014). L'imagerie par résonance magnétique s'annonce comme la future technique de référence dans l'évaluation du SAD.

Les différents scores de gradation du SAD existants permettent de suivre la réponse clinique, aux différents traitements actuels ou en cours de développement. Notre travail n'abordera pas les options chirurgicales et se concentrera sur les traitements médicaux du SAD qui se divisent en deux grandes catégories : les traitements non régénératifs et régénératifs.

Tableau XVII : Tableau de synthèse comparant les différentes techniques de diagnostic et de suivi du SAD chez l'homme et chez le cheval

Diagnostic et suivi de l'évolution du SAD		Homme (genou)	Cheval (articulations portantes)
Examen clinique	Signes cliniques recherchés	<ul style="list-style-type: none"> - Gêne/boiterie plus importante à froid et aggravée suite à un effort, - Douleur, distension, craquements/crépitements articulaires. Déformations articulaires et/ou périarticulaires. - Diminution de la mobilité articulaire 	
	Classifications et indices	<ul style="list-style-type: none"> - ACR (diagnostic de la gonarthrose) - WOMAC (suivi de l'évolution) - Indice algofonctionnel de Lequesne (suivi de l'évolution) 	- AAEP (gradation de la boiterie), classification clinique la plus utilisée pour le suivi du SAD
	Conclusion de l'examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic du SAD (ou forte suspicion) - Examens complémentaires pour déterminer la sévérité du SAD 	<ul style="list-style-type: none"> - Détermination du membre et de l'articulation atteints - Nécessité de réaliser des examens complémentaires pour établir le diagnostic (dans la majorité des cas)
Radio-graphie	Éléments recherchés	Distension articulaire, remaniements articulaires et périarticulaires (ostéophytes), ossification de la capsule, amincissement de l'espace articulaire, sclérose ou lyse de l'os sous-chondral, zones focales d'ostéopénie et ankylose	
	Critère principal	Pincement interligne articulaire > ostéophytes	Ostéophytes (mesure interligne articulaire peu fiable et répétable)
	Classification	Kellgren-Lawrence (sévérité du SAD gradée de 1 à 4)	Pas de classification établie
	Conclusion	Permet de grader le SAD et de suivre l'évolution	Permet d'établir le diagnostic de SAD et de suivre l'évolution
Technique d'imagerie la plus utilisée			
IRM	Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation possible en 3 dimensions du cartilage et de l'os sous-chondral - Technique plus sensible, spécifique et précoce que la radiographie 	
	Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Technique d'imagerie de plus en plus utilisée - Classifications semi-quantitatives en cours de développement, mais non encore validées 	- Technique de plus en plus utilisée et réalisée sur équidé debout ou sous anesthésie générale
Arthro-scopie	Lésions observées	<ul style="list-style-type: none"> - Ternissement, ramollissement, érosion, fibrillation et éburnation du cartilage - Inflammation synoviales et ostéophytes 	
	Classification	Outerbridge (gradation des lésions cartilagineuses)	
	Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Technique de référence pour le diagnostic du SAD (visualisation directe, détection précoce, technique thérapeutique) - Chirurgie minimalement invasive qui nécessite une anesthésie locale ou générale et un temps de repos 	

II. Traitements médicaux non régénératifs

A/ Traitements présentant une action à dominante anti-inflammatoire

1. AINS par voie générale

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont la classe de médicaments la plus utilisée dans le cadre du SAD. Ils présentent des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Leur utilisation a commencé il y a plus de 100 ans avec la découverte de l'acide salicylique dans le traitement des rhumatismes (Goodrich 2004).

a- Présentation générale des AINS

i/ Propriétés et mécanismes d'action des AINS

Les AINS sont des anti-inflammatoires autres que des stéroïdes qui inhibent plusieurs composantes de la réponse inflammatoire. L'action principale des AINS passe par l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX).

La plupart des cellules, incluant les chondrocytes et synoviocytes, contiennent de l'acide arachidonique, acide gras constitutif des phospholipides. Une fois libérée, l'acide arachidonique est oxydé par une cyclo-oxygénase en prostaglandines ou par une lipoxygénase en leucotriènes. Les prostaglandines (PG), majoritairement les prostaglandines de type E, sont associées à l'inflammation synoviale et à l'altération du cartilage.

Les AINS bloquent la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. Ils bloquent également la synthèse de thromboxane A₂ entraînant une diminution de la production tissulaire des prostaglandines vasodilatatrices, pro-inflammatoires et pyrogènes (Faure 2009 et Cuniberti 2011) (Fig. 5).

Les AINS ont également un rôle dans la capture des radicaux libres produits pendant l'inflammation ce qui permet de réduire les phénomènes inflammatoires et réactionnels. Enfin, les AINS diminuent la migration leucocytaire en réduisant leur chimiotactisme vers les foyers inflammatoires (Tab. XVIII).

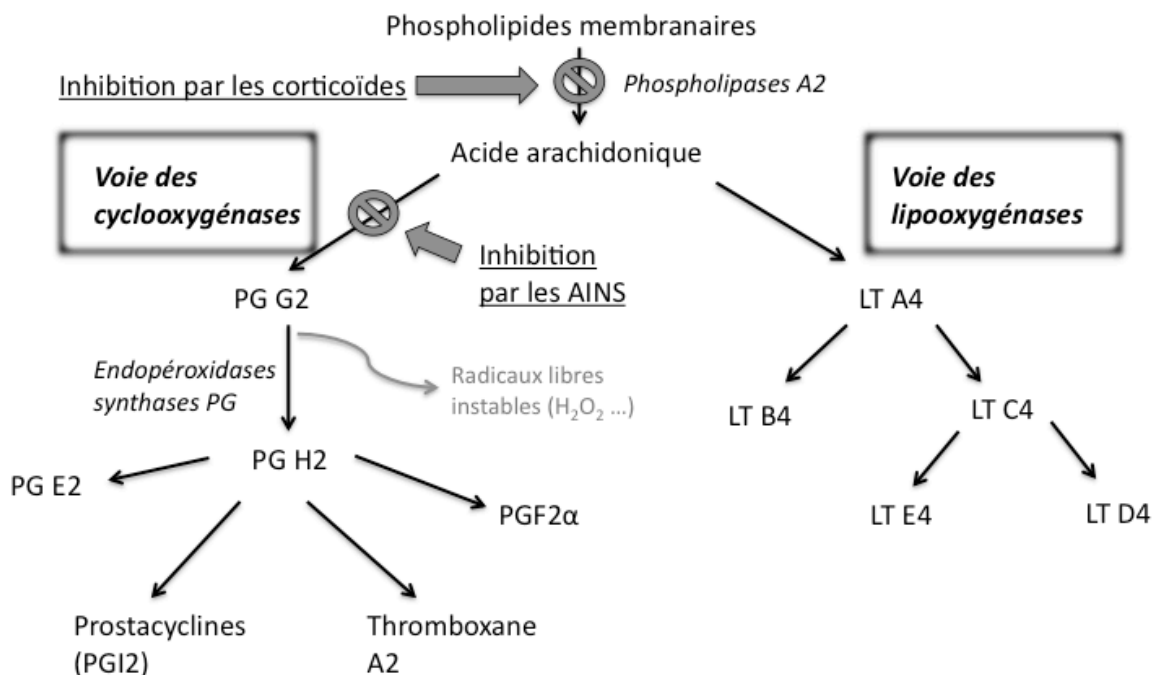


Figure 5: Action des AINS au sein de la cascade inflammatoire (Adapté de Goodrich 2004)
Légende : LT= Leucotriènes

Tableau XVIII: Synthèse des effets des prostaglandines et conséquences de leur inhibition par les AINS (Faure 2009)

Cibles	Effets des prostaglandines	Effets des AINS
Inflammation	Douleur, rougeur, chaleur	Anti-inflammatoire
Système nerveux central	Élévation du seuil de déclenchement des mécanismes hypothermisants	Antipyrétique
Douleur	Favorise la douleur	Antalgique
Plaquettes	Via prostacyclines : anti-agrégant Via thromboxane : pro-agrégant	Anti-agrégant
Estomac	Inhibition des sécrétions acides, élévation de la sécrétion de mucus	Ulcérogène
Réparation tissulaire	Stimule la cicatrisation (ulcère, colite ...)	Favorise la survenue de perforations et saignements digestifs
Rein	Vasodilatation préglomérulaire (en cas de déplétion hydro-électrolytique)	Augmente la créatininémie, insuffisance rénale aiguë
Bronches	Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Utérus	Contraction	Retarde/diminue les contractions douloureuses

ii/ COX-1 versus COX-2

Deux isoformes de cyclo-oxygénases sont principalement décrites: les cyclo-oxygénases de type 1 (COX-1) dites « constitutives » et les cyclo-oxygénases de type 2 (COX-2) dites « inductibles ».

Les COX-1 sont présentes au sein de l'organisme hors contexte inflammatoire et sont responsables de la production de prostaglandines qui participent au maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale, de l'agrégation plaquettaire et du flux sanguin rénal.

Les COX-2 sont des enzymes présentes au sein des monocytes, macrophages, polynucléaires, cellules synoviales et chondrocytes.

Les COX-2 sont exprimées lors d'inflammation (Faure 2009, Cuniberti 2011).

La dualité des cyclo-oxygénases conduit à distinguer deux familles d'AINS : les premiers, dits AINS classiques, inhibent les COX-2 et plus ou moins les COX-1, les seconds représentés par les coxibs, inhibent sélectivement les COX-2 et pas les COX-1 (Fig. 6 et Tab. XIX). Les deux types d'AINS sont efficaces dans le traitement quotidien du SAD et ont en commun la plupart de leurs effets indésirables (Bannwarth 2005).

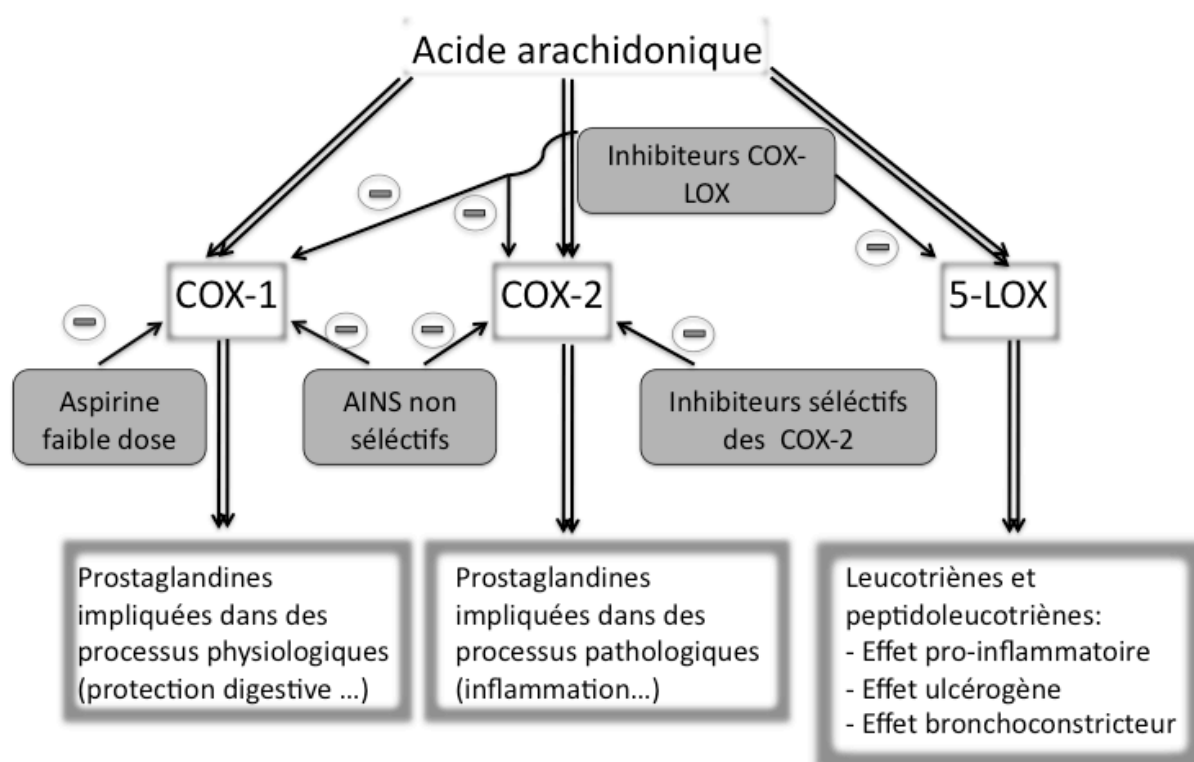


Figure 6: Modes d'action des inhibiteurs de COX sélectifs et non sélectifs (Adapté de Thiéfin 2004)

Tableau XIX: AINS utilisés dans le cadre du traitement du SAD en fonction de l'inhibition des COX1 et COX2

Type d'inhibition	Noms des AINS
AINS anti-COX1 préférentiel COX1 > COX2	Aspirine, indométacine, phénylbutazone
AINS inhibiteurs non sélectif COX1 = COX2	Diclofénac, ibuprofène, naproxène, flunixin mégлумine, méclofénamate, kétoprofène
AINS anti-COX2 préférentiel COX2 > COX1	Oxicams (piroxicam, méloxicam, ténoxicom), nimélusine, diclofenac
AINS inhibiteurs sélectifs COX2 : coxibs	Célécoxib, rofécoxib, étoricoxib, valdécoxib, lumiracoxib

iii/ Effets secondaires généraux des AINS

De nombreux effets secondaires sont observés lors de l'utilisation des AINS chez l'homme et chez le cheval.

α) Effets secondaires gastro-intestinaux

Les principaux effets secondaires sont d'ordre digestif avec notamment des troubles fonctionnels (gastralgies, nausées, dyspepsie chez l'homme) (Fig.7). Chez les patients prenant régulièrement des AINS non sélectifs, la prévalence des ulcères gastroduodénaux est de 15 à 30% avec des complications digestives graves dans environ 2% des cas (Conrozier 2003). Sur ce point, les coxibs apportent une amélioration puisqu'ils diminuent de 50% la probabilité de développer un ulcère symptomatique, simple ou compliqué chez l'homme (Bannwarth 2005). Ce phénomène est expliqué par l'inhibition sélective des COX-2 permettant aux COX-1 constitutives d'être exprimées et donc de maintenir l'homéostasie gastrique.

En médecine humaine, les patients présentant des risques élevés de lésions gastro-intestinales se voient prescrire un anti-COX-2 sélectif ou bien un AINS non sélectif associé à un protecteur gastrique (inhibiteur de la pompe à proton, antihistaminique H2 ou misoprostol). Toutefois, l'utilisation des AINS, qu'il s'agisse d'un anti-COX-2 sélectif ou d'un agent non sélectif, doit être prudente chez les patients à risques cardiovasculaires (Henrotin 2009).

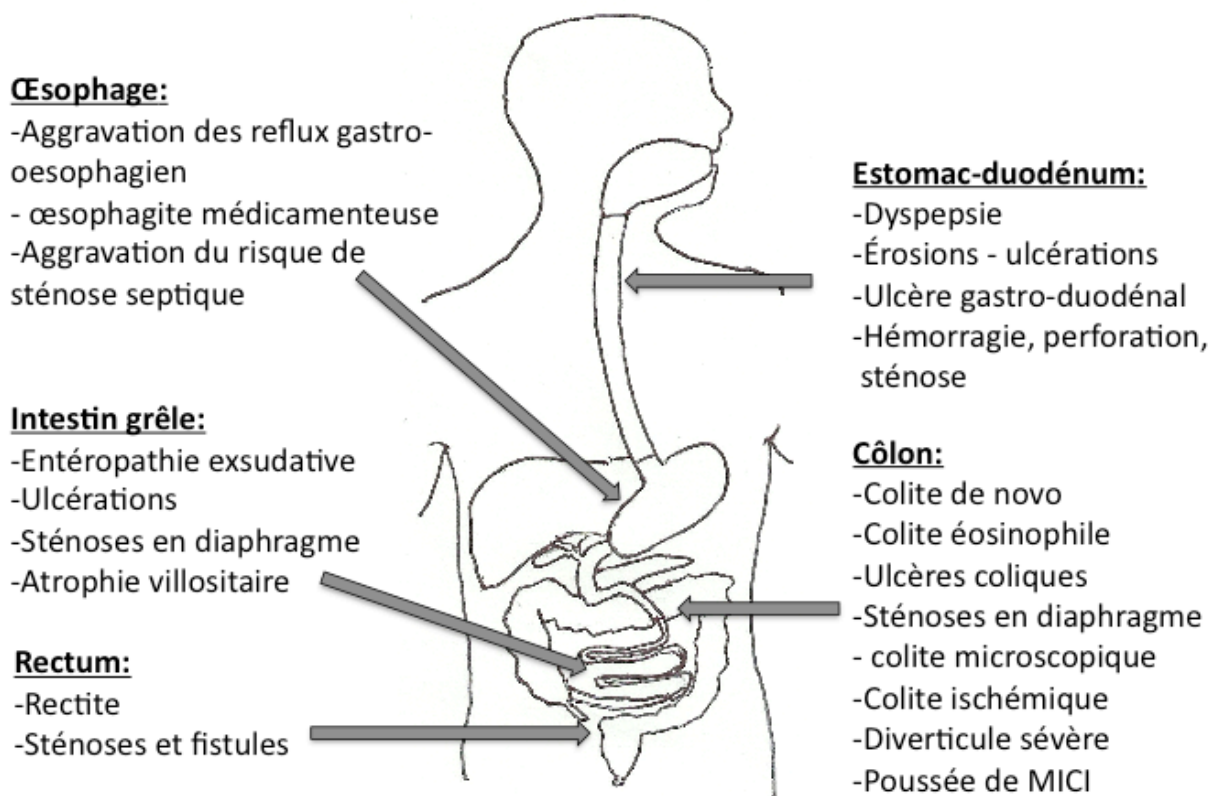


Figure 7: Principaux effets indésirables gastro-intestinaux des AINS (Adapté de Thiéfin 2004)

Les AINS sont à même de provoquer une poussée évolutive d'une entérocolopathie inflammatoire chez l'homme et de colites ulcéreuses dorsales droites chez le cheval (Dowling 2002).

Ils ont aussi été incriminés dans la survenue d'hépatites, le plus souvent purement biologiques, caractérisées par une élévation des transaminases et parfois par une choléstase.

β) Effets secondaires rénaux, électrolytiques et cardio-circulatoires

D'autre part, les AINS présentent des effets secondaires rénaux et cardio-circulatoires. L'inhibition des prostaglandines rénales par les AINS peut entraîner une baisse de la pression hydrostatique intra-glomérulaire et une chute du débit de perfusion glomérulaire provoquant une insuffisance rénale aiguë voire une nécrose tubulaire.

Une nécrose papillaire et une toxicité cellulaire directe sont aussi décrites mais moins fréquemment (Dowling 2002, Izzedine 2004).

Des troubles ioniques avec une hyperkaliémie, hypernatrémie (par rétention sodique, potassique et hydrique) sont également décrits chez l'homme ainsi qu'une hypertension artérielle (Izzedine 2004).

La rétention hydrosodée est impliquée dans l'apparition d'œdème et dans l'élévation de la pression artérielle pouvant provoquer une décompensation d'une insuffisance cardiaque.

Chez l'homme, l'utilisation d'AINS augmente les risques d'événements thrombotiques artériels comme les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Les effets secondaires cardio-vasculaires sont plus fréquents lors de l'emploi de coxibs par rapport aux autres AINS.

χ) Autres effets secondaires

Des effets secondaires d'ordre cutanéomuqueux existent également (prurit isolé, éruptions diverses, stomatite, rhinite, bronchospasme et plus rarement œdème de Quincke, choc anaphylactique, érythème polymorphe).

Enfin, il est à noter que les AINS non sélectifs peuvent avoir un effet antiagrégant plaquettaire et modifier les temps de saignement. Ils perturbent donc les tests d'agrégation plaquettaire, à l'exception des coxibs (Bannwarth 2005)

Des thrombocytopénies par aplasie médullaire réversible sont possibles aussi bien chez le cheval que chez l'homme (McIlwraith 2001).

La plupart des publications recommandent une utilisation des AINS à la plus faible dose et sur un temps le plus court possible dans le but de minimiser les effets secondaires (Hochberg 2012). Une étude réalisée sur le célécoxib a cependant conclu à une meilleure efficacité du traitement lors d'une prise continue de l'AINS plutôt qu'intermittente sans avoir plus d'effets secondaires (Henrotin 2009).

b- Famille des pyrazolés : la phénylbutazone

Dans la famille des pyrazolés, l'AINS le plus utilisé pour le traitement du SAD est la phénylbutazone. C'est la molécule la moins chère du marché et la plus populaire pour le traitement aigu et chronique du SAD chez le cheval depuis plus de 50 ans.

Chez l'homme, la phénylbutazone a été utilisée à partir des années 1950 pour le traitement de nombreuses douleurs inflammatoires aiguës et chroniques et ce pendant environ 30 ans à la posologie de 400 à 600 mg/jour pendant les 48 premières heures puis la dose est diminuée à 200-300 mg/jour. Cependant, dans les années 1980, de nombreux cas d'anémie aplasique, de leucopénie, d'agranulocytose et de thrombopénie ayant conduit à des décès ont

été identifiés suite à l'utilisation de la phénylbutazone et ont conduit à une forte diminution de l'utilisation de la phénylbutazone chez l'homme.

Chez l'homme, son utilisation n'est plus recommandée actuellement à part pour certaines pathologies précises (arthrites microcristallines, radiculalgies sévères, rhumatismes abarticulaires, rhumatismes inflammatoire) (Vidal). Pour cette raison, seule l'utilisation de la phénylbutazone chez le cheval est détaillée dans cette partie.

La phénylbutazone inhibe plus spécifiquement les COX-1 que les COX-2.

i/ Propriétés pharmacocinétiques de la phénylbutazone

L'absorption orale de la phénylbutazone est bonne. Le taux d'absorption varie selon l'alimentation, par exemple la concentration plasmatique et la demi-vie apparente sont retardées chez les chevaux qui ont accès à du foin (Caron 2006). La biodisponibilité de la phénylbutazone est comprise entre 69 et 91%. Dans le sang, elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99%) et est métabolisée par le foie en de nombreux métabolites. Les deux principaux métabolites, l'oxyphénylbutazone et le γ hydroxyphénylbutazone, possèdent des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires ce qui contribue aux actions pharmacologiques de la phénylbutazone.

Les métabolites sont éliminés par voie urinaire.

La demi-vie après injection intraveineuse est de 4 à 6 heures. L'effet antalgique est persistant 24 heures pour une dose de 4,4 mg/kg (Lees 2013, Soma 2011, Goodrich 2004).

Chez l'âne, le métabolisme hépatique des différentes drogues administrées peut être différent par rapport à celui observé chez le cheval. La clairance est ainsi modifiée et la posologie doit être adaptée. Dans le cas de la phénylbutazone, le métabolisme hépatique chez l'âne est plus rapide avec une clairance comprise entre 170 et 215 mL/kg/h contre 13 à 30 mL/kg/h chez le cheval et un temps de demi-vie de 0,6 heures contre 4 à 6 heures chez le cheval. Ainsi, il est recommandé d'augmenter la posologie de la phénylbutazone chez l'âne et/ou de réaliser des administrations TID plutôt que BID (Grosenbaugh 2011).

ii/ Efficacité clinique

Après l'administration de phénylbutazone, une amélioration clinique de chevaux atteints du SAD est visible dans les 8 à 10 heures qui suivent. On observe une réduction du score de boiterie, de la chaleur locale, du volume de liquide articulaire et de la concentration synoviale en prostaglandines E2 (McIlwraith 2001, Goodrich 2004)

Le principal effet de la phénylbutazone est antalgique en inhibant la production de prostaglandines E2 au sein des sites inflammatoires et notamment au sein des articulations sans effet délétère sur la membrane synoviale. La diminution du pH au sein des articulations enflammées favorise le passage et l'accumulation des AINS dans l'articulation par rapport à une articulation saine. De la même façon, l'augmentation de la perméabilité capillaire au sein des articulations inflammées favorise la diffusion des AINS au sein de l'articulation (Soma 2011).

La phénylbutazone inhibe également des prostaglandines impliquées dans la synthèse de neurotransmetteurs sensitifs au niveau spinal. C'est un des AINS les plus puissants dans le cadre des pathologies musculo-squelettiques.

Une étude in vivo réalisée sur des explants de cartilage montre que la phénylbutazone inhibe la synthèse de protéoglycans par le cartilage (Goodrich 2004, Soma 2011). Mais ces données ne sont pas corroborées par d'autres études (Caron 2006)

iii/ Recommandations d'utilisation et effets secondaires

Les doses recommandées sont de 4,4 mg/kg/jour en une ou deux prises le premier jour, puis 2,2 mg/kg (toutes les 12 ou 24 heures) les jours suivants.

L'administration peut-être réalisée par voie orale ou par voie intraveineuse. Dans le cas d'utilisation en intraveineux, il faut faire attention aux phlébites lors d'injections périvericulaires.

La plupart des effets secondaires de la phénylbutazone sont ceux habituellement associés à l'utilisation d'AINS à savoir des ulcères gastro-intestinaux, colites ulcéraives, nécroses de la papille rénale, nécroses rénales et thromboses vasculaires (Soma 2011). Il est à noter qu'une ulcération de la cavité orale est possible lors d'une administration par voie orale.

En cas de surdosage, on peut observer une anorexie, une dépression, une leucopénie et une hypoprotéinémie voire une mort au bout de 4 à 7 jours.

Une étude a montré que l'utilisation de phénylbutazone à des doses comprises entre 2 et 4 mg/kg/jour pendant plus de 50 jours n'entraîne pas de problème clinique particulier ni de changement biologique ou hématologique particulier (Soma 2011).

Les préparations commerciales contenant de la phénylbutazone chez le cheval sont l'Equipalazone® (poudre orale, Dechra) et la Phénylarthrite® (solution injectable Vétoquinol, retrait de l'indication d'utilisation chez le cheval depuis 2012).

En conclusion, la phénylbutazone est un traitement économique et efficace de la douleur liée au SAD et ne présente pas d'effets indésirables marqués aux doses thérapeutiques lors d'utilisation sur de courtes périodes.

c- Famille des arylcarboxyliques

Plusieurs AINS de la famille des arylcarboxyliques sont utilisés pour le traitement du SAD chez l'homme et chez le cheval. Les principaux sont le diclofénac, l'ibuprofène, le kétoprofène et le naproxène.

i/ Diclofénac

Le diclofénac est un AINS inhibant plus spécifiquement les COX-2 que les COX-1. Son utilisation est recommandée en entretien lors d'affections rhumatismales chroniques dont le SAD ainsi que dans le cadre des poussées aiguës, chez l'homme. Il n'est pas utilisé de façon courante par voie systémique chez le cheval.

α) Propriétés pharmacocinétiques du diclofénac

L'absorption du diclofénac, après administration par voie orale chez l'homme, est totale et rapide avec une biodisponibilité de l'ordre de 40% voir 83% si les comprimés sont gastrorésistants. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 4 heures après l'administration.

Après administration par voie intramusculaire, l'absorption est rapide avec une concentration plasmatique maximale atteinte environ 20 min après.

Après administration par voie rectale, le diclofénac est rapidement et totalement absorbé avec une biodisponibilité de l'ordre de 50%. Le pic de concentration plasmatique est atteint une heure après.

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques, à plus de 99%. Il diffuse dans le liquide synovial où l'on mesure des concentrations maximales entre 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination à partir du liquide synovial est de 3 à 6 heures.

Le diclofénac est rapidement métabolisé dans le foie par hydroxylation et glucuroconjugaison en composés inactifs. La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac est de 1 à 2 heures. L'élimination se fait par voie urinaire (60%) et fécale (40%) majoritairement sous forme de métabolites inactifs (Vidal)

β) Efficacité clinique

L'efficacité clinique du diclofénac dans le cadre du traitement du SAD est prouvée par plusieurs études notamment en comparaison avec d'autres AINS. Au bout d'une semaine de traitement, il est observé une diminution de la sensibilité articulaire, de la douleur lors de la marche, de la douleur nocturne et de la raideur articulaire. L'efficacité clinique du diclofénac (75mg BID) et du kétoprofène à libération prolongée (200mg SID) est jugée équivalente sur une période de 4 mois (Kennedy 1994).

L'efficacité du diclofénac à la dose de 75 à 100mg/jour est jugée équivalente à celle de l'ibuprofène (1,2 à 1,6 g/jour), du naproxène (750 mg/jour) et du célécoxib (200 mg/jour) (Bannwarth 2006).

L'efficacité du diclofénac (75 mg avec 200 µg de misoprostol BID) est jugée équivalente à celle du paracétamol (1g QID) sauf pour les patients atteints sévèrement du SAD (d'après leurs scores de douleur ou leurs scores radiographiques) où l'efficacité du diclofénac est jugée supérieure (Pincus 2001).

χ) Recommandations d'utilisation et effets secondaires

Chez l'homme, la posologie du diclofénac est de 75mg une ou deux fois par jour en entretien (soit 75 à 150 mg/jour) en cas de poussées congestives du SAD. La dose de 150 mg/jour ne doit pas être dépassée (Bannwarth 2005).

Les effets secondaires liés à l'utilisation de diclofénac sont ceux habituellement observés lors de la prise d'AINS. A l'exception des effets secondaires cardiovasculaires qui sont jugés plus importants, par l'agence européenne du médicament, particulièrement lors d'utilisation à forte dose (150 mg par jour) et sur une durée prolongée. D'autre part, l'élévation des paramètres hépatiques (transaminases sériques : aspartate amino transférase et alanine aminotransférase) est plus importante lors de l'emploi du diclofénac qu'avec les autres AINS (Kennedy 1994).

Les préparations commerciales, autres que topiques, contenant du diclofénac sont l'Artotec® (comprimés en association avec le misoprostol, Pfizer), Flector® (solution buvable, Génévrier), Voltarene® (comprimés, comprimés à libération prolongée, suppositoires, solution buvable et solution injectable, Novartis), Voltarendolo® (comprimés, Novartis).

ii/ Ibuprofène

L'ibuprofène est un AINS inhibant de façon non spécifique les COX-1 et COX-2

α) Propriétés pharmacocinétiques de l'ibuprofène

Après administration par voie orale, la demi-vie d'absorption de l'ibuprofène chez le cheval est de 13 minutes avec une biodisponibilité d'environ 80% (Breunhaus 1999).

L'absorption est également rapide chez l'homme.

Le pic plasmatique est atteint au bout d'environ 1h30 chez l'homme et entre 30 à 60 minutes chez le cheval. Un retard à l'absorption est observé lors de prise alimentaire conjointe chez l'homme mais pas chez le cheval (Vandenbossche 1992).

L'ibuprofène est fortement lié aux protéines plasmatiques (99%). Il est retrouvé dans le liquide synovial à des concentrations stables entre la deuxième et la huitième heure après la prise, la concentration maximale synoviale est environ égale au tiers de la concentration maximale plasmatique.

Il est métabolisé sous forme inactive par glucuroconjugaison dans le foie puis est éliminé essentiellement par voie urinaire, principalement sous forme de métabolites inactifs (90% contre 10% sous forme inchangée) chez l'homme. Chez le cheval, l'élimination se fait majoritairement par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs (entre 2 et 6% sous forme inchangée).

Le temps de demi-vie est d'environ 2 heures chez l'homme et 1h30 chez le cheval. (Vidal).

β) Efficacité clinique

L'efficacité clinique de l'ibuprofène (1,2 à 2,4 g/jour) est jugée équivalente à celle du paracétamol (1g QID) dans le cadre de la gonarthrose, cependant il est moins bien toléré (Sarzi-Pittini 2005).

A des doses comprises entre 1,2 et 1,8g/jour, l'ibuprofène est jugé aussi efficace que les autres AINS dans le retrait de la douleur liée au SAD et dans l'amélioration du fonctionnement de l'articulation touchée (Altman 1984).

γ) Recommandations d'utilisation

La dose habituelle est comprise entre 200 et 400 mg, une à trois fois par jour, chez l'homme tandis qu'elle est de 10 à 25mg/kg toutes les 8 à 12 heures chez le cheval (Faure 2009, Malone 2002).

Il n'y a pas de préparation commerciale contenant de l'ibuprofène à destination de l'espèce équine sur le marché français.

Les préparations commerciales contenant de l'ibuprofène chez l'homme sont l'Advil®, Advilcaps®, Advileff®, Adviltab® (comprimés, capsules, comprimés effervescents, suspension buvable, Pfizer), Antarene® (comprimés, suspension buvable, Élerté), Brufen® (comprimés, Abbott Products), Ergix (comprimés, Merck), Gelufene® (gélules, Coopération Pharmaceutique Française), Hemagene Tailleur® (comprimés, Elerté), Ibutabs® (comprimés, Actavis Group PTC EHF), Intralgis® (comprimés, Uργο), Nureflex® (comprimés, solution injectable, Reckitt Benckiser Healthcare), Spedifen® et Spifen® (comprimés, gélules, suspension buvable, Zambon France).

iii/ Kétoprofène

Le kétoprofène est un AINS non sélectif dérivé des acides propioniques. Il existe sous les formes énantiomériques R et S.

α) Propriétés pharmacocinétiques du kétoprofène

Le kétoprofène est rapidement absorbé après administration orale (chez l'homme uniquement) et intramusculaire. Il est fortement lié aux protéines sériques à hauteur de 95% chez le cheval et de 99% chez l'homme (Goodrich 2004).

Sa persistance dans le sang est faible avec une demi-vie plasmatique de 1,5 à 2,2 heures chez l'homme et d'environ 1 heure chez le cheval (Faure 2009). Cependant, il s'accumule au sein des sites inflammatoires et notamment au sein du liquide synovial des articulations inflammées ce qui entraîne une augmentation de son efficacité au sein de ces sites (Goodrich 2004, RCP Ketofen®). Contrairement aux concentrations plasmatiques, les concentrations en kétoprofène dans les sites inflammatoires restent élevées pendant au moins 30 à 36 heures après injection intraveineuse chez le cheval (RCP Ketofen®).

Il est principalement métabolisé par réduction du groupe cétone en un métabolite inactif. L'élimination est majoritairement urinaire (90%) sous forme de métabolites et elle est assez rapide sauf à partir du liquide synovial où il y a un retard d'élimination (Barbanoj 2001).

β) Efficacité clinique

L'administration intraveineuse de kétoprofène chez des chevaux atteints du SAD entraîne :

- une diminution de la concentration en prostaglandines E2 dans le liquide synovial,
- une réduction de l'effusion du liquide articulaire, visible trois heures après l'administration,
- une diminution de la douleur et de la boiterie, visible 3 à 6 heures après l'administration (McIlwraith 2001).

En comparaison avec la phénylbutazone, les effets anti-inflammatoires et analgésiques du kétoprofène sont jugés moins importants : la phénylbutazone est plus efficace pour diminuer les signes d'inflammation (chaleur de la zone articulaire, volume du liquide synovial, concentration en prostaglandines E2) et dans ses effets antalgiques. Ses effets durent également plus longtemps que ceux du kétoprofène (Goodrich 2004, Malone 2002).

Sur une période de quatre mois, l'efficacité du kétoprofène a été comparée à celle du diclofénac chez des patients atteints de gonarthrose ou de coxarthrose. Les résultats sont une amélioration clinique quasi identique pour les deux AINS avec un taux identique d'arrêt de traitement pour cause d'effets secondaires (Kennedy 1994).

χ) Recommandations d'utilisation et effets secondaires

La posologie chez le cheval est de 2,2 mg/kg SID ou BID par voie intramusculaire ou intraveineuse sur une courte durée (3 à 5 jours) (RCP Ketofen®).

Chez l'homme, la posologie quotidienne est de 100 à 200 mg/jour, en une ou plusieurs prises après une dose d'attaque de 300 mg/jour. Les prescriptions sont généralement faites sur de courtes durées, 12 jours en moyenne (Bannwarth 2005).

Les effets secondaires attendus suite à l'utilisation du kétoprofène sont ceux habituellement observés lors de l'utilisation d'AINS. Une étude a comparé les effets

secondaires liés à l'utilisation du kétoprofène, de la phénylbutazone et de la flunixin à trois fois la dose recommandée pendant 12 jours chez le cheval. Les résultats montrent moins d'effets secondaires avec le kétoprofène qu'avec les deux autres AINS (moins de lésions gastro-intestinales et rénales) (Goodrich 2004).

Les préparations commerciales contenant du kétoprofène sont, chez l'homme, le Profenid® (comprimés, gélules, suppositoires, solution injectable IM et IV, Sanofi-aventis), Toprec® (sirop et comprimés, Sanofi-aventis), Profemigr® (comprimés, Sanofi-aventis), Ketum® (comprimés, gélules, Menarini France), Biprofenid LP®(comprimés, Sanofi-aventis)

Les préparations commerciales chez le cheval sont uniquement sous forme injectable (intraveineuse ou intramusculaire) et portent les noms commerciaux Comforion® (Elanco), Nefotek® (Axience), Ketink® (Biové) et Ketofen® (Merial).

iv/ Naproxène

Le naproxène est un AINS inhibiteur non sélectif des COX-1 et COX-2. Il est utilisé chez l'homme et chez le cheval (Cuniberti 2011).

α) Propriétés pharmacocinétiques du naproxène

Après administration par voie orale, la biodisponibilité du naproxène chez le cheval est de 50% avec un pic plasmatique 2 à 3 heures après. Chez l'homme, l'absorption est rapide et complète après administration par voie orale avec une concentration plasmatique maximale atteinte en moins d'une heure.

Il est fortement lié aux protéines plasmatiques, 97% chez le cheval et 99% chez l'homme. Chez le cheval, un pic de concentration synoviale est mesuré 6 heures après l'administration et la concentration décroît 36 heures après l'administration.

Une partie du naproxène sanguin est métabolisée par le foie. L'élimination se fait par voie urinaire sous forme de glucuronate de naproxène et de desmethylnaproxène non conjugué.

La demi-vie plasmatique est de 13 heures chez l'homme et de 4 à 5 heures chez le cheval (Soma 1995, Goodrich 2004).

β) Efficacité clinique

Il est difficile de se prononcer du point de vue de l'efficacité du naproxène par rapport aux autres AINS dans le traitement du SAD chez le cheval (notamment avec la phénylbutazone et la flunixin méglumine) dans la mesure où aucune étude ne compare les molécules entre elles, ni ne prouve l'efficacité du naproxène dans le cadre précis du SAD. Par contre, l'efficacité du naproxène a été comparée à celle de la phénylbutazone dans le cadre des myosites du cheval montrant une plus grande efficacité du naproxène (Goodrich 2004).

Chez l'homme, de nombreuses études portant sur le traitement de personnes atteintes du SAD montrent une amélioration suite à la prise de naproxène à des doses de 250 mg à 500mg BID sur de longues périodes allant jusqu'à six mois. Les modifications observées sont des améliorations fonctionnelles (force de préhension, de marche, activité journalière ...) et une diminution de la douleur et du gonflement articulaire (Poiley 1995 et Hodge 1985).

χ) Recommandations d'utilisation et effets secondaires

L'administration chez le cheval se fait le plus souvent par voie orale à la dose de 10mg/kg SID ou BID mais elle est également possible par voie intraveineuse à la dose de 5mg/kg (injection lente du bolus) (McIlwraith 2001), l'administration peut être prolongée sur plusieurs semaines en cas de réponse positive.

Chez l'homme, l'administration se fait par voie orale à une posologie qui va de 250mg à 500 mg deux fois par jour.

Les effets secondaires observés lors de l'utilisation du naproxène sont ceux observés habituellement avec les AINS (Goodrich 2004). La marge thérapeutique du naproxène est importante chez le cheval. En effet, une étude ne montre pas de signes de toxicité à trois fois la dose recommandée pendant 42 jours (McIlwraith 2001).

Chez l'homme, le naproxène est commercialisé sous forme de comprimés pelliculés sous les noms Alevetabs® (Bayer Santé familiale), Antalnox® (Pierre Fabre Medicament), Apranax® (Roche), Naprosyne® (Grünenthal), Naproxene Sodique® (Teva santé) ainsi que sous forme de suspension buvable pour l'Apranax® (Roche).

Chez le cheval, les préparations commerciales sont l'Equiproxen® (granules, solution injectable, Zoetis, médicament non disponible sur le marché français).

d- Famille des acides fénamiques : l'acide méclofénamique et la flunixin

Les acides fénamiques sont des AINS inhibant de façon non spécifique les cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2. Les principaux représentants de cette famille utilisée dans le cadre du SAD sont l'acide méclofénamique utilisé chez l'homme et chez le cheval ainsi que la flunixin utilisée uniquement chez le cheval.

i/ Acide méclofénamique

α) Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie orale, le temps d'absorption est d'environ 4,3 heures chez le cheval. L'absorption est variable en fonction de la race du cheval: l'absorption est plus faible chez les poneys par rapport aux purs sangs (Snow 1981).

Il est métabolisé par le foie sous forme de métabolites actifs et inactifs qui sont éliminés par voie urinaire.

Chez l'homme, le méclofénamate est rapidement éliminé avec un temps de demi-vie de 1,3 heures.

Contrairement à d'autres AINS, son action est plus lente puisqu'il faut attendre 36 à 48 heures (voir 96 heures) pour voir les premiers effets (Malone 2002).

β) Efficacité clinique

L'efficacité de l'acide méclofénamique a été prouvée dans une étude en double aveugle portant sur des patients atteints de gonarthrose ou de coxarthrose à la dose de 300mg/jour sur une période de quatre semaines. Les résultats montrent une diminution de la douleur lors de la marche, du début d'une activité physique, de mobilisations passives et de la palpation de l'articulation atteinte. Les douleurs nocturnes sont également diminuées (Petrick 1992).

D'autre part, une efficacité clinique supérieure de l'acide méclofénamique (100 mg *per os* TID) par rapport au diclofénac (25 mg *per os* TID) a été observée avec une diminution de la douleur générale et de la douleur à la palpation plus importante. Les autres paramètres évalués par l'index WOMAC sont modifiés de la même façon avec les deux médicaments (Bellamy 1992).

Son efficacité a été prouvée dans le cadre de chevaux atteints de SAD avec 61% des chevaux améliorés cliniquement lors de la prise d'acide méclofénamique. Une étude sur sept jours compare l'amélioration clinique de chevaux atteints d'ostéoarthrose chronique lors d'un traitement avec de la phénylbutazone (4,4 mg/kg) ou avec l'acide méclofénamique, la conclusion est un pourcentage de chevaux améliorés plus grand avec l'acide méclofénamique qu'avec la phénylbutazone.

χ) Recommandations d'utilisation

L'acide méclofénamique est fabriqué sous forme de granules à administrer par voie orale chez le cheval à la posologie de 2,2 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours (Caron 2006) et sous forme de capsules chez l'homme à la posologie de 300 mg/jour.

Il n'est pas utilisé en pratique courante, peut être de par son coût élevé ou son délai d'action lent. Il n'est pas disponible sur le marché français.

Le méclofénamate est commercialisé (hors France) sous le nom Arquel® (Vetrepharm) chez le cheval et Meclomen® (Parke Davis) chez l'homme (Malone 2002).

ii/ La flunixinine

α) Propriétés pharmacocinétiques de la flunixinine

Après administration par voie orale, le pic plasmatique de flunixinine est mesuré au bout de trente minutes, cependant il peut être retardé (jusqu'à 7 heures) avec le type d'alimentation et l'heure d'accès à celle-ci. L'absorption gastro-intestinale est très bonne (Goodrich 2004).

La demi-vie est courte, environ 2 heures (entre 1,6 et 2,5 heures).

Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 90%) et l'élimination se fait essentiellement par voie urinaire sous forme conjuguée.

Les effets chez le cheval commencent à se faire sentir environ deux heures après l'administration et persistent jusqu'à trente heures après, avec des effets maximums entre 2 et 16 heures.

β) Efficacité clinique et recommandations d'utilisation

A la dose de 1,1mg/kg administrée par voie intraveineuse, une suppression de la production de prostaglandines E2 dans les exsudats inflammatoires est mesurée pendant 12 à 24 heures (McIlwraith 2001).

L'effet antalgique de la flunixinine et de la phénylbutazone dans le cadre du SAD est rapporté identique. La flunixinine est un bon choix d'AINS non sélectif pour le traitement du SAD chez le cheval, cependant le rapport coût/efficacité de la phénylbutazone rend la flunixinine moins utilisée.

La posologie recommandée est de 1,1mg/kg toutes les 8 à 12 heures, par voie orale ou intraveineuse pendant 1 à 5 jours consécutifs (Goodrich 2004).

La flunixinine méglumine est commercialisée sur le marché équin français sous les noms Antalzen® (Virbac), Avlezan® (virbac), Finadyne® (Intervet), Fluniject® (Axience), Flunixyl® (Audevard), Genixine® (Bayer), Meflosyl® (Zoetis) pour les préparations injectables et sous les noms Finadyne® pâte (Intervet), Flunixinine Granulés® (Bayer) pour les formes administrées par voie orale.

e- Famille des oxicams

Le méloxicam, le piroxicam et le ténoxycam sont trois AINS appartenant à la famille des oxicams. Ils inhibent préférentiellement les COX-2 mais pas uniquement (Beretta 2005). Le méloxicam présente une indication dans le traitement symptomatique des crises aiguës du SAD chez l'homme et chez le cheval. Le piroxicam et le ténoxycam ne possèdent cette indication que chez l'homme ainsi ces deux molécules ne seront présentées que dans le cadre de la médecine humaine.

i- Méloxicam

α) Propriétés pharmacocinétiques du méloxicam

Après administration par voie orale, la biodisponibilité du méloxicam est d'environ 98% chez le cheval et 89% chez l'homme. Le pic de concentration plasmatique est atteint en deux heures (pour les formes buvables) à six heures (pour les comprimés et gélules) chez l'homme et en 2 à 3 heures chez le cheval. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (98% chez le cheval, 99% chez l'homme)

Le temps de demi-vie plasmatique est d'environ 8 heures chez le cheval et 20 heures chez l'homme.

Le méloxicam est métabolisé au niveau du foie. Les principaux métabolites formés chez l'homme sont le 5-hydroxyméloxicam, le 5-carboxyméloxicam et l'oxalylméloxicam, ils sont pharmacologiquement inactifs. Le métabolisme du méloxicam chez le cheval n'a pas été étudié.

L'élimination se fait par voie urinaire (50%) et fécale (50%) sous forme de métabolites inactifs (Vidal, RCP Metacam®).

β) Efficacité clinique

Lors de la prise de méloxicam, les patients atteints de gonarthrose ou de coxarthrose voient une diminution de la douleur globale, lors de la marche et lors des activités quotidiennes. Il est également observé une diminution de la consommation de paracétamol en parallèle (Prouse 1996). En comparaison, le méloxicam (15mg/jour) est jugé plus efficace que le diclofénac (100 mg/jour) avec moins d'effets secondaires (Goei 1997).

Une amélioration clinique des chevaux présentant une synovite est observée avec le méloxicam : une diminution du score de boiterie et du gonflement articulaire (Grauw 2009).

χ) Recommandations d'utilisation et effets secondaires

La posologie du méloxicam chez le cheval est de 0,6 mg/kg une fois par jour, administrable par voie intraveineuse ou par voie orale jusqu'à 14 jours. Chez l'homme, la posologie est comprise entre 7,5 mg/jour et 15mg/jour, en une prise, pendant 14 jours.

Les effets secondaires du méloxicam sont ceux typiquement observés lors de la prise d'un AINS. Par comparaison avec d'autres AINS (diclofénac, naproxène, nabumétone, piroxicam), le méloxicam est responsable de moins d'effets secondaires gastro-intestinaux symptomatiques (dyspepsie, nausée, douleur abdominale, diarrhée ...) chez l'homme. Pour ce qui est des événements gastro-intestinaux compliqués, le taux d'effets secondaires est le même. Les oxicams sont les AINS les plus à risque de nécrolyse épidermique toxique également nommée syndrome de Lyell, chez l'homme (Prouse 1996).

Les préparations commerciales contenant du meloxicam en France sont le Mobic® (comprimés, solution injectable en intramusculaire, Boehringer Ingelheim) chez l'homme et l'Emdocam® (solution injectable par voie intraveineuse, Axience), l'Inflacam® (suspension buvable, Virbac). Chez le cheval, les préparations sont Loxicom® (solution injectable, Bayer Santé Animale), Meloxidyl® (solution injectable, Ceva Santé animale), Metacam® (suspension buvable, Boehringer Ingelheim).

ii/ Le piroxicam

α) Propriétés pharmacocinétiques du piroxicam chez l'homme

Après administration par voie orale, le piroxicam est rapidement absorbé (demi-vie de résorption de 15 à 50 minutes). La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 99%. Il traverse rapidement la membrane synoviale pour atteindre des taux synoviaux de 45 à 50% des taux sanguins.

Il est métabolisé par le foie. L'élimination se fait lentement par voie urinaire et fécale sous forme métabolisée. La demi-vie d'élimination est d'environ 50 heures (Vidal).

β) Efficacité clinique

Les améliorations cliniques lors de la prise de piroxicam chez les personnes atteintes du SAD sont similaires à celles observées avec le méloxicam : une diminution globale de la douleur articulaire est notée ainsi qu'une diminution de la douleur dans certaines circonstances (au repos, la nuit et lors d'exercices physiques). L'évaluation faite du piroxicam par les patients et les médecins est assez satisfaisante (bonne à excellente dans la moitié des cas) (Jennings 1996).

γ) Recommandations d'utilisation et effets secondaires

La dose recommandée est de 20 mg par jour pendant 14 jours. Le piroxicam est associé à une toxicité gastro-intestinale plus importante que les autres AINS. En raison de son profil de tolérance, il ne doit pas être utilisé en première intention lorsqu'un traitement avec des AINS est indiqué. De plus, un traitement protecteur de la muqueuse gastrique doit être envisagé en parallèle.

Les préparations commerciales en humaine contenant du piroxicam en France sont le Feldene® (comprimés, gélules, suppositoires, Pfizer), le Brexin® (comprimés, Pierre Fabre Médicaments) et le Cycladol® (comprimés, Chiesi Sa).

iii- Le ténoxicam

α) Propriétés pharmacocinétiques du ténoxicam

Après administration par voie orale, le tenoxicam est complètement absorbé en une à deux heures. Un ralentissement de l'absorption est observé lors de prise alimentaire conjointe.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante, de l'ordre de 99 %.

Il est métabolisé par le foie. Le métabolite le plus important est le dérivé 5' hydroxylé sur le noyau pyridine dont l'élimination est principalement urinaire. Un second métabolite est obtenu par glucuronoconjugaison du cycle thiényl, il est éliminé par voie biliaire.

La demi-vie d'élimination du ténoxicam est de l'ordre de 70 heures (Vidal).

β) Efficacité clinique

Les améliorations cliniques visibles lors de la prise de ténoxicam sont une diminution de la douleur articulaire générale, de la douleur en activité et nocturne, du gonflement de l'articulation ainsi qu'une augmentation de l'amplitude articulaire (Perpignano 1994).

Le ténoxicam et le piroxicam ont été comparés dans une étude portant sur des patients atteints du SAD. La tolérance des deux médicaments est identique mais l'amélioration clinique est plus importante avec le ténoxicam (Al-Nahdi 1992).

χ) Recommandations d'utilisation

La dose recommandée est de 20 mg SID pendant 15 jours (Vidal).

Une préparation commerciale contenant du tenoxicam en France est le Tilcotil® (comprimés et suppositoires, Meda Pharma).

f- Famille des coxibs

i/ Présentation de la famille des coxibs

Le célécoxib, le rofécoxib, le valdécoxib, l'étoricoxib, le lumiracoxib et le firocoxib sont des AINS appartenant à la famille des coxibs. Ils inhibent spécifiquement les COX-2 sans inhiber les COX-1 ni le thromboxane A2 ce qui réduit significativement le risque d'effets secondaires et de complications gastro-intestinales tout en ayant une efficacité comparable aux autres AINS. Ils ne présentent pas d'effet antiagrégant plaquettaire et ne modifient pas le temps de saignement. Les autres effets secondaires habituellement observés lors de la prise d'AINS (insuffisance rénale d'origine hémodynamique, troubles ioniques, effets sur la pression artérielle ...) sont retrouvés à une fréquence identique qu'avec les AINS non sélectifs (Conrozier 2003). Les coxibs ont été développés dans le but de diminuer l'incidence des effets secondaires des AINS classiques.

Cependant il est à noter que, chez l'homme, les coxibs présentent des risques plus élevés de thromboses vasculaires et d'effets indésirables cardiovasculaires (notamment les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux). Ainsi leur utilisation doit être évitée ou surveillée chez les patients à risque cardio-vasculaire (Der-Yuan 2007). Moins un coxib est COX-2 spécifique, moins il risque de provoquer des accidents cardio-vasculaires. Le célécoxib est le moins COX-2 sélectif des coxibs avec ensuite le rofécoxib, le valdécoxib, l'étoricoxib puis le lumiracoxib.

Chez l'homme, le célécoxib et l'étoricoxib sont commercialisés sous forme de comprimés et gélules avec une indication pour le traitement du SAD. Le valdécoxib est commercialisé sous forme d'un précurseur : le parécoxib administrable par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le rofécoxib (Vioxx®, Merck) a été retiré du marché en septembre 2004 car il entraîne une forte augmentation des accidents cardiovasculaires chez les patients à risque (Faure 2009).

Chez le cheval, le seul coxib actuellement présent sur le marché est le firocoxib. A ce jour, aucune étude ne rapporte une plus grande incidence des effets secondaires cardiovasculaires lors de la prise de firocoxib chez le cheval.

Selon les recommandations de l'OARSI sur la prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose, si un traitement avec des AINS doit être mis en place chez des patients à risque de lésions gastro-intestinales, il faut privilégier l'utilisation d'un coxibs ou un AINS classique associé à un protecteur gastrique (Henrotin 2009).

Par comparaison, le taux d'effets secondaires gastro-intestinaux est quatre fois plus élevé pour les personnes prenant du diclofénac associé à de l'oméprazole par rapport aux personnes prenant un traitement au célécoxib (Chan 2012).

De la même façon, un traitement au célécoxib (400 mg BID) conduit à trois fois moins d'ulcères symptomatiques et compliqués qu'un traitement au naproxène (500 mg BID) et à l'ibuprofène (800 mg TID) (Sarzi-Pittini 2005). L'incidence des ulcères gastroduodénaux ou des érosions lors de traitements au parécoxib est significativement inférieure à l'incidence observée avec les AINS classiques (Vidal).

ii/ Propriétés pharmacocinétiques des coxibs

Chez l'homme, après administration par voie orale le célécoxib et l'étoricoxib sont rapidement absorbés avec une biodisponibilité de 100% pour l'étoricoxib. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en deux à trois heures pour le célécoxib et une heure pour l'étoricoxib. La prise du traitement en parallèle du repas peut retarder l'absorption d'environ une heure pour le célécoxib.

Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, respectivement 97% et 92%. Ils sont métabolisés par le foie sous forme de 3 métabolites inactifs pour le célécoxib (carboxylation, glucuronoconjugaison ou formation d'un dérivé d'alcool) et sous forme de 5 métabolites inactifs pour l'étoricoxib, éliminés par voie urinaire. Moins de 1 % de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination du célécoxib est de 8 à 12 heures (Vidal).

Chez l'homme, après une injection intraveineuse ou intramusculaire, le parécoxib est rapidement transformé en valdécoxib, la substance pharmacologiquement active, par hydrolyse enzymatique au niveau du foie. Cette transformation est quasiment complète avec une demi-vie plasmatique du parécoxib de 22 minutes. La concentration maximale du valdécoxib est atteinte approximativement en 30 minutes, lors d'administration intraveineuse et en 1 heure, lors d'administration intramusculaire. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 98%). Le valdécoxib est largement distribué dans les érythrocytes.

Il est métabolisé par le foie en métabolites actifs (10%) et inactifs.

L'élimination se fait par voie urinaire avec moins de 5% de valdécoxib inchangé retrouvé dans les urines. Le parécoxib n'est pas retrouvé dans les urines et quelques traces sont retrouvées dans les fèces. La demi-vie d'élimination du valdécoxib est d'environ 8 heures (Vidal).

Après administration par voie orale chez le cheval, le firocoxib est rapidement absorbé avec une biodisponibilité orale de 79 %. La concentration maximale est atteinte en environ 3,9 heures, avec une liaison aux protéines plasmatiques importante, environ 97 %.

Le firocoxib est principalement métabolisé par désalkylation et glucuronoconjugaison dans le foie. L'élimination se fait majoritairement par voie urinaire mais une élimination par voie biliaire est également observée.

La demi-vie plasmatique est d'environ 30 heures après une seule administration et d'environ 50,6 heures après 14 jours (Kvaternick 2007).

iii/ Efficacité clinique

Chez l'homme, l'efficacité analgésique du célécoxib (100 mg BID ou 200 mg SID) est équivalente à celle du diclofénac (50 mg TID) et du naproxène (1g SID) chez les patients atteints de gonarthrose. Chez les patients atteints de coxarthrose sévère, le diclofénac (50 mg TID) semble apporter plus rapidement une atténuation de la douleur articulaire par rapport au célécoxib (100 mg BID) mais les deux traitements sont efficaces à plus long terme pour diminuer la douleur articulaire (Emery 2008).

Une étude réalisée sur le célécoxib conclut à une meilleure efficacité du traitement en prise continue plutôt qu'en prise intermittente sans avoir plus d'effets secondaires (Hochberg 2012).

L'étoricoxib et le lumiracoxib présentent également une efficacité clinique, comparable à celle du diclofénac (50 mg TID ou 75 mg BID) et du célécoxib (200 mg SID) dans le traitement du SAD (Emery 2008)

Le valdécoxib (métabolite actif du parécoxib, à la dose de 10 mg/jour) présente une efficacité comparable au naproxène (500 mg BID) et supérieure à la prise d'un placebo dans le traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation liée à la coxarthrose. Le valdécoxib présente une plus faible incidence des effets secondaires gastro-intestinaux par comparaison avec le naproxène. L'efficacité du valdécoxib est également établit dans le traitement symptomatique de la gonarthrose (Chan 2012).

Chez le cheval, le firocoxib administré sous forme de pâte orale à la dose de 0,1 mg/kg/jour pendant 14 jours a montré son efficacité pour diminuer le score de boiterie de chevaux atteints du SAD : environ 80% des chevaux traités montrent une amélioration. Le soulagement de la douleur est rapide et se prolonge après l'arrêt du traitement (Orsini 2012).

Le firocoxib sous forme de pâte orale à la dose de 0,1 mg/kg/jour a montré une efficacité équivalente à l'administration d'une pâte orale de phénylbutazone (4,4 mg/kg/jour) dans le cadre du traitement de chevaux atteints de SAD pendant 14 jours. En effet, le même pourcentage de chevaux est amélioré suite aux 14 jours de traitements avec une supériorité du firocoxib pour diminuer la douleur articulaire à la manipulation et à la palpation, pour diminuer la circonférence articulaire et pour améliorer la mobilité des chevaux par rapport à la phénylbutazone (Doucet 2008). Peu d'effets secondaires sont rapportés dans ces études.

iv/ Recommandations d'utilisation

Chez l'homme, les posologies du célécoxib sont de 200 à 400 mg/jour en une ou deux prises. Pour l'étoricoxib, les posologies sont de 30 à 60 mg/jour. Pour le parécoxib, elles sont de 40 mg la première prise puis 20 à 40 mg sans dépasser 80 mg/jour, toutes les 6 à 12 heures.

Chez le cheval, la posologie recommandée pour le firocoxib est de 0,1 mg/kg par jour sur une durée ne dépassant pas 14 jours.

Chez l'homme, les préparations commerciales disponibles sur le marché Français sont le Célébrex® (gélules de célécoxib, Pfizer), le Dynastat® (solution injectable de parécoxib, Pfizer), l'Arcoxia® (comprimés d'étoricoxib, MSD Santé).

Chez le cheval, l'Equioxx® (pâte orale et solution injectable de firocoxib, Merial) est le seul coxib disponible sur le marché français (Faure 2009).

g- Principes du choix de l'AINS

Dans le traitement du SAD, chez le cheval, les AINS sont utilisés soit lors de poussées congestives sur de courtes périodes soit sur de plus longues périodes lors de douleurs chroniques. Ils sont principalement utilisés pour leurs effets antalgiques et anti-inflammatoires. Ils font partie des traitements systémiques prescrits en première intention dans le cadre de cette affection.

Chez l'homme, ils sont recommandés en première intention en cas d'échec du paracétamol. Les AINS doivent être administrés à la dose efficace la plus faible et sur la plus courte période possible pour limiter leurs effets secondaires. La prescription se fait en fonction de différents éléments. Chez l'homme, la durée d'action de l'AINS et ses effets secondaires sont les principaux éléments pris en compte pour la prescription. Les durées d'action des principaux AINS sont représentées dans le tableau XX. Les coxibs seront choisis pour les personnes prédisposés aux ulcères gastroduodénaux mais indemnes de toute pathologie cardio-vasculaire significative. Ensuite, le choix se fait selon la durée d'action souhaitée. Pour cela, les AINS peuvent-être divisés en trois catégories.

Tableau XX: Classification générale des AINS selon leur durée d'action

Durée d'Action	Action immédiate/courte : De 1 à 8 heures	Action lente/intermédiaire : De 8 à 24 heures	Action longue ou retardée : Supérieure à 24 heures
Noms des AINS	- Diclofénac - Ibuprofène - Kétoprofène - Flunixinine	- Naproxène - Coxibs	- Oxicams - Phénylbutazone Formes à libération prolongée
Fréquence d'administration	Au moins deux à trois fois par jour	Deux fois par jour	Une fois par jour

Chez les chevaux athlètes, le choix de l'AINS prescrit se fait principalement en fonction du délai de détection au contrôle anti-dopage (Tab. XXI). Sur ce point, les règles établies chez l'homme sont différentes puisque les AINS sont autorisés en compétition.

Tableau XXI: délais de détection indicatifs des AINS chez le cheval (source : communiqué « detecting time » de l'European horserace Scientific Liaison Committee du 23.03.2013)

(Lien : https://www.ehslc.com/images/uploads/documents/DETECTION_TIMES_EHSLC_header_270813.pdf)

Nom de l'AINS	posologie	Délais de détection indicatifs
Phénylbutazone	8,8 mg/kg	168 heures
Flunixin	1 mg/kg	144 heures
Carprofène	0,7 mg/kg	264 heures
Méloxicam	0,6 mg/kg	72 heures
Méclofénamique	4 mg/kg	120 heures
Naproxène	10 mg/kg	> 360 heures
Firocoxib	100 µg/kg	360 heures

Chez le cheval qui ne fait pas de compétition ou qui est hors période de compétition, l'AINS le plus utilisé est la phénylbutazone. En effet, la phénylbutazone est un AINS puissant pour toutes les douleurs ostéo-articulaires, le moins cher du marché et disponible pour une administration par voie orale ce qui est plus facile pour les propriétaires. En cas d'intolérance ou d'effets secondaires marqués, d'autres AINS mieux tolérés peuvent être prescrits comme le méloxicam et le firocoxib. Ces AINS sont également administrables par voie orale mais le coût du traitement est beaucoup plus élevé.

Enfin, chez les chevaux non exclus de la filière bouchère, le choix de l'AINS doit tenir compte de l'existence d'un délai d'attente avant abattage.

2. Topiques cutanés à action anti-inflammatoire

Les traitements topiques cutanés sont des traitements locaux appliqués sur la peau. Les topiques cutanés anti-inflammatoires sont utilisés comme traitement du SAD. Ils ont majoritairement des effets antalgiques et/ou anti-inflammatoires et contiennent le plus souvent des AINS, des glucocorticoïdes ou de la capsaïcine. Ils s'utilisent seuls ou en adjonction d'un autre traitement. Les topiques sont surtout utilisés en médecine humaine et peu en médecine équine.

a- Topiques cutanés contenant des AINS

i/ Présentation et avantages des AINS par voie transcutanée

L'utilisation des topiques cutanés contenant des AINS est réservée aux articulations assez superficielles comme les articulations des genoux ou des mains chez l'homme.

Les risques et effets secondaires liés à l'utilisation des AINS par voie systémique sont fortement diminués lors d'application cutanée. Les effets secondaires observés avec les crèmes ou gels d'AINS sont globalement comparables à ceux obtenus avec un placebo. Les réactions cutanées sur la zone d'application sont plus fréquentes. Cette meilleure tolérance de l'administration cutanée s'explique par une exposition systémique diminuée, comme le montre une étude réalisée chez l'homme où les concentrations de diclofenac circulantes ont été mesurées après administration orale (50 mg TID) et cutanée (4g QID) après sept jours de traitement. Le résultat est une concentration plasmatique dix-sept fois moins élevée lors d'administration topique (Haynes 2007).

Le risque de photosensibilisation est augmenté avec certains topiques d'AINS comme le diclofenac et le kétoprofène (Barthel 2009).

Les AINS administrés par voie cutanée se présentent sous formes de gels, d'emplâtres ou de crèmes (Tab. XXII).

Tableau XXII: Gels et emplâtres contenant des AINS disponibles chez le l'homme

Nom de l'AINS	Nom de quelques préparations commerciales
Acide niflumique	Niflugel® (Bristol-Myers Squibb)
Diclofenac	Flector® et Flectortissugelep® (Genevrier SA) Voltarenplast® (Novartis Santé Familiale SAS)
Ibuprofène	Advil® (Pfizer Santé familiale) Antarene® (Elerte) Ibutop® (Omega Pharma France)
Ketoprofène	Ketum® (Menarini France)
Piroxicam	Geldene® (Pfizer)

ii/ Efficacité clinique

L'efficacité clinique des topiques cutanés contenant des AINS chez l'homme se résume principalement en :

- une diminution de la douleur globale, au repos, en activité et nocturne,
- une diminution de la raideur articulaire,
- une amélioration du fonctionnement articulaire,
- et une diminution du recours à d'autres analgésiques (Haynes 2007).

Ces améliorations sont mises en évidence dans une étude portant sur l'application cutanée d'un gel contenant du diclofenac 1% sur des genoux de gonarthrose, QID (Van Weeren 2010). En comparaison avec la forme orale, le gel de diclofenac a été jugé aussi efficace dans le soulagement de la douleur et dans l'amélioration fonctionnelle de la gonarthrose avec moins d'effets secondaires et également moins d'arrêts de traitement. Seuls des réactions cutanées mineurs résolues en quelques jours sont rapportées (Haynes 2007).

Les AINS disponibles pour application cutanée sont très peu nombreux chez le cheval. L'efficacité d'une crème de diclofenac a été prouvée dans le cadre d'un SAD du carpe induit expérimentalement. Une diminution du degré de boiterie comparable à celle obtenue lors d'administration systémique de phénylbutazone est observée. Cependant, la concentration en diclofenac mesurée dans le liquide synovial est inférieure à celle nécessaire pour diminuer la concentration en prostaglandines E2 du liquide synovial (Van Weeren 2010). Cette concentration insuffisante au sein de l'articulation peut être expliquée par un défaut de pénétration du diclofénac à travers la peau du cheval. Ce résultat est en adéquation avec une étude réalisée pour le traitement d'une arthrite aiguë du carpe induite chimiquement avec un topique de diclofenac où aucune efficacité n'est démontrée (Villarino 2006).

Pour pallier ce défaut de pénétration du diclofenac, des chercheurs se sont intéressés à la pénétration de différentes formulations des topiques de diclofenac. Il ressort de cette étude que le limonène 5% (famille des terpènes), l'urée (15% et 20 %) ainsi que l'acide oléique 20% augmentent la pénétration cutanée du diclofénac (Ferrante 2010).

Il n'existe pas de topique contenant un AINS pour les chevaux disponible sur le marché français. Aux Etats-Unis, Surpass® (Idexx) est une crème anti-inflammatoire de diclofenac de sodium 1% disponible sur le marché pour les chevaux atteints du SAD.

iii/ Cas particulier du DMSO

Le diméthyl sulfoxyde (DMSO) est un solvant dipolaire aprotique et hautement hygroscopique présentant une structure pyramidale autour d'un atome de soufre. Il est produit à partir de la lignine, un sous-produit de l'industrie du papier, du charbon et du pétrole. Il présente de très nombreuses propriétés intéressantes en médecine avec notamment une pénétration rapide par voie cutanée (en 5 minutes chez l'homme), une capacité à transporter de nombreuses substances à travers les membranes plasmiques ainsi que des propriétés de capture des radicaux libres et de stabilisation des membranes lysosomiales (Brien 2008).

Son utilisation cutanée peut-être intéressante seule pour ces propriétés anti-inflammatoires (Colucci 2008) ou en association avec d'autres topiques cutanés pour faciliter leur pénétration.

Plusieurs études se sont intéressées à son utilisation par voie cutanée dans le cadre du SAD chez l'homme. Les résultats sont assez variables.

Une étude réalisée sur des personnes atteintes de gonarthrose n'a pas réussi à prouver un bénéfice clinique supérieur du topique de DMSO 50% par rapport à l'utilisation d'un placebo sur une période de trois semaines (Brien 2008).

Une autre étude avec un gel de DMSO à 25% appliqué sur la peau de genoux atteints du SAD sur une période de trois mois met en évidence une diminution de la douleur au repos, de la douleur lors de la station debout et lors de la palpation, par comparaison à un placebo.

Le soulagement de la douleur lié à l'utilisation de topiques de DMSO 10% est jugé équivalent à celui obtenu avec un topique de diclofenac (Brien 2008).

Les effets secondaires rapportés sont des réactions cutanées modérées et localisées sur le lieu d'application (Demos 1967). Il n'existe pas sur le marché français actuellement de topique contenant uniquement du DMSO aussi bien chez l'homme que chez le cheval.

Chez les chevaux, le principal topique utilisé dans le cadre de l'inflammation et notamment lors d'arthrite, périarthrites et SAD est l'Ekyflogyl® (Audevard). Cette pommade contient à la fois de la prednisolone, de la lidocaïne et du DMSO. Les effets ne sont pas documentés dans le cadre du traitement du SAD. Les recommandations générales d'utilisation sont de deux applications quotidiennes pour une durée ne dépassant pas 12 jours (RCP Ekyflogyl®).

b- Capsaïcine

La capsaïcine ou 8-méthyl-N-vanillyl-6-nonénamide est une substance dérivée du *Capsicum frutescens*, « piment de Cayenne ».

Elle présente des propriétés antalgiques. Son mécanisme d'action passe par une augmentation de la libération de la substance P par les fibres nerveuses C non myélinisées. La substance P est un neuropeptide impliqué dans la transmission et la modulation de la douleur (Der-Yuan 2007). La capsaïcine inhibe également l'accumulation de la substance P au sein des cellules et des nerfs terminaux ce qui aboutit à une analgésie.

La capsaïcine est disponible sous forme d'une crème à 0,025% à appliquer quatre fois par jour. Ce produit montre une efficacité dans la réduction de la douleur et l'amélioration de la mobilité articulaire lors de gonarthrose chez l'homme par comparaison à l'application d'un placebo. La sensibilité articulaire évaluée par la palpation est également diminuée. Les effets secondaires associés à l'application de la crème sont de légères brûlures ou picotements locaux (Altman 1994, Schnitzer 1994). L'efficacité de la capsaïcine est augmentée lors de l'addition de glycérol trinitrate au sein des préparations (Haynes 2007).

L'utilisation de topiques contenant de la capsaïcine dans le cadre du SAD chez le cheval n'est pas documentée par contre une étude a été réalisée sur des chevaux présentant une boiterie de pied induite expérimentalement. L'application de pommade de capsaïcine au niveau des nerfs digitaux palmaires a pour conséquence une diminution du score de boiterie. Cette étude laisse penser que l'utilisation de la capsaïcine par voie transcutanée pourrait être intéressante dans le cadre du SAD (Seino 2003).

Les topiques cutanés sont surtout utilisés chez l'homme. Ils peuvent remplacer la prise d'AINS par voie systémique ou bien compléter leur action en chronique ou lors d'accès aigus de SAD pour les articulations assez superficielles. Le principal avantage des topiques cutanés d'AINS est le peu d'effets secondaires qu'ils entraînent.

3. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques du cortisol. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Par rapport au cortisol, leur durée d'action est plus longue, leur activité anti-inflammatoire est plus importante et leurs propriétés minéralocorticoïdes sont moindres. Ils peuvent inhiber une large variété de processus inflammatoires cellulaires et humoraux. Leur principal effet se fait via l'inhibition des mouvements des cellules inflammatoires vers le site d'inflammation.

a- Propriétés des glucocorticoïdes

i/ Propriétés anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes agissent sur les vaisseaux sanguins : ils diminuent la vasodilatation, la perméabilité vasculaire ainsi que la formation des œdèmes.

Ils agissent sur les différents types de leucocytes. Au niveau des monocytes et macrophages, ils diminuent leur différenciation, leur activité antibactérienne et leur accumulation au sein des sites inflammatoires. Ils agissent sur les polynucléaires en diminuant leur marginalisation, leur migration au sein des sites inflammatoires et leur activité tout en augmentant leur relargage à partir de la moelle osseuse ce qui est à l'origine d'une neutrophilie. Ils ont une action sur les lymphocytes en diminuant le pool circulant ainsi qu'en inhibant la production, la prolifération et le fonctionnement des lymphocytes. Cette action est plus marquée sur les lymphocytes T que sur les lymphocytes B.

Les glucocorticoïdes ont également une action sur les fibroblastes en inhibant leur prolifération et leur production de collagènes (Pekarek 2011).

Les glucocorticoïdes inhibent la synthèse et la libération de plusieurs médiateurs de l'inflammation en intervenant au sein de la cascade inflammatoire. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines E2 se fait tout au début de la cascade inflammatoire par la synthèse de lipocortines qui possèdent une activité anti-phospholipases A2. Ces lipocortines inhibent donc l'hydrolyse des phospholipides ce qui prévient la mobilisation de l'acide arachidonique au sein des membranes phospholipidiques. Ainsi la production d'eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes, liposines et leucotriène) par les cyclo-oxygénases et lipoxygénases est bloquée.

Les glucocorticoïdes à faible concentration inhibent également l'expression de deux médiateurs importants dans la dégradation du cartilage : l'interleukine IL-1 et le facteur de nécrose tumorale TNF α .

D'autres part, ils inhibent la synthèse d'enzymes de dégradation comme les metalloprotéinases matricielles MMP, les collagénases et bloquent l'induction de l'oxyde nitrite synthase iNOS (McIlwraith 2001, Goodrich 200, Malone 2002). Les actions des anti-inflammatoires sont synthétisées dans la figure 8.

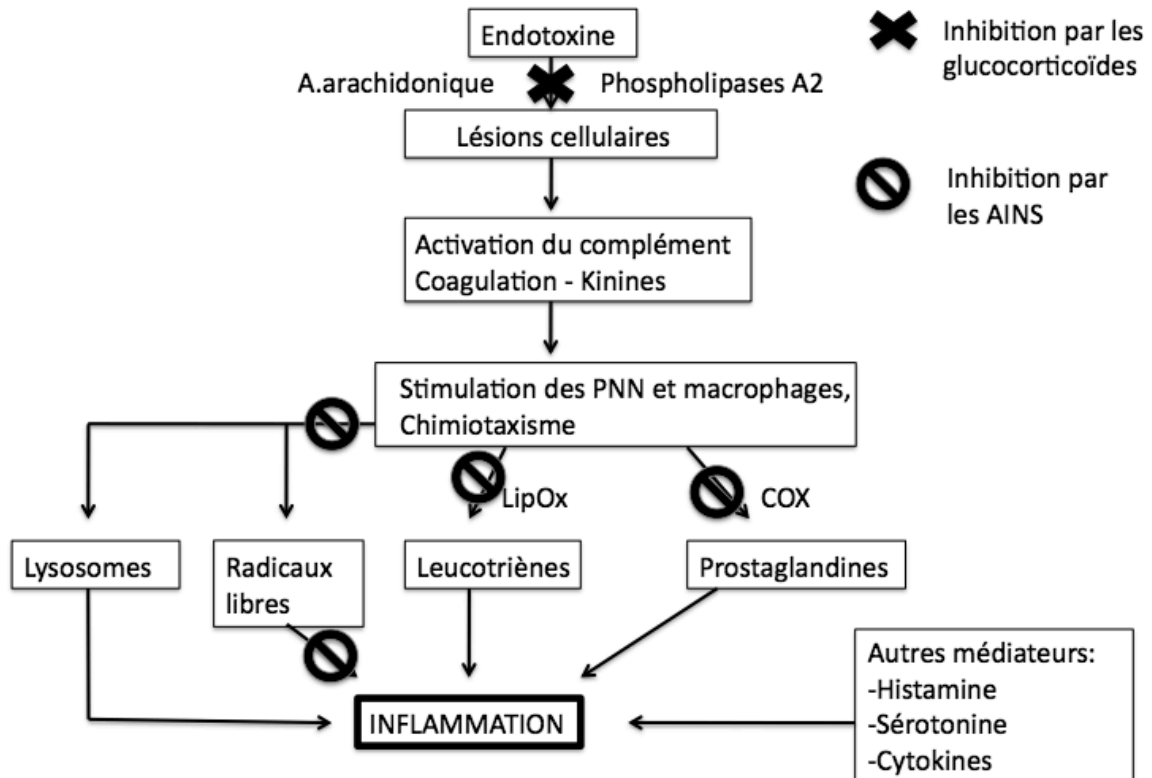


Figure 8: Action des anti-inflammatoires dans la cascade de l'inflammation

(Légende : A.arachidonique = acide arachidonique, LipOX = Lipo-oxygénases)

ii/ Propriétés immunosuppressives

Les glucocorticoïdes possèdent également des effets immunosuppresseurs :

- diminution du recrutement des monocytes/macrophages,
- suppression de la prolifération d'antigènes lymphocytaires,
- suppression de la cytotoxicité des lymphocytes T,
- régulation des populations cellulaires T *helpers* et cytotoxiques,
- diminution de la cytotoxicité liée aux anticorps,
- baisse de la libération des enzymes lysosomiales par stabilisation des membranes,
- diminution de la concentration en immunoglobulines, sans changement de la synthèse des anticorps,
- diminution de l'activation du complément,
- diminution de la clairance réticuloendothéliale des cellules recouvertes d'anticorps,
- inhibition de la libération de l'activateur du plasminogène qui est un antagoniste de la vasodilatation histamino-dépendante (McIlwraith 2001, Goodrich 2004, Pekarek 2011).

b- Mécanisme d'action des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes possèdent une action directe sur la transcription en se fixant sur des récepteurs cytosoliques. Le complexe corticoïde-récepteur régule alors la transcription de gènes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les gènes anti-inflammatoires stimulés codent pour les lipocortines-1, l'interleukine 10 et la protéine IκB.

Les glucocorticoïdes régulent également la transcription de gènes codant pour des éléments de la matrice, comme le collagène de type II et les aggrecanes, en se fixant sur des zones du promoteur des gènes cibles.

Ce complexe corticoïde-récepteur stimule également la transcription de gènes immunosuppresseurs (Goodrich 2004).

c- Demi-vie des glucocorticoïdes après injection intra-articulaire

Les données pharmacocinétiques indiquent que les suspensions de glucocorticoïdes ont une courte demi-vie après administration intra-articulaire. Leur demi-vie dépend de leur solubilité, du taux d'hydrolyse par les enzymes du tissu synovial et de l'affinité des glucocorticoïdes aux récepteurs cytoplasmiques. Plus la solubilité est importante, plus l'élimination est rapide. L'hexacétonide de triamcinolone est le glucocorticoïde avec la plus faible solubilité, il a donc la plus longue durée d'action (McIlwraith 2010b).

d- Effets des glucocorticoïdes injectés au sein d'articulations atteintes du SAD

Les glucocorticoïdes sont principalement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires dans le but d'obtenir un effet analgésique. Dans le cadre du SAD, où l'inflammation n'est pas toujours marquée mais où la dégradation tissulaire est forte, les glucocorticoïdes n'entraînent pas forcément un soulagement important de la douleur.

Par exemple, chez l'homme, les glucocorticoïdes utilisés en intra-articulaire lors de gonarthrose ont un effet analgésique pendant seulement quelques semaines tandis que dans le cadre de l'arthrite rhumatoïde, pathologie fortement inflammatoire, ce soulagement est beaucoup plus long (Van Weeren 2010).

Leur efficacité a été prouvée par comparaison avec une injection de solution saline, un soulagement de la douleur au repos et en activité chez l'homme et une diminution du score de boiterie chez le cheval ont été observés. Une amélioration des amplitudes articulaires est également notée. Ces effets sont visibles durant quelques semaines seulement ensuite les effets des glucocorticoïdes sont jugés équivalents à ceux d'un placebo (dont l'action est loin d'être négligeable) (Ayril 2000, Pekarek 2011, McIlwraith 2010b).

Après administration intra-articulaire de glucocorticoïdes, il est noté :

- une diminution de la douleur au repos et en activité,
- une baisse de l'érythème, du gonflement, de la température et de la sensibilité articulaire,
- une diminution du volume du liquide synovial,
- une réduction de la concentration synoviale en leucocytes, en prostaglandines et en enzymes lysosomiales,
- une augmentation de la viscosité et de la concentration en acide hyaluronique du liquide synovial,
- une diminution du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire au sein de l'articulation (Qvistgaard 2006).

e- Effets délétères des glucocorticoïdes sur le cartilage articulaire

De nombreuses études décrivent des effets délétères des glucocorticoïdes sur le cartilage articulaire. Parmi les effets délétères rapportés, on peut relever :

- une diminution de la taille des chondrocytes,
- une diminution de la teneur en glycoaminoglycanes, protéoglycanes, collagènes et protéines du cartilage,
- une diminution de la synthèse des glycoaminoglycanes,
- une nécrose des chondrocytes,
- et une hypocellularité du liquide.

Histologiquement, une dégénérescence du cartilage articulaire, une nécrose focale de l'os et des fissures du cartilage sont observées. Ces observations ont principalement été faites dans le cadre de modèles expérimentaux d'inflammations articulaires sévères en utilisant des glucocorticoïdes à forte concentration (plus importante que les doses thérapeutiques recommandées) ou alors à partir de cartilages articulaires sains.

Les effets secondaires sont moins sévères dans les études réalisées avec des cas d'inflammations articulaires moins importantes. Certaines études décrivent même des effets stimulateurs sur la synthèse de glycoaminoglycanes par les chondrocytes (McIlwraith 2001, Goodrich 2004, Caron 2005).

f- Recommandations d'utilisation des glucocorticoïdes en intra-articulaire dans le traitement du SAD

Chez l'homme, les injections intra-articulaires de glucocorticoïdes sont recommandées dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose, principalement lorsque celle-ci est associée à une synovite. Elles doivent être envisagées en particulier lorsque les patients présentent des douleurs modérées à sévères qui ne répondent pas de manière satisfaisante aux antalgiques et/ou aux anti-inflammatoires oraux et topiques. Elles peuvent également être réalisées chez les patients atteints de gonarthrose symptomatique avec épanchement ou autres signes cliniques d'inflammation locale (Henrotin 2009). Elles sont également indiquées lors de poussées aiguës du SAD.

L'efficacité clinique est courte dans le temps, environ deux à quatre semaines avec une récurrence de la douleur dans tous les cas aussi bien chez l'homme et chez le cheval.

Chez l'homme, la fréquence d'administration est conventionnellement limitée à 3 - 4 fois par an pour une même articulation avec un minimum de 6 à 12 semaines entre chaque injection (Der-Yuan 2007). Lorsqu'une amélioration nette mais incomplète est observée, certains rhumatologues réalisent une, voire deux nouvelles injections avec le même glucocorticoïde à huit jours d'intervalle (Legré 2007).

Chez le cheval, le délai minimum entre deux injections de glucocorticoïdes à courte durée d'action est de 4 à 8 semaines avec un maximum de trois injections à la suite. La répétition de cette série d'injections n'est pas recommandée plus de deux fois par an.

Pour les glucocorticoïdes retards, il n'est pas recommandé de dépasser deux injections par an avec un délai d'au moins trois mois entre.

Une période de repos (24 à 48 heures) suivie d'un retour progressif de l'activité sont recommandés après l'injection intra-articulaire. Ces recommandations permettent d'augmenter le temps de réponse clinique au traitement. Cet effet peut-être expliqué par le fait que le repos articulaire permet d'augmenter la pénétration du produit dans les tissus articulaires

(McIlwraith 2010b, Legré 2007). La phase de repos post-injection n'a en revanche pas d'incidence sur le taux de passage systémique des corticoïdes (Berthelot 2013).

L'utilisation des glucocorticoïdes par voie locale ou systémique est interdite dans le cadre des compétitions et des courses chez le cheval. Les délais de retour en compétition dépendent principalement du type de glucocorticoïde utilisé (plus l'action du glucocorticoïde est longue dans le temps, plus le délai de dopage est important) et de la quantité totale en glucocorticoïdes administrée au sein de tout l'organisme. Chez l'homme, l'utilisation de glucocorticoïdes par voie générale (orale, intraveineuse, intramusculaire et rectale) est proscrite en compétition. Pour ce qui est des injections intra-articulaires, leur utilisation est autorisée pour usages thérapeutiques et nécessite d'avoir un certificat médical justifiant de la nécessité médicale. Ce certificat doit-être présenté en cas de contrôles (Legré 2007).

g- Différents types de glucocorticoïdes utilisés en injection intra-articulaire

Plusieurs types de glucocorticoïdes sont disponibles, ils sont classés en fonction de leur puissance et de leur durée d'action. La plupart des corticostéroïdes utilisés sont des dérivés de la prednisolone. La méthylprednisolone est un dérivé méthylé tandis que la bétaméthasone, la dexaméthasone et le triamcinolone sont des dérivés fluorés.

La plupart des glucocorticoïdes sont sous forme estérifiée au sein des préparations, ils sont donc très peu solubles dans l'eau et forment des suspensions microcristallines. Ces formes estérifiées nécessitent d'être hydrolysées pour libérer la substance active ce qui permet d'obtenir une action plus longue au sein de l'articulation (1 à 6 semaines).

A contrario, les préparations de dexaméthasone et bétaméthasone sous forme de sels (phosphate sodique) sont solubles dans l'eau ce qui présente l'avantage d'une métabolisation rapide par les cellules et donc un délai d'action court mais sur une plus courte période (MacMahon 2009). Ces préparations solubles de glucocorticoïdes diffusent assez facilement hors de l'articulation et sont responsables de plus d'effets systémiques que les préparations insolubles.

Quelques préparations commerciales contiennent à la fois des glucocorticoïdes sous forme d'esters et de sels ce qui permet en une seule injection d'allier la rapidité et la puissance d'action des sels et la durée d'action des esters, le Célestène Chronodose® en est un exemple.

En France, les principaux glucocorticoïdes employés chez l'homme sont l'acétate de méthylprednisolone, l'acétate de méthylprednisolone, le cortivazol, l'acétate de bétaméthasone, le phosphate sodique de bétaméthasone, l'hexacétonide de triamcinolone et la dexaméthasone (Legré 2007, Pekarek 2011). Pour le cheval, les principaux glucocorticoïdes utilisés sont le triamcinolone acétonide, la bétaméthasone et la dexaméthasone.

Le choix du glucocorticoïde utilisé dépend de la puissance d'action souhaitée mais aussi du délai dont on dispose avant le retour en compétition et les premiers contrôles anti-dopages. Ainsi, une partie du choix du glucocorticoïde injecté dépend du délai de détection de la substance au sein de l'organisme donc il dépend du délai dopage.

i/ Acétate de méthylprednisolone

L'acétate de méthylprednisolone (MAP) est un glucocorticoïde sous forme de suspension à action retard. Il est donc classé dans la catégorie des glucocorticoïdes longue action et puissance moyenne (4 mg en équivalence pour 5 mg de prednisolone).

Après injection intra-articulaire, l'acétate de méthylprednisolone est hydrolysé en méthylprednisolone. Le méthylprednisolone est retrouvé en forte concentration au sein du

liquide synovial, moins de deux heures après l'injection. Il est encore détecté au sein du liquide synovial 39 jours après l'injection chez le cheval tandis que l'acétate de méthylprednisolone n'est détecté que six jours. Chez l'homme, un pic sérique est obtenu six heures après l'administration. L'effet pharmacologique se poursuit pendant environ sept jours (Vidal).

Une dépression de la concentration systémique en hydrocortisone est notée dans les 10 jours suivants l'injection chez le cheval et dans les 15 jours chez l'homme. Les effets cliniques se font sentir pendant plus d'un mois et demi (McIlwraith 2010b).

Le principal problème lié à l'utilisation du MPA est son effet délétère sur le cartilage. En effet, à des doses comprises entre 100 mg et 120 mg au sein d'articulations saines de chevaux, il a été observé une nécrose des chondrocytes, une augmentation du taux protéique du liquide synovial ainsi qu'une baisse de la synthèse de protéoglycanes et de collagène. Suite à des administrations répétées (une par semaine pendant huit semaines), le taux de protéoglycanes a diminué de plus de 50% ce qui peut être à l'origine d'une rupture du cartilage lors d'efforts (McIlwraith 2001).

Il est également observé un retard de développement et de maturation du tissu de cicatrisation lors d'injections de 120 mg de MPA au sein d'articulations ayant subies une exérèse chirurgicale d'une partie du cartilage articulaire (McIlwraith 2010b). En conclusion, des administrations intra-articulaires répétées de MPA sur des chevaux en activité semblent altérer les mécanismes d'intégrité du cartilage articulaire ce qui peut mener à une dégénérescence précoce du cartilage.

Les doses recommandées chez le cheval sont de 40 mg à 100 mg par articulation même si des doses plus faibles (10 mg à 40 mg par articulation) semblent avoir des effets anti-inflammatoires suffisants tout en préservant l'environnement normal de l'articulation (Van Weeren 2010). La dose totale maximale recommandée est de 200 mg (Caron 2005). Chez l'homme, les doses recommandées sont de 4 à 80 mg en fonction de la taille de l'articulation (Tab. XXIV).

La fédération équestre internationale a publié un temps de détection du MPA, au sein de l'organisme, de 28 jours lors d'injections intra-articulaires de 200 mg dans trois articulations. Ce temps est diminué à 14 jours, lors d'injection de seulement 100 mg dans deux articulations (*FEI list of détection*, source en ligne : http://www.feicleansport.org/Detection_Times_Lab.pdf).

Le nom d'une préparation commerciale contenant de l'acétate de méthylprednisolone est le Dépo-Médrol® (Pfizer).

ii/ Acétonide et hexacétonide de triamcinolone

L'acétate de triamcinolone (TA) est le glucocorticoïde le plus utilisé en injection intra-articulaire en médecine équine. Il a une durée d'action moyenne dans le temps et une puissance moyenne (4 mg en équipotence pour 5 mg de prednisolone) (Van Weeren 2010). Après injection intra-articulaire chez le cheval, le TA est détecté dans le liquide synovial pendant quatorze jours et dans le sérum pendant 48 heures (McIlwraith 2010b). Après injection intra-articulaire de 40 mg chez l'homme, sa demi-vie systémique est d'environ cinq jours (contre 33 jours avec 200 mg) et il est détectable pendant plus de deux semaines au sein du plasma. Au bout de trois jours, environ 60% de la dose totale injectée est absorbée ainsi

son absorption est lente mais complète avec un temps de séjour moyen compris entre 3,2 et 4,3 jours (Derendorf 1986).

Le triamcinolone d'hexacétonide est le 21-t-butylacetate d'acétonide de triamcinolone, c'est un précurseur du TA après administration intra-articulaire. Il est moins soluble que le TA. Il est peu utilisé en médecine équine.

Après injection intra-articulaire (20 ou 40 mg) chez l'homme, la résorption de l'hexacétonide de triamcinolone est lente mais complète en deux à trois semaines avec seulement 37% de la dose totale injectée absorbée au bout de trois jours. Par comparaison avec le TA, le pic de concentration plasmatique est plus bas et est détectable plus longtemps dans le plasma. Sa demi-vie est de 4,6 jours. Son temps moyen de séjour est de six jours (Derendorf 1986).

En résumé, la quantité totale de glucocorticoïdes absorbée ne diverge pas entre le TA et son précurseur mais il y a une différence au niveau de la vitesse d'absorption avec une libération plus lente pour l'hexacétonide de triamcinolone. Ceci indique une efficacité clinique plus longue de l'hexacétonide par rapport à l'acétonide.

L'administration intra-articulaire de TA lors du SAD est associée à une diminution du score de boiterie chez le cheval et une diminution de la douleur au repos et en activité ainsi qu'à une augmentation de l'amplitude articulaire chez l'homme.

Le TA ne présente pas d'effet délétère substantiel sur le cartilage comme ceux rapportés avec l'acétate de méthylprednisolone voir même il semble posséder des propriétés chondroprotectives avec notamment une augmentation de la concentration synoviale en acide hyaluronique (McIlwraith 2001). Aucun remodelage ni aucune fragilité de l'os sous-chondral n'est observée lors de ce traitement (Malone 2002). L'administration de TA au sein d'articulations arthrosiques inhibe les molécules pro-inflammatoires sans avoir d'effets négatifs sur la transcription des gènes de synthèse des composants de la matrice extracellulaire (Goodrich 2004).

Chez le cheval, la posologie est de 6 à 18 mg de TA par articulation (Goodrich 2004). La dose totale maximale recommandée est de 18 mg (Caron 2005). Chez l'homme, la posologie va de 2 à 40 mg d'hexacétonide de triamcinolone et de 10 à 80 mg de TA selon la taille de l'articulation. La dose totale maximale recommandée est de 80 mg dont 40 mg maximum par articulation pour l'hexacétonide de triamcinolone (Vidal).

L'efficacité de l'acétate de méthylprednisolone (40 mg en intra-articulaire) et du TA (20 mg) a été comparée dans le cadre de la gonarthrose chez l'homme. Il en ressort une plus forte diminution de la douleur articulaire lors de l'administration du TA par rapport au MPA durant les trois premières semaines. Cependant à huit semaines, l'acétate de méthylprednisolone est jugé efficace tandis que le TA ne l'est plus (Pyne 2004).

Les préparations commerciales contenant du triamcinolone sont le Kenacort Retard® (TA, Bristol-Myers Squibb), l'hexatrione® (hexacétonide de triamcinolone, Dexo).

La fédération équestre internationale a publié un temps de détection du TA au sein de l'organisme de 7 jours lors d'injections intra-articulaire de 12 mg dans une articulation (*FEI detecting times*).

iii/ Acétate et phosphate disodique de bétaméthasone

La bétaméthasone est présente sous deux formes au sein des préparations injectables: sous forme de sel sodique et sous forme estérifiée. Le phosphate disodique de bétaméthasone est soluble dans l'eau ce qui lui confère un délai d'action rapide mais plutôt court dans le temps associé à une forte puissance d'action (0,75 mg en équivalence pour 5 mg de prednisolone).

A l'inverse, les microcristaux d'acétate de bétaméthasone ne libèrent que progressivement le principe actif. L'acétate de bétaméthasone possède une durée d'action moyenne à longue (Goodrich 2004, Van Weeren 2010).

Après administration intra-articulaire d'un mélange de 4 mg de phosphate disodique de bétaméthasone et de 3mg d'acétate de bétaméthasone chez l'homme, un pic plasmatique est observé au bout de 30 minutes. Le temps de demi-vie systémique est de 6,3 jours et le temps de séjour moyen au sein de l'articulation est de 2,8 jours. Après trois jours, 78% de la dose totale de bétaméthasone injectée est absorbée. La bétaméthasone est métabolisée dans le foie et excrétée par le rein. Elle est détectée plus de deux semaines dans le plasma (Derendorf 1986).

Chez le cheval, les doses injectées sont en général comprises entre 3 mg et 18 mg, en fonction de la taille de l'articulation (Malone 2002) avec une dose maximale totale de 30 mg (Caron 2005). Chez l'homme, les doses injectées vont de 1 à 12 mg selon la taille de l'articulation.

Des préparations commerciales contiennent à la fois de la bétaméthasone sous forme de sel et d'esters dans le but d'avoir à la fois une forte action rapidement et une action plus longue dans le temps.

Des études *in vitro* mettent en évidence de possibles effets délétères de la bétaméthasone sur le cartilage, cependant elles ne sont pas renforcées par les études *in vivo* chez le cheval où à la dose de 15,9 mg, la bétaméthasone n'est pas associée à des lésions significatives du cartilage, même sur ceux qui présentent une activité régulière (Goodrich 2004).

Des noms de préparations commerciales contenant de la bétaméthasone sont le Célestène® (phosphate disodique, MSD France), Betnesol® (phosphate disodique, Defiante Farmaceutical SA), Célestène chronodose (phosphate disodique et acétate, MSD France), Diprostène® (phosphate disodique et acétate, MSD France), Célestène Soluspan® (phosphate disodique et acétate, Schering-Plough).

iv/ Phosphate disodique de dexaméthasone

Le phosphate disodique de dexaméthasone est un puissant glucocorticoïde (0,75mg d'équivalence pour 5 mg de prednisolone). Après administration intra-articulaire, il est rapidement absorbé donnant une réponse d'action rapide mais de courte durée.

La posologie chez le cheval va de 0,25 à 10 mg et de 0,8 à 4 mg chez l'homme selon la taille de l'articulation.

Chez le cheval, suite à une administration intra-articulaire, le temps de demi-vie moyen est de 3,6 heures. L'inhibition de la synthèse endogène d'hydrocortisone est mesurée pendant 4 à 5 jours (Soma 2013).

Des préparations commerciales contenant du phosphate disodique de dexaméthasone sont chez le cheval : le Dexadreson® (MSD Santé Animale), le Cortaméthasone® (Vétoquinol SA), le Dexalone® (Coophavet), Dexazone® (Virbac).

v/ Cortivazol

Le cortivazol est un glucocorticoïde à effet semi-retard (d'une à six semaines) de forte puissance (0,3 mg en équipotence pour 5 mg de prednisolone).

Lors d'administration intra-articulaire chez l'homme, les posologies utilisées sont comprises entre 1,25 et 3,75 mg sans dépasser 3,75 mg sur l'ensemble des articulations injectées (Vidal).

Le nom d'une préparation commerciale contenant du cortivazol est Altim® (Sanofi Aventis).

vi/ Acétate de flumethasone

L'acétate de flumethasone est un glucocorticoïde de longue durée d'action dérivé de la prednisolone. Il est 700 fois plus actif que l'hydrocortisone (Vidal). Il n'est pas présent sur les marchés français et américains mais est présent sur le marché des médicaments vétérinaires canadiens. Chez le cheval, la posologie va de 1,25 à 2,5 mg par articulation. Le nom d'une préparation commerciale est le Flucort® (laboratoire Syntex).

Les différents glucocorticoïdes administrés par voie intra-articulaire chez l'homme et chez le cheval sont résumés dans le tableau XXIII. Dans le tableau XXIV, les posologies des glucocorticoïdes à administrer dans une articulation chez l'homme sont indiquées en fonction de la taille de l'articulation.

Tableau XXIII: Récapitulatif des principaux corticoïdes utilisables en intra-articulaire dans le cadre du SAD (Pekarek 2011 et MacMahon 2009)

Molécule	Nom commercial	Equipotence pour 5 mg de prednisolone (en mg)	Demi-vie intra-articulaire	Action	Solubilité
Cortisol (pour référence)		20	Courte (8-12h)	Immédiate	
Acétate de méthyl-prednisolone	Dépo-Médrol®	4	Intermédiaire (12 – 36h)	Retard	0,001
Béta-methasone	Diprostène® Célestène chronodose® Celestone Soluspan® Betaject®	0,75	Longue (36-72 h) pour les formes retards	semi-retard (3 à 6 semaines)	Acétate : peu soluble, Phosphate sodique : très soluble
Triamcinolone	Kenalog® Hexatrione®	4	Intermédiaire (12 -36h)	retard	0,0002
Phosphate sodique de dexaméthasone	Decadron Phosphate® Adrenocot ® Decajet® Dexadreson® Dectancyl®	0,75	Longue (36-72h)	Immédiate	Très soluble
Cortivazol	Altim®	0,3	Intermédiaire (12 -36h)	semi-retard (1 à 6 semaines)	

L'équipotence est l'équivalence anti-inflammatoire pour 5 mg de prednisolone.

Tableau XXIV: Posologies des glucocorticoïdes selon la taille de l'articulation humaine (Pekarek 2011 et MacMahon 2009)

Nom du glucocorticoïde	Dosage pour une petite articulation (métacarpo-phalangienne, acromioclaviculaire)	Dosage pour une articulation de taille moyenne (coude et poignet)	Dosage pour une articulation de grande taille (épaule, cheville, genou)
Acétate de methylprednisolone	4-10 mg	10 – 40 mg	20 – 80 mg
Acétate de triamcinolone	2,5 – 5 mg	5 - 10	10 – 15 mg
Hexacétonide de triamcinolone	2 – 6 mg	6 – 10 mg	10 – 20 mg
Acétate et phosphate sodique de bétaméthasone	0,25 – 0,5 mL	0,5 – 1 mL	1 – 2 mL
Dexaméthasone	0,8 – 1 mg	2 – 3 mg	2 – 4 mg

h- Effets secondaires des glucocorticoïdes lors d'administration en intra-articulaire

i/ Effets secondaires locaux

Des douleurs différées sont décrites chez l'homme dans 8 à 18 % des cas. Elles surviennent en moyenne trois heures après l'infiltration (entre 15 minutes et 21 heures) et durent en moyenne 14 heures (entre 1 heure et 48 heures). Il peut s'agir dans certains cas d'une réaction de la synoviale aux microcristaux de corticoïdes entraînant une arthrite. Ces arthrites régressent spontanément sans laisser de séquelles (Berthelot 2002).

Les propriétés immunosuppressives des glucocorticoïdes entraînent une augmentation du risque d'infections articulaires. Cependant, ce risque est faible (1 pour 25 000 chez l'homme) si l'on respecte les conditions d'antisepsie lors de l'arthrocentèse (Van Weeren 2010).

Dans les articulations à forte amplitude, l'administration de glucocorticoïdes peut favoriser les ruptures de la jonction entre l'os sous-chondral et l'os spongieux aboutissant à un détachement du cartilage (Malone 2002).

Des arthropathies stéroïdiennes consécutives à l'injection de glucocorticoïdes sont décrites. Celles-ci ont plutôt été observées lors d'études où les injections sont répétées fréquemment à des doses supérieures aux doses thérapeutiques et notamment avec l'acétate de methylprednisolone. Chez l'homme, une étude a montré l'innocuité de l'acétonide de triamcinolone injecté tous les trois mois pendant deux ans (Caron 2005, Legré 2007).

Les ruptures capsulaires sont également un risque notamment lors d'infiltration métatarso-phalangienne chez l'homme. Dans ces articulations, l'injection de glucocorticoïdes est déconseillée car elles peuvent précipiter la survenue de déviations latérales des articulations et des orteils (Berthelot 2002).

Des calcifications locales sont possibles, elles sont rarement symptomatiques. Chez l'homme, ces calcifications se composent de cristaux d'apatite. Elles se forment principalement dans les articulations distales des mains avec un délai d'apparition de deux mois à trois ans après l'injection. Elles se développent principalement en position extra-articulaire surtout lors de fuites de glucocorticoïdes (Berthelot 2002).

Un risque de nécrose osseuse après infiltration existe mais il est rare, de l'ordre de 1 cas sur 10 000 chez l'homme. Il n'est pas exclu que certaines ostéonécroses préexistaient avant l'injection sans pour autant être dépistées par des radiographies simples. Des cas de nécroses osseuses multifocales (les deux hanches ou les hanches et les épaules) ont été constatés après des infiltrations de glucocorticoïdes chez l'homme. L'ostéonécrose reste, en l'absence d'études avec données d'IRM, une contre-indication classique des infiltrations cortisoniques (Legré 2007, Berthelot 2002)

D'autre part, la triamcinolone a un fort pouvoir atrophiant. Ainsi, des cas de lipoatrophies ont été observés en particulier avec l'hexatrione de triamcinolone. Il est conseillé de ne l'utiliser que pour les épanchements articulaires rebelles avec un pansement compressif pour éviter le reflux dans les tissus périarticulaires.

ii/ Effets secondaires généraux

Après administration intra-articulaire, un passage des glucocorticoïdes dans la circulation générale est possible. Par exemple, chez l'homme, une injection de 200 mg de triamcinolone peut entraîner un syndrome de cushing exogène pendant plus de six mois (Berthelot 2002).

La probabilité d'apparition d'une suppression de production endogène de cortisol à court ou moyen terme dépend de la puissance et de la fréquence d'administration des glucocorticoïdes (Legré 2007).

L'apparition de fourbure chez le cheval est une complication redoutée par certains vétérinaires lors de l'utilisation des glucocorticoïdes. Des études ont démontré aucun lien entre l'apparition des fourbures et l'administration intra-articulaire d'acétate de triamcinolone (McIlwraith 2010b).

Chez l'homme, le passage des glucocorticoïdes dans la circulation sanguine peut être à l'origine de :

- flushes faciaux (dans 10 % des cas),
- d'accès d'hyperglycémie, la décompensation d'un diabète (rare),
- de gastralgies,
- de saignements utérins,
- de poussées d'hypertension artérielle,
- de troubles des règles chez la femme (fréquent),
- et un syndrome de Tachon : malaise intense associé à de violentes douleurs thoraciques et/ou dorsales (très rare) (Berthelot 2013).

Des réactions allergiques aux excipients des produits retardés sont possibles même si elles sont rares. Il existe également de très rares cas d'allergies aux glucocorticoïdes retardés (Berthelot 2002).

i- Administrations conjointes par voie intra-articulaire

Des administrations conjointes sont possibles avec les glucocorticoïdes notamment avec de l'acide hyaluronique. La combinaison de l'acide hyaluronique et de l'acétate de triamcinolone ou des esters de bétaméthasone diminue de façon plus importante les signes cliniques liés au SAD par rapport à l'administration seule d'un des deux médicaments chez l'homme (McIlwraith 2010b).

L'administration d'acide hyaluronique en parallèle de l'acétate de méthylprednisolone ne présente qu'une faible action chondroprotective contre les effets délétères de l'acétate de méthylprednisolone sur le cartilage chez le cheval (McIlwraith 2010b).

Des antibiotiques (gentamicine et amikacine principalement) peuvent également être injectés de façon concomitante pour diminuer le risque d'infection articulaire.

Les glucocorticoïdes sont un traitement local très utilisé. Les principales indications à leur utilisation sont les SAD présentant une composante inflammatoire marquée comme une synovite ou une effusion synoviale importante. Leur utilisation doit être bien encadrée vu qu'ils présentent des effets secondaires importants et qu'ils ne peuvent être utilisés lors de compétitions, chez le cheval. L'administration conjointe avec des chondroprotecteurs comme l'acide hyaluronique présente l'avantage de limiter les effets néfastes des glucocorticoïdes sur le cartilage.

B/ Traitements présentant une action à dominante analgésique

Plusieurs traitements à visée uniquement analgésique sont utilisés pour diminuer la douleur du SAD. Ces traitements n'ont pas d'action sur l'évolution du syndrome.

1. Paracétamol

Le paracétamol, également nommé acétaminophène (N-acétyl-para-aminophénol), est utilisé comme antalgique oral de première intention pour diminuer la douleur et augmenter la qualité de vie des patients adultes atteints du SAD.

Son utilisation est recommandée par l'OARSI et l'ACR pour la prise en charge de douleurs légères à modérées de la gonarthrose et de la coxarthrose (Der-Yuan 2007 et Henrotin 2009). A contrario, l'utilisation du paracétamol chez le cheval pour le traitement du SAD n'est pas décrite. Seule l'utilisation du paracétamol chez l'homme est détaillée dans cette partie.

a- Pharmacocinétique du paracétamol

Le paracétamol est administré par voie orale, intraveineuse ou intrarectale.

Après administration orale, le pic plasmatique est obtenu entre quinze minutes et deux heures, selon la forme galénique. La biodisponibilité est voisine de 80 %. La voie rectale a l'avantage d'une résorption progressive et plus lente, mais une biodisponibilité moins prévisible, inférieure de 10 à 20 % à la voie orale (Vidal).

Le métabolisme du paracétamol varie en fonction de la dose administrée. A dose thérapeutique (entre 3 et 4 g/jour), plus de 85 % du paracétamol administré est glucosylé ou sulfo-conjugué, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une fraction minimale (5 à 8 %) est métabolisée via le cytochrome P-450 en un intermédiaire hautement réactif et toxique : le N-acétyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI). Ce dernier est conjugué au glutathion dans le foie, conduisant à des conjugués de mercaptate éliminés par voie urinaire (Fig. 9)(Seirafi 2007).

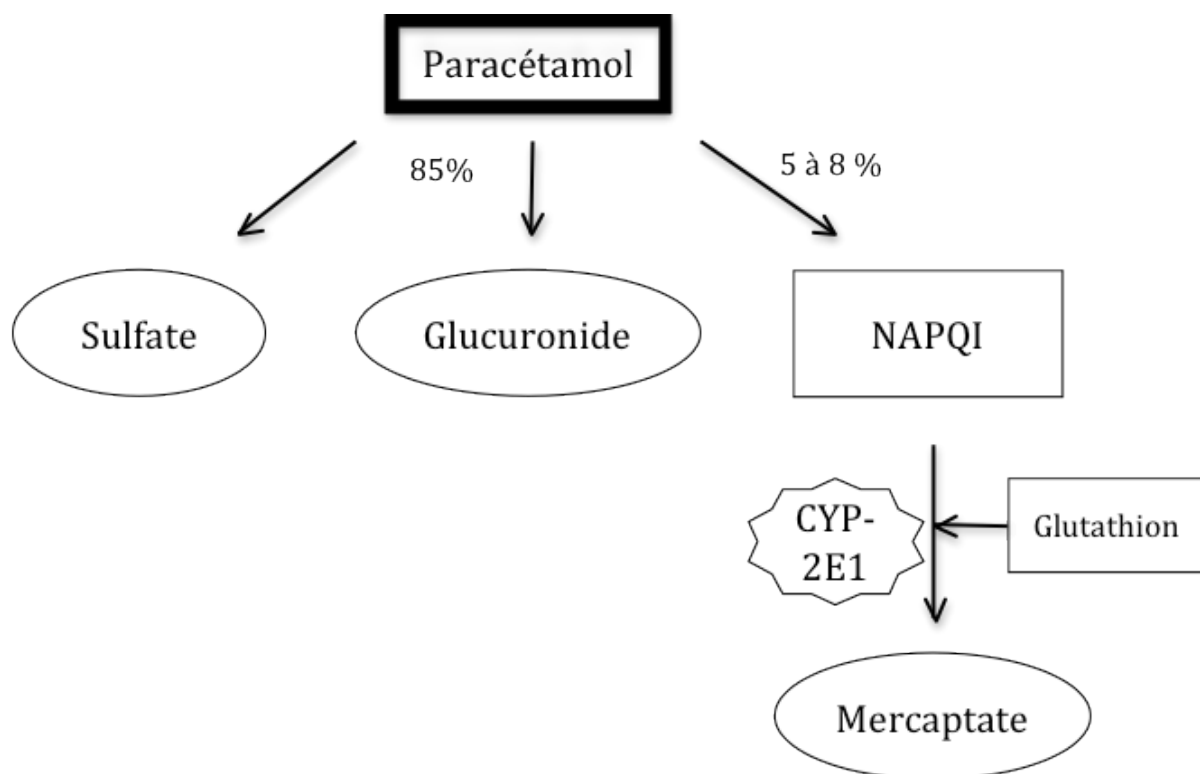


Figure 9: Métabolisme du paracétamol à dose thérapeutique (Adapté de Seirafi 2007)

A dose «suprathérapeutique», il se produit une saturation des voies de glucuroconjugaison et de sulfatation. Ainsi, une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P-450, entraînant une production accrue de dérivés toxiques NAPQI. La concentration de ce métabolite dépasse alors les capacités de prise en charge par le glutathion. Le NAPQI, hautement réactif, forme des liaisons covalentes avec les groupements cystéine des protéines hépatocytaires, conduisant à des lésions hépatiques ainsi qu'à une nécrose centro-lobulaire (Seirafi 2007).

Enfin, l'utilisation du paracétamol comporte certains risques en cas de surdosage, notamment une hépatotoxicité conduisant à l'apparition d'insuffisance hépatocellulaire aiguë. Son utilisation est déconseillée chez les personnes atteintes d'hépatite chronique, et la posologie ne doit pas dépasser 1 gramme trois fois par jour pour ces patients. L'utilisation du paracétamol doit également être adaptée chez les personnes alcooliques chroniques, les personnes en état de dénutrition ou en situation de jeûne prolongé, les personnes atteintes d'une hépatite C ou du sida pour lesquelles une baisse du taux de glutathion est parfois présente (Seirafi 2007).

b- Efficacité clinique et mécanisme d'action

Les études montrent une diminution de la douleur liée au SAD lors de la prise de paracétamol. Cependant, aucune amélioration fonctionnelle n'est mise en évidence avec cette molécule ; en effet, l'évolution du fonctionnement articulaire évaluée par l'index WOMAC n'est pas majorée suite à l'administration de paracétamol comparé à un placebo (Zhang 2004).

Le paracétamol présente des propriétés antalgiques et antipyrétiques bien connues depuis des années, mais il semble dépourvu d'activité anti-inflammatoire. Ainsi, bien qu'il soit souvent classé dans le groupe des AINS, il semble avoir un mécanisme d'action bien différent. Ce mécanisme n'est pas encore totalement élucidé mais des études récentes ont fait une avancée dans la compréhension de son fonctionnement.

Il est désormais démontré que le paracétamol agit principalement au niveau du système nerveux central. Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique. La cinétique d'évolution de la concentration du paracétamol au niveau du système nerveux central est comparable à celle de son effet antinociceptif.

Une étude tend à prouver l'implication de la protéine TRPA1 (*Transient receptor potential cation channel*) dans le contrôle de la douleur par le paracétamol. Les protéines TRPA1 sont des canaux ioniques présents au sein des membranes des nerfs sensitifs de la moelle épinière, ayant un rôle dans la transduction des signaux de stress et de douleur. Des métabolites du paracétamol se fixent sur ces protéines TRPA1, entraînant la modification des courants cationiques (sodiques et calciques) au sein de ces nerfs ; ceci diminue la transmission des signaux douloureux des nerfs sensitifs au niveau central (Andersson 2011).

Par ailleurs, il semblerait qu'à des doses supérieures aux doses thérapeutiques, le paracétamol puisse exercer un effet antiagrégant plaquettaire par action sur les COX-1 plaquettaires (Remy 2006).

c- Recommandations d'utilisation et effets secondaires

La dose recommandée est de 1 g, TID à QID, sans dépasser 4 gramme par jour afin d'éviter une éventuelle toxicité hépatique. Les administrations doivent être espacées de 6 heures minimum pour une personne adulte (Vidal).

Généralement, les évènements indésirables consécutifs à la prise de paracétamol sont mineurs et peu spécifiques (troubles digestifs non précis (diarrhées, nausées, flatulences, douleurs abdominales, constipations ...), céphalées, sensations vertigineuses, rash ...). Une bonne tolérance clinique et biologique sur le long terme (6 mois) a été mise en évidence pour des prises quotidiennes à la dose de 4 g/jour (Temple 2006).

D'autres études montrent une tolérance jugée bonne à excellente pour 82 % des patients sous paracétamol (Bertin 2004).

L'utilisation du paracétamol en première intention chez l'homme est recommandée de par son efficacité, son faible coût et le peu d'effets secondaires relatés. En cas d'absence de réponse adéquate ou en présence de douleurs sévères et/ou d'une inflammation, d'autres traitements doivent être envisagés.

Quelques exemples de préparations commerciales contenant du paracétamol :

- le Dafalgan® (comprimés, comprimés effervescents, poudre effervescente, gélules, suppositoires, Bristol-Myers Squibb),
 - le Doliprane® (comprimés, comprimés effervescents, poudre, solution buvable, gélules, suppositoires, Sanofi-aventis),
 - l'Effergal® (comprimés, comprimés effervescents, Bristol-Myers Squibb),
- ou encore le Perfalgan® (solution pour perfusion, Bristol-Myers Squibb).

2. Opiïdes

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a établi une classification des antalgiques par paliers, comme schématisé dans la figure 10. Chaque palier correspond à un niveau de douleur donné. Les antalgiques du premier palier sont des antalgiques non morphiniques (paracétamol, AINS ...) pour le traitement des douleurs légères à modérées. Les analgésiques du deuxième palier regroupent des opioïdes faibles (codéine et tramadol) utilisés seuls ou en association avec des antalgiques du palier I (paracétamol principalement) pour le traitement des douleurs modérées à sévères ou en cas d'échec du premier palier. Les analgésiques du troisième palier sont les plus puissants, ils regroupent les morphiniques forts (morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, buprénorphine, butorphanol, méthadone, tapentadol) pour le traitement des douleurs sévères d'emblée ou en cas d'échec des analgésiques du deuxième palier (Chevalier 2000).

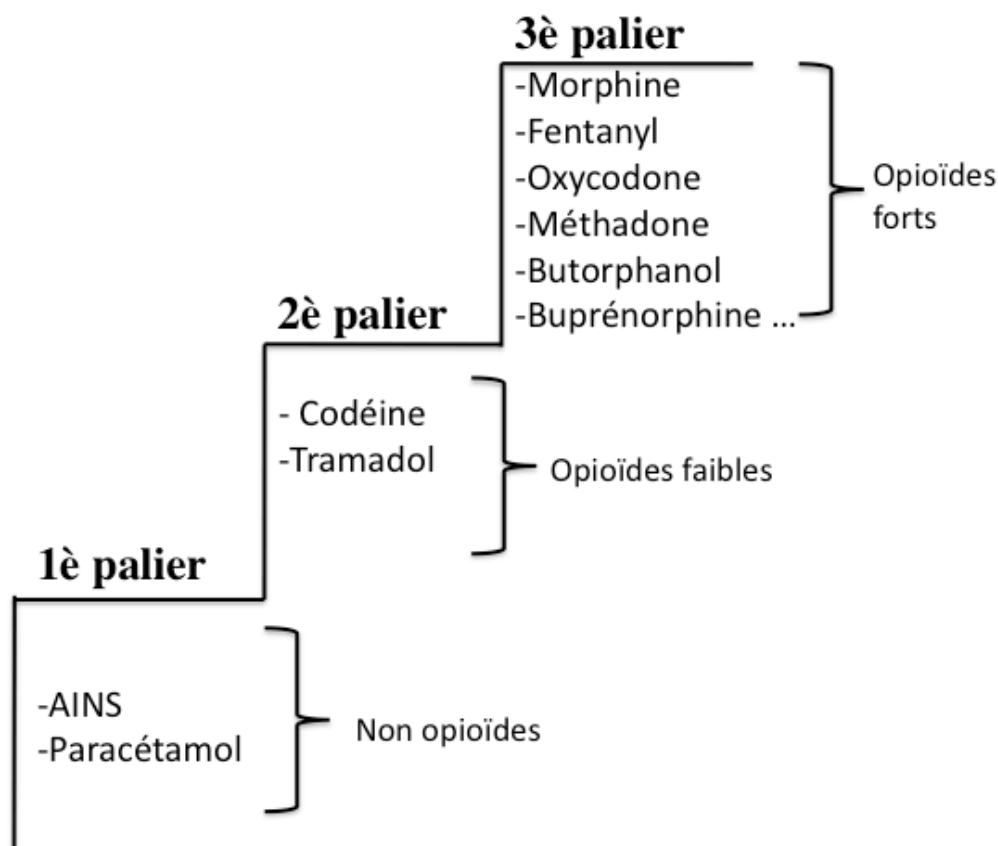


Figure 10: Classification des antalgiques selon les paliers de l'OMS

Les opioïdes sont les substances qui agissent de manière similaire à la morphine sur des récepteurs spécifiques, principalement les récepteurs μ , δ et κ (Portier 2008).

Dans le cadre du traitement du SAD, les analgésiques les plus utilisés sont le paracétamol et les AINS. Cependant ceux-ci peuvent s'avérer insuffisants dans le soulagement de la douleur voir inefficaces ou alors mal supportés par certains patients. Plusieurs associations de médecins, dont l'OARSI, l'EULAR et la société américaine de gestion de la douleur, conseillent l'utilisation des opioïdes dans le cadre de douleurs rebelles liées à une coxarthrose ou gonarthrose lorsque les autres agents pharmaceutiques ont été inefficaces ou qu'ils sont contre-indiqués (Henrotin 2009). Chez l'homme, ils sont considérés comme des molécules de choix dans le traitement de la douleur. Cependant, les opioïdes et principalement les opioïdes forts présentent un rapport bénéfice/risque faible de par le taux

élevé d'effets indésirables et le risque de dépendance ce qui explique qu'ils ne peuvent être considérés comme un traitement de première intention malgré leur fort potentiel analgésique (Vergne-Salle 2012).

La réponse aux opioïdes des chevaux est différente par rapport à l'homme, les doses analgésiques sont proches de celles qui induisent des effets secondaires notamment des phases d'excitation importantes. La distribution des récepteurs morphiniques dans le système nerveux central est différente d'une espèce à une autre, voire d'un individu à l'autre ce qui explique les différences de réponses observées : narcose chez l'homme par opposition à de l'excitation chez le cheval (Portier 2008). Ces effets secondaires ont été un frein à l'utilisation des opioïdes chez le cheval pendant longtemps. A l'heure actuelle, les connaissances sur les opioïdes permettent une utilisation moins risquée chez le cheval mais ils restent quand même peu utilisés dans la gestion de la douleur liée au SAD. Dans ce paragraphe, les opioïdes disponibles dans l'espèce équine sont présentés même s'ils sont rarement utilisés dans le cadre du SAD.

a- Analgésiques de palier II : opioïdes faibles : codéine et tramadol

La codéine et le tramadol sont des analgésiques du deuxième palier dans la classification. L'utilisation de la codéine et du tramadol, seuls ou en association avec du paracétamol, est recommandée en cas d'échec des antalgiques de niveau I ou en cas d'intolérance et de contre-indications à ces molécules chez l'homme. Leur utilisation ne se fait pas de façon courante chez le cheval ainsi seul l'utilisation chez l'homme est présentée dans ce paragraphe.

La codéine et le tramadol sont des analgésiques centraux. La codéine est un alcaloïde de l'opium, dérivé de la morphine par méthylation sur le groupe phénol, c'est un agoniste morphinique pur. Sa puissance analgésique est le dixième de la morphine.

Le tramadol est un agoniste morphinique pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Il possède également un effet monoaminergique central par des actions anti-noradrénergiques et anti-sérotoninergiques qui sont impliquées dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale.

i/ Propriétés pharmacocinétiques

α) Propriétés pharmacocinétiques du tramadol

Dans le cadre du SAD, la prise de tramadol et de codéine se fait majoritairement par voie orale. Après administration orale chez l'homme, le tramadol est absorbé à plus de 90%. La biodisponibilité est d'environ 70 % avec un effet de premier passage hépatique peu important d'au maximum 30 %. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 20 %. Le tramadol traverse la barrière hémato-encéphalique.

L'effet analgésique débute 15 minutes après la prise pour atteindre un maximum après 1 à 2 heures, pour les formes à libération immédiate. La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures. Le tramadol est métabolisé principalement par une N-déméthylation et une O-déméthylation suivi d'une conjugaison des produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-desméthyltramadol est actif sur le plan pharmacologique. La puissance de l'O-desméthyltramadol semble être supérieure à celle de la molécule mère d'un facteur deux à quatre. L'élimination du tramadol et de ses métabolites est quasiment complètement par voie urinaire (Vidal).

β) Propriétés pharmacocinétiques de la codéine

Après administration par voie orale, la codéine est rapidement absorbée par l'intestin mais sa biodisponibilité est limitée du fait d'un premier passage hépatique. La concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure et la demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures.

La codéine est métabolisée principalement par glucuroconjugaison, les réactions de déméthylations et d'oxydations sont secondaires au niveau du foie. Ainsi, 10% de la codéine est transformée en morphine active, le reste donnant des métabolites inactifs. Les métabolites sont éliminés par voie urinaire (Vidal).

Son efficacité est maximum en 1 à 2 heures et la durée d'action est de 4 à 6 heures.

ii/ Efficacité clinique et recommandations d'utilisation

L'efficacité des opioïdes de deuxième palier dans le cadre du SAD a été prouvée dans des études randomisées contre placebo où un effet antalgique nettement supérieur au placebo est mise en évidence sur une période allant jusqu'à trois mois. Une diminution de la douleur, une amélioration de la mobilité et des capacités fonctionnelles ainsi que du bien-être général sont observés suite à la prise de tramadol. Aucun effet sur les signes d'inflammation articulaire n'est observé (Steinmeyer 2006).

Le tramadol et la codéine peuvent-être utilisés en association avec d'autres substances notamment le paracétamol. En comparaison avec le paracétamol seul, l'association codéine-paracétamol permet d'augmenter la proportion de patients soulagés de la douleur arthrosique : 40% contre 20% avec le paracétamol seul. L'association tramadol-paracétamol est intéressante pour soulager la douleur arthrosique, en effet une étude a prouvé que l'ajout du tramadol-paracétamol à des patients insuffisamment soulagé par l'utilisation de coxib permet d'améliorer l'antalgie (Chevalier 2005).

Pour tous les opioïdes, la posologie initiale doit être faible. Elle est augmentée si le niveau d'analgésie atteint est insuffisant. La posologie initiale du tramadol est de 50 à 100mg deux fois par jour pouvant être augmentée jusqu'à 200 mg deux fois par jour. La dose initiale de la codéine est de 100 mg par jour pouvant être augmentée jusqu'à 300 mg par jour (Vidal).

La codéine et le tramadol sont commercialisés sous forme de comprimés à libération immédiate ou prolongée. Ces derniers permettent une prise biquotidienne des comprimés plutôt que tri à quadriquotidienne.

Depuis quelques années, des chercheurs s'intéressent à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du tramadol chez le cheval ce qui laisse envisager une prochaine utilisation du tramadol chez le cheval pour ces effets analgésiques, par voie intraveineuse ou par voie orale.

Des noms commerciaux de la codéine chez l'homme sont Dicodin® (dihydrocodéine, Mundipharma), Codolipran® (association avec du paracétamol, Sanofi-Aventis), Dafalgan Codéine® (association avec du paracétamol, Bristol-Myers Squibb) ...

Des noms commerciaux du tramadol chez l'homme sont Contramal® (Grünenthal), Topalgic® (Sanofi-Aventis France), Zumalgic® (Erempharma), Ixprim®, Zaldiar® (association avec le paracétamol, Grünenthal).

b- Analgésiques du troisième palier : Opiïdes forts

Dans le cadre du SAD, les opioïdes forts permettent d'obtenir une analgésie importante ainsi qu'une légère amélioration du fonctionnement articulaire (Avouac 2007). La diminution de la perception de la douleur passe par une élévation de son seuil ainsi que par une modulation du traitement de l'information douloureuse au sein du système limbique. Les opioïdes entraînent un soulagement de la douleur en agissant sur des récepteurs présent dans le système nerveux central et périphérique (Steinmeyer 2006).

Les opioïdes forts peuvent être proposés en remplacement des traitements analgésiques antérieurs ou en association. Une utilisation conjointe permet de renforcer l'efficacité analgésique tout en diminuant les effets secondaires des opioïdes.

De nombreuses voies d'administrations sont disponibles chez l'homme (*per os*, intramusculaire, intraveineuse, intrarectale, sous-cutanée ...). Dans le cadre de la gestion de la douleur du SAD, l'administration se fait principalement par voie orale ou sublinguale, sauf pour le fentanyl où des patchs transdermiques sont utilisés.

L'efficacité clinique des opioïdes forts dans le cadre du SAD est limitée à une diminution de la douleur et une amélioration du fonctionnement articulaire sans modification des signes inflammatoires articulaires. Les formes à libération prolongée sont les plus adaptées à la gestion de la douleur. Il est recommandé de débiter avec de faibles doses pour limiter les effets indésirables qui sont la principale cause d'arrêts prématurés du traitement. Ainsi, on commence le traitement avec une forme orale d'opioïdes forts à libération prolongée équivalente à 10 - 30 mg de morphine BID. Si l'analgésie obtenue n'est pas suffisante, les doses sont augmentées progressivement et prudemment jusqu'à l'obtention de la plus petite dose efficace, c'est ce que l'on appelle la titration.

La dose d'entretien n'est pas une dose fixe dans le temps, elle peut être réévaluée en fonction de l'évolution de la douleur et des effets indésirables. Lors de traitements de longues durées, les arrêts brutaux sont déconseillés pour éviter un syndrome de sevrage (Vergne-Salle 2012). Les rapports d'équianalgésie des différents opioïdes par rapport à la morphine sont regroupés dans le tableau XXV.

Tableau XXV: Equianalgésie des opioïdes chez l'homme

Nom de l'opioïde	Dose	Rapport d'équianalgésie
Morphine	10 mg	
Fentanyl	0,05 – 0,1 mg	100
Méthadone	0,5 - 1 mg	10 à 20
Hydromorphone	1,3 mg	7,5
Oxycodone	5 mg	2
Tramadol	100 mg	0,1
Nalbuphine	10 mg	1
Buprénorphine	0,3 mg	30
Butorphanol	1,4 mg	7

i/ Morphine par voie systémique

La morphine est un alcaloïde de l'opium. Elle est considérée comme le médicament analgésique de référence pour de nombreux types de douleur, cependant elle n'est pas l'opioïde le plus puissant. Son efficacité chez l'homme dans le cadre du SAD a été prouvée par comparaison avec un placebo. En effet, la morphine prise sous forme de comprimés à libération immédiate ou prolongée induit une analgésie supérieure à celle obtenue avec un placebo. Elle améliore également le sommeil des patients (Caldwell 2002).

Après administration par voie orale chez l'homme, l'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50% ce qui explique que la biodisponibilité des formes orales est inférieure de 50% à celle des formes sous cutanées et de 30% à celle des formes intraveineuses (Tab. XXVI).

Tableau XXVI: Equivalence des doses de morphine en fonction de la voie d'administration

Voie d'administration	Orale	Sous-cutanée	Intraveineuse
Dose	1mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg

Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques à raison de 30 %. Elle est métabolisée de façon importante en dérivés glucuronocconjugués qui subissent un cycle entéro-hépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine peut également subir une déméthylation qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine.

L'élimination des dérivés glucuronocconjugués se fait essentiellement par voie urinaire. L'élimination fécale est inférieure à 10 %. La demi-vie plasmatique de la morphine est variable de 2 à 6 heures (Vidal).

Chez le cheval, la demi-vie de la morphine après administration intraveineuse est de 1,47 heures avec un taux de fixation aux protéines d'environ 30% (Messenger 2011).

Chez l'homme, la posologie initiale par voie orale est de 10 mg toutes les 4 heures soit 60 mg par jour et de 0,3 mg/kg par jour soit 20 mg/jour par voie intraveineuse.

Les posologies de la morphine chez le cheval sont de 0,1 à 0,2 mg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire toutes les 2 à 6 heures avec un délai de dopage d'au moins une semaine (Portier 2008).

Des noms déposés de la morphine sont l'Actiskan® (Bristol Myers Squibb), Skenan® (Bristol Myers Squibb), Moscontin® (Mundipharma), Sevredol® (Mundipharma), Morphine Aguetant®, Morphine Lavoisier®, Morphine Renaudin®, Morphine Cooper®.

ii/ Morphine par voie intra-articulaire

L'administration de morphine directement au sein des articulations a un effet analgésique et possiblement un effet anti-inflammatoire lors de SAD. Il existe des récepteurs aux opioïdes au niveau des terminaisons nerveuses sensorielles périphériques. Ceux-ci sont probablement responsables des effets cliniques de la morphine. Chez le cheval, ces récepteurs ont été identifiés au niveau de la membrane synoviale (Stein 1999).

Lors d'administration intra-articulaire de morphine, la posologie administrée varie de 0,5 à 6 mg au sein d'un genou chez l'homme. L'administration intra-articulaire est dénuée des effets secondaires habituellement observés lors de prise de morphine par voie générale

(nausée, vomissement, vertiges, signes de dépendance et d'addiction, constipation chez l'homme) (Stein 1999).

Chez le cheval, l'injection de morphine (40 mg) au sein d'articulations présentant une synovite entraîne une analgésie lente à se mettre en place mais qui dure plus de 24 heures contre seulement 3 heures pour la ropivacaïne. L'effet analgésique observé est également plus fort que celui observé avec 40 mg de ropivacaïne (Clutton 2010).

Les effets observés lors de l'administration de morphine sont dus à :

- une augmentation du potassium et une diminution du calcium au sein des ganglions spinaux ce qui diminue l'excitabilité des nerfs et donc diminue la nociception périphérique terminale ainsi que la propagation des potentiels d'action au sein de ces nerfs,
- une inhibition du relargage de substances pro-inflammatoires (substance P) produites par la terminaison des nerfs sensitifs périphériques.
- une inhibition de l'expression des ICAM-A (molécules d'adhésion intercellulaire A) (Stein 1999).

D'autre part, la morphine a également démontré une action sur la prolifération et le fonctionnement des cellules immunitaires (chimiotaxisme, production de radicaux superoxydes, dégranulation des mastocytes) (Stein 1999).

L'effet analgésique local de la morphine est plus prononcé au sein des tissus inflammés que non inflammés.

Bien que possible, l'utilisation courante et répétée de la morphine en intra-articulaire est peu probable vu sa courte durée d'action.

iii/ Le fentanyl

Le fentanyl est un analgésique opioïde agoniste des récepteurs μ , il est dérivé de la phénylpipéridine. Il présente un effet analgésique rapide et de courte durée d'action mais très puissant, environ 100 fois plus puissant que la morphine. Son efficacité chez l'homme, dans le cadre du soulagement de la douleur arthrosique, est évaluée comme supérieure à celle d'un placebo (Langford 2006).

a) Propriétés pharmacologiques du fentanyl

Le fentanyl peut-être administré par voie orale, sublinguale ou injectable, cependant les formes injectables présentent une demi-vie effective très courte (10 min chez le cheval). Des formes à libération prolongée sont disponibles : des dispositifs transdermiques (patches) permettent une distribution constante du fentanyl pendant une période de 24 à 36 heures chez le cheval.

Dans une étude chez le cheval, l'application de deux patches de fentanyl de 100 $\mu\text{g/h}$ induit une augmentation de la concentration plasmatique en fentanyl au dessus de 2ng/mL au bout de 4 heures. La concentration reste supérieure à 2ng/mL pendant 48 heures puis diminue à une valeur comprise entre 1 et 2 ng/mL jusqu'à 54 heures (Clutton 2010).

β) Recommandations d'utilisation

Chez l'homme, la dose initiale par voie sublinguale est de 100µg. Elle peut-être augmentée jusqu'à 1600µg, quatre fois par jour maximum (Vidal).

La posologie du fentanyl recommandée chez le cheval est de 2 patchs de 100 µg/h à renouveler au bout de 24 à 36 heures. L'utilisation de ces patchs chez le cheval dans le cadre du SAD n'est pas documentée.

Les noms déposés du fentanyl chez l'homme pour les patchs transdermiques sont Durogesic® (Janssen-Cilag), Fentanyl Janssen®, Fentanyl Aguetant®, Fentanyl Dakota pharm®, Fentanyl Merk®, Fentanyl Panpharma®, Fentanyl Renaudin®,

Pour les comprimés sublinguaux, les noms déposés sont Abstral® (Prostrakan Pharma), Actiq® (Teva Santé), Breakyl® (Meda Pharma), Effentora® (Teva Santé),

iv/ L'oxycodone

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur. Son efficacité a été prouvée pour le traitement du SAD chez l'homme, à une posologie comprise entre 10mg et 40mg, deux fois par jour. Cependant le soulagement de la douleur arthrosique permis par l'oxycodone est jugé modeste (Spierings 2013).

Les noms déposés de l'oxycodone en médecine humaine sont l'Oxynorm® (Mundipharma), l'Oxycontin® (Mundipharma), l'Oxynormoro® (Mundipharma).

v/ L'hydromorphone

L'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ . Les effets pharmacologiques de l'hydromorphone et de la morphine ne diffèrent pas de façon notable avec une puissance analgésique de 7,5 fois celle de la morphine lors d'administration par voie orale (Vidal). La prise d'hydromorphone lors de SAD chez l'homme s'accompagne d'une diminution de la douleur, une diminution de la raideur articulaire et une amélioration du fonctionnement global (Rauck 2013).

Le nom déposé de l'hydromorphone est le Sophidone® (Mundipharma).

vi/ La nalbuphine

La nalbuphine est un analgésique central semi-synthétique de type agoniste/antagoniste morphinique de la famille des phénanthrènes. Son activité analgésique est équivalente à celle de la morphine. L'utilisation de la nalbuphine dans le cadre précis du soulagement de la douleur arthrosique n'a pas été étudiée.

La posologie du nalbuphine est comprise entre 10 et 20 mg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, pouvant être renouvelée toutes les 3 à 6 heures, selon les besoins, sans dépasser 160 mg par jour (Vidal).

Les noms déposés de la nalbuphine sont Nalbuphine Aguetant®, Nalbuphine Mylan®, Nalbuphine Renaudin®, Nalbuphine Serb®.

vii/ La méthadone

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés agoniste des récepteurs μ . Chez l'homme, il est utilisé en substitution aux opiacés lors de pharmacodépendance majeure. La méthadone a une demi-vie longue mais très variable allant de 15 à 60 heures voir même 120 heures selon certaines études ce qui peut poser des problèmes lors de la période de titration avec notamment des risques d'overdose. Pour ces raisons, la posologie initiale de la méthadone chez l'homme est basse, de 30 à 40 mg par jour, et l'augmentation doit se faire très progressivement semaine par semaine jusqu'à maximum 100mg par jour.

La posologie de la méthadone chez le cheval est comprise entre 0,05 et 0,1mg/kg (Clutton 2010) à renouveler tous les 4 à 6 heures, par voie intraveineuse ou intramusculaire.

ix/ Le tapentadol

Le tapentadol est un agoniste des récepteurs opioïdes μ et un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. Son utilisation chez l'homme a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis mais il n'est pas encore disponible en France. Son utilisation à une dose comprise entre 50 et 75mg a été étudiée dans le cadre du SAD avec une efficacité jugée supérieure à celle d'un placebo et non inférieure à celle de l'oxycodone (10mg) pour le soulagement des douleurs articulaires.

La posologie du tapentadol est comprise entre 50 et 100 mg toutes les 4 à 6 heures avec un maximum de 600 mg par jour (Vergne-Salle 2012).
Le nom déposé du tapentadol est Nucynta® (Janssen).

ix/ La buprénorphine

La buprénorphine est un dérivé N-cyclopropylméthyl de l'oripavine. C'est un μ agoniste et κ antagoniste morphinique. Chez l'homme, il est utilisé en traitement de substitution des opioïdes car il présente une moins forte probabilité de dépendance que les autres dérivés morphiniques. Son action est moins puissante que la morphine mais plus longue (Messenger 2011). Il s'utilise chez l'homme et chez le cheval.

Lors d'administration de buprénorphine par voie orale chez l'homme, un important effet de premier passage hépatique est observé avec une N-désalkylation et une glucuroconjugaison ce qui rend inappropriée l'utilisation de cette voie d'administration. A contrario, l'administration sublinguale de buprénorphine est suivie d'un pic plasmatique 2 à 3 heures après avec une biodisponibilité de l'ordre de 75%. La demi-vie est de 2 à 5 heures (Vidal). Chez le cheval, la buprénorphine présente une demi-vie d'environ 6 heures après administration intraveineuse (Messenger 2011).

La buprénorphine est également disponible sous forme de patchs. Ces patchs permettent de délivrer une dose constante de buprénorphine sur une période de 7 jours. La mise en place d'un patch sur des personnes atteintes de gonarthrose ou de coxarthrose entraîne une diminution de la douleur globale et une diminution de la douleur nocturne. Les patchs de buprénorphine de faible dosage associés à une prise de paracétamol sont jugés aussi efficace pour soulager la douleur arthrosique que la prise de paracétamol et codéine à faible ou moyenne dose (Conaghan 2011).

Chez l'homme, la posologie initiale de buprénorphine est de 0,8 mg en une prise, pouvant être augmentée jusqu'à 16mg/jour maximum. La dose d'entretien moyenne est de 8 mg par jour (Vidal).

Chez le cheval, la buprénorphine s'administre par voie intraveineuse ou intramusculaire à la dose de 5 à 10 µg/kg IV avec une action d'une durée de 6 à 8 heures (Portier 2008).

Les noms déposés de la buprénorphine chez l'homme sont le Temgésic® (RB Pharmaceuticals France) et le Subutex® (Schering Plough), sous forme de comprimés sublinguaux. Il n'existe pas de spécialité vétérinaire équine contenant de la buprénorphine commercialisée en France.

x- Le butorphanol

Le butorphanol est un opioïde κ agoniste et μ antagoniste. Il est l'opioïde le plus utilisé chez le cheval pour diminuer la douleur et pour potentialiser l'effet sédatif des α 2-agonistes. C'est également le seul opioïde à avoir une AMM chez le cheval en France. Sa durée d'action est courte, entre 2 et 4 heures chez le cheval. Il est administré par voie intraveineuse à la dose de 0,1 mg/kg toutes les 3 à 4 heures (Portier 2008). Sa demi-vie après administration est de 0,74 heures (Messenger 2011). Son utilisation dans le cadre de l'arthrose n'est documentée ni chez le cheval ni chez l'homme.

Les noms déposés du butorphanol chez le cheval sont le Torbugesic® (Zoetis), Alvegesic®(Dechra), Butador (Boehringer Ingelheim), Dolorex (MSD Sante animale), Torphasol® (Axience SAS).

xi- Effets secondaires des opioïdes

Les opioïdes présentent des effets indésirables en nombre important quelque soit l'opioïde.

Chez l'homme, la plupart des effets sont sujets à l'accoutumance et rétrocedent en quelques jours, à l'exception de la constipation. La réponse ainsi que la tolérance aux opioïdes est variable d'un individu à l'autre et d'une molécule à une autre, ainsi des effets secondaires importants avec un opioïde ne présage pas une intolérance à tous les opioïdes. Les effets secondaires sont dose-dépendants, il est donc important d'ajuster au mieux la posologie et de commencer par une faible dose puis d'augmenter si besoin (Bannwarth 2000). Ces effets secondaires sont un des principaux motifs d'arrêt thérapeutique avec un taux estimé d'arrêt de un sur cinq (Avouac 2007).

Chez l'homme, les effets secondaires sont principalement :

- digestifs : nausées (30%), vomissements (13%), constipations (23%) ...
- neurologiques : somnolences (18%), vertiges (20%) ... (Avouac 2007).

La constipation étant quasi constante, une prévention systématique peut-être envisagée dès l'instauration d'un traitement avec des mesures diététiques et des laxatifs.

Le risque de dépendance est également un frein à l'utilisation des opioïdes. Une diminution progressive des doses thérapeutiques avant arrêt du traitement (sevrage) est recommandée.

Des dépressions respiratoires sont possibles notamment lors de surdosage.

Le tramadol présente moins d'effets secondaires par rapport aux autres opioïdes, en effet les effets sur le tractus gastro-intestinal sont faibles aux doses thérapeutiques, les effets déprimeurs respiratoires sont moindres que ceux de la morphine. Le risque de dépendance est également réduit (Vidal).

Pour les formes d'opioïdes administrés par voie transdermique (patches), des réactions locales sont possibles avec notamment des érythèmes et du prurit (Conaghan 2011).

Chez le cheval, les principaux effets secondaires liés à l'utilisation d'opioïdes sont également d'ordre digestif (iléus, constipation, coliques ...) et neurologique (augmentation de l'activité locomotrice, agitation, désorientation voir ataxie ...). L'utilisation répétée d'opioïdes peut s'accompagner d'une rétention urinaire (Muir 2010).

3. Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux sont des substances responsables de la disparition de la sensibilité, voire de la proprioception. Leur action passe par la stabilisation des membranes plasmiques. En effet, ils bloquent les canaux sodiques membranaires ce qui empêche toute dépolarisation des cellules nerveuses et stoppe ainsi la propagation de l'influx nerveux. Ils sont donc responsables d'une suppression de la douleur. Les membranes synoviales font parties des tissus sensibles aux anesthésiques locaux (Portier 2008). Les nerfs de petits calibres sont les plus facilement bloqués car leur périnèvre est plus fin. Le blocage de l'influx nerveux par les anesthésiques locaux est donc efficace sur les fibres B en premier (fibres pré-ganglionnaires du système nerveux autonome), puis les fibres C (fibres de la douleur), puis les fibres A δ (fibres de la douleur), puis les fibres A α (fibres de la motricité).

En milieu sportif professionnel, aussi bien chez l'homme que chez le cheval, tous les moyens d'amélioration rapide des douleurs tendino-articulaires sont recherchés. Ainsi, les injections d'anesthésiques par voie intra-articulaire sont utilisées dans le but d'éviter les contre-performances liées à une lésion douloureuse ou dans le but de permettre la participation à une compétition malgré une atteinte douloureuse ostéo-articulaire comme le syndrome articulaire dégénératif (Legré 2007). Les anesthésiques locaux injectés au sein d'une articulation permettent de supprimer la douleur articulaire sur une courte période. Une autre utilisation possible des anesthésiques locaux en intra-articulaire est lors de douleur chronique importante réfractaire aux autres traitements du syndrome articulaire dégénératif. Dans ce cadre, les anesthésiques pourraient être utilisés en compléments d'autres traitements comme les infiltrations de corticoïdes de longue durée d'action. Cependant ces analgésies multimodales, dans le cadre du syndrome articulaire dégénératif, méritent des investigations complémentaires pour prouver leur efficacité (Borges 2012).

a- Les différents anesthésiques locaux

Plusieurs anesthésiques sont utilisables par voie intra-articulaire: la lidocaïne, la rovipacaïne, la mépivacaïne, la bupivacaïne. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau XXVII. La lidocaïne a la plus courte durée d'action tandis que la bupivacaïne et la rovipacaïne ont la plus longue durée d'action. Seule la lidocaïne possède une autorisation de mise sur le marché chez le cheval en France. La bupivacaïne est sur la liste des médicaments de la réserve hospitalière, elle est donc accessible aux vétérinaires dans certaines conditions (Portier 2008).

Tableau XXVII: Principaux anesthésiques locaux injectables en intra-articulaire (Legré 2007, Driessen 2007, Vidal)

Molécules	Noms de spécialités	AMM vétérinaire	Délai d'action	Durée d'action
Lidocaïne	Xylocaïne® (H) Lurocaïne® (V) 1 et 2 %	oui	Rapide (1 à 4 minutes)	Moyen (1 heure)
Bupivacaïne	Chirocaïne® (H) 0,25 % et 0,5%	non (mais réserve hospitalière)	Moyen (10 à 20 minutes)	Longue (3 à 6 heures)
Mépipivacaïne	Carbocaïne® (H) 1% et 2%	non	Rapide (2 à 3 minutes)	Moyenne (1 à 3 heures)
Ropivacaïne	Naropeine® (H) 2% et 5%	non	Rapide	Longue (3 à 6 heures)

(Légende : H= humaine, V= vétérinaire)

b- Efficacité clinique des anesthésiques locaux

Chez l'homme, l'administration intra-articulaire de bupivacaïne (0,25%, 5mL) entraîne une diminution significative de la douleur articulaire liée à la gonarthrose par comparaison avec l'administration d'un placebo. L'évaluation de la douleur est réalisée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (Creamer 1996).

L'efficacité de l'injection intra-articulaire de la bupivacaïne (0,25%, 25mg) est jugée équivalente à celle de la morphine (1 mg) et de l'acide hyaluronique dans le soulagement de la douleur liée à l'ostéoarthrose du genou sur une période de sept jours (Borges 2012, Gazi 2008).

Dans le cadre de la gonarthrose, l'administration répétée de lidocaïne (0,5%, 7mL, trois injections à une semaine d'intervalle) entraîne une diminution de la douleur articulaire et améliore le fonctionnement articulaire. L'amélioration articulaire observée n'est pas augmentée suite à la répétition des injections. Au bout de trois mois, le fonctionnement articulaire est identique à celui observé avant le début de l'étude (Eker 2008). Une deuxième étude réalisée par la même équipe a comparé l'efficacité de la lidocaïne 0,5% (7 mL) en intra-articulaire à l'administration d'une solution saline sur deux groupes de 26 patients atteints de gonarthrose. L'administration est répétée trois fois à une semaine d'intervalle. A l'issue de l'étude, une diminution de la douleur significativement plus importante est mesurée pour les personnes ayant reçues de la lidocaïne. De plus, le fonctionnement articulaire est amélioré à partir de la deuxième injection de lidocaïne pendant trois mois. L'amélioration est significativement supérieure dans le groupe ayant reçu de la lidocaïne par rapport au groupe placebo (Eker 2011). Ces deux études indiquent un intérêt potentiel de la lidocaïne dans la gestion de la douleur chronique liée au syndrome articulaire dégénératif.

c- Utilisation en compétition des anesthésiques locaux : législation antidopage

Selon le code mondial antidopage, rédigé par l'agence mondiale antidopage, l'utilisation de substances susceptibles d'améliorer les performances du sportif, de présenter un risque pour sa santé, ou contraires à l'esprit sportif est interdite chez les sportifs. Parmi les substances interdites, figurent les glucocorticoïdes, par voie systémique ou locale par contre les corticoïdes en topique sont autorisés, tout comme les anesthésiques locaux et l'acide hyaluronique. Malgré le fait que les anesthésiques locaux ne se soient pas interdits par la réglementation antidopage (à l'exception de la cocaïne) et qu'ils soient jugés inoffensifs par la plupart des médecins et des sportifs, une aggravation des lésions dégénératives est à redouter lors de compétition ou d'effort intense précédé d'une anesthésie locale vu que le signal d'alerte douloureux est provisoirement supprimé par l'anesthésique (Legre 2007).

La législation concernant le cheval est différente, en effet, la FEI a classé la lidocaïne, la mépivacaïne et la bupivacaïne dans la liste des substances contrôlées ce qui implique qu'un cheval a interdiction de concourir lorsqu'il a reçu ces substances. La liste des substances pharmacologiques autorisées et interdites est visible sur le site internet de la FEI à l'adresse suivante : <http://prohibitedsubstancesdatabase.feicleansport.org>. Les produits appartenant à la liste des substances contrôlées sont reconnus par la fédération équestre internationale comme pouvant être utilisés à des fins thérapeutiques chez le cheval mais hors compétition. Le temps de détection indiqué est de 48 heures lors d'administration sous cutanée de mépivacaïne pour une dose allant jusqu'à 160 mg et de lidocaïne pour une dose allant jusqu'à 300 mg. La réglementation concernant la ropivacaïne est différente, en effet cette substance appartient à la liste des substances interdites, il n'est pas possible de faire concourir un cheval ayant reçu cette substance et elle n'appartient pas aux substances reconnues comme thérapeutiques chez le cheval. Pour les chevaux de course, la réglementation de la fédération nationale des courses françaises est beaucoup plus stricte, en effet elle stipule qu'il est interdit d'administrer ou de faire administrer à un cheval le jour de la course et en vue de la course, un stimulant quelconque. Ainsi, toute substance ou procédé susceptible de modifier un quelconque paramètre physiologique de ce cheval est interdit, dont les anesthésiques locaux.

d- Effets secondaires des anesthésiques locaux

Les effets secondaires sont très rares, en dehors des cas de surdosages et d'injections intravasculaires accidentelles. Ces dernières sont prévenues par une aspiration soigneuse avant injection. Il n'y a quasiment pas d'effets indésirables locaux et les effets systémiques sont rares. Les accidents allergiques sont exceptionnels, en dehors des formes adrénalinées qui contiennent des sulfites (Legre 2007). En administration systémique, les anesthésiques locaux peuvent engendrer une dépression modérée du système nerveux central et ont des effets anti-arythmiques, de lutte contre les chocs et de stimulation du système gastro-intestinal (Muir 2010).

La bupivacaïne 0,5% est suspectée de chondrotoxicité par une étude *in vitro* sur des chondrocytes issus d'articulations bovines. Cette toxicité est diminuée lorsque la surface cartilagineuse est intacte (Legre 2007). L'exposition de chondrocytes humaines à de la bupivacaïne 0,5% pendant trente minutes conduit à la mort de 95% des cellules. Cependant, l'exposition des chondrocytes humains à la bupivacaïne 0,125% n'influence par leur viabilité *in vitro*, par comparaison avec une solution saline. Chez le cheval, l'utilisation de bupivacaïne 0,5% *in vivo* ne s'accompagne pas de signes de destruction cartilagineuse (Piat 2012).

C/ Traitements modifiant l'évolution du syndrome articulaire dégénératif : DMOAD

Les substances modifiant l'évolution du SAD, abrégées DMOAD, sont des traitements capables de prévenir le développement du syndrome articulaire dégénératif et/ou de retarder, inverser ou stabiliser la progression du SAD déjà installé et ce en altérant les processus pathologiques sous-jacents (Li 2012). Par oppositions aux médicaments présentés dans les paragraphes précédents, ils n'ont pas comme unique but de soulager la douleur et l'inflammation. Ils nécessitent souvent un certain temps avant que leurs effets se fassent sentir. Ils se présentent sous différentes formes : médicaments systémiques, traitements locaux et compléments alimentaires.

1. Les bisphosphonates : le tiludronate

Les bisphosphonates sont des analogues des pyrophosphates inorganiques, substances naturellement présentes au sein de l'organisme dans le sérum et l'urine (Lepage et François 1988). Toutes les molécules de cette famille comportent deux groupements phosphates liés par un atome de carbone dans leur chaîne principale. Ils sont divisés en deux catégories selon la présence ou non d'un groupement azoté dans leur chaîne latérale (Russell 2011).

Les bisphosphonates présentant un groupement azoté dans leur chaîne latérale sont nommés amino-bisphosphonates. Dans cette catégorie, on trouve le pamidronate, l'alendronate, l'ibandronate, le risédronate et le zolédronate. Dans le groupe des non-amino-bisphosphonates, on peut citer le tiludronate, le clodronate et l'etidronate. Les amino-bisphosphonates sont plus puissants que les non-amino-bisphosphonates (Delguste 2007b, Russell 2011).

Les bisphosphonates sont utilisés pour le traitement de différentes maladies métaboliques de l'os. Ce sont des inhibiteurs puissants de la résorption et du remodelage osseux et dans une moindre mesure de la minéralisation osseuse. Ils présentent une grande sélectivité pour leur organe cible : l'os. De par ces propriétés, les bisphosphonates entrent dans le groupe des DMOAD.

Le tiludronate (ou acide tiludronique) est le seul bisphosphonate disponible sur le marché des médicaments français pour une utilisation chez les chevaux (Varela 2002, Delguste 2007b). Il présente une indication thérapeutique dans le cadre du SAD uniquement dans cette espèce où il est commercialisé sous le nom de Tildren® (Ceva Santé Animale). Le tiludronate est donc le bisphosphonate le plus détaillé dans cette partie.

a- Mode d'action des bisphosphonates

i/ Interaction des bisphosphonates avec la matrice extracellulaire osseuse

Pour rappel, lors du processus de résorption osseuse, le milieu entourant les ostéoclastes est acidifié par les pompes à protons membranaires. Ce pH acide entraîne une dissolution des minéraux d'hydroxyapatite contenus dans le tissu osseux, tandis que des enzymes protéolytiques digèrent la matrice extracellulaire osseuse.

Les bisphosphonates présentent une forte affinité pour le calcium, ainsi après administration systémique, ils sont absorbés à la surface osseuse par liaison avec le calcium de la phase minérale osseuse, principalement dans les zones de résorption osseuse où le calcium est bien exposé (Delguste 2007b). Cette liaison avec les minéraux empêche leur croissance et leur dissolution. Ainsi, les bisphosphonates bloquent la minéralisation et la déminéralisation de l'os ce qui entraîne un ralentissement du remodelage osseux (Russell

2011). Les bisphosphonates sont séquestrés au sein de la phase minérale osseuse nouvellement formée et sont ainsi stockés (Delguste 2007b).

Chez l'homme, la moitié de la dose de tiludronate administrée est retenue au niveau osseux (Delguste 2007b).

ii/ Action des bisphosphonates sur les ostéoclastes

L'action des bisphosphonates se fait principalement sur les ostéoclastes matures.

Lors de la résorption osseuse, les bisphosphonates présents au sein de la phase minérale osseuse sont libérés sous l'effet de la diminution du pH de la matrice extracellulaire. Ce phénomène expose les ostéoclastes à de fortes concentrations en bisphosphonates libres (Delguste 2007b).

Les bisphosphonates sont internalisés par endocytose au sein des ostéoclastes. Il s'en suit une perturbation de leur métabolisme et une désorganisation de leur cytosquelette responsable d'une modification morphologique des ostéoclastes. Ces modifications peuvent aller jusqu'à leur apoptose. Les mécanismes menant aux perturbations du métabolisme des ostéoclastes sont différents pour les amino-bisphosphonates et pour les non-amino-bisphosphonates.

Au sein des ostéoclastes, les non-amino-bisphosphonates sont incorporés au sein des molécules d'adénosine triphosphate (ATP) créant ainsi un métabolite analogue de l'ATP mais non hydrolysable appelé ATP cytotoxique. Cet ATP cytotoxique est incorporé dans des différentes molécules ce qui est à l'origine de nucléotides non hydrolysables. Il est probable que l'accumulation de ces molécules non hydrolysables au sein des ostéoclastes inhibe leur fonctionnement et conduise à leur apoptose (Kamm 2008).

De plus, les non-amino-bisphosphonates auraient également le potentiel d'inhiber les pompes à protons ATP-dépendantes situées sur la membrane plasmique des ostéoclastes. Cette inhibition empêcherait l'acidification de la chambre de résorption, étape nécessaire au processus de résorption osseux (Kamm 2008).

Enfin, il a été prouvé *in vitro* que le tiludronate inhibe l'activité de la tyrosine phosphatase ostéoclastique impliquée dans la régulation de l'organisation du cytosquelette. Ceci aboutit à une désorganisation du cytosquelette et à une inhibition de la résorption osseuse (Delguste 2007b).

Les amino-bisphosphonates agissent au sein de la cellule en inhibant une enzyme de la voie de synthèse du mévalonate : la farnésyl-pyrophosphate synthétase. Cette voie de synthèse est importante pour la production de guanosines triphosphates, protéines signales qui régulent des processus cellulaires importants dans le fonctionnement des ostéoclastes (morphologie cellulaire, organisation du cytosquelette, hérissément des membranes cellulaires, mouvements des vésicules et apoptose). Ainsi les amino-bisphosphonates interrompent la régulation cellulaire ce qui inactive les ostéoclastes ainsi que des macrophages voire provoque leur apoptose (Kamm 2008 et Russell 2011).

iii/ Autres propriétés des bisphosphonates

Les non-amino-bisphosphonates présentent des propriétés anti-inflammatoires en diminuant la libération par les macrophages activés de l'oxyde nitrique et de cytokines pro-inflammatoires. Ils inhibent également la synthèse d'enzymes dégradant le cartilage (notamment les MMP-1 et MMP-3) par les chondrocytes et les synoviocytes (Gough 2010).

In vitro, il a été mis en évidence que les bisphosphonates sont capables d'inhiber la formation des ostéoclastes grâce à la production d'un facteur anti-ostéoblastique par les ostéoblastes. Ils semblent également capables de prévenir l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes (Russell 2011).

Enfin, des propriétés chondroprotectrices ont été mises en évidence avec une diminution de l'invasion vasculaire de la zone calcifiée du cartilage et avec une inhibition du remodelage de l'os sous chondral et de la genèse des ostéophytes (Castadena 2012).

Pour résumer, les bisphosphonates présentent une forte activité anti-ostéoclastique qui est responsable dans un deuxième temps d'une diminution du remaniement osseux général.

b- Pharmacocinétique des bisphosphonates

i/ Pharmacocinétique générale des bisphosphonates

Les bisphosphonates présentent une grande affinité pour les tissus calcifiés, notamment pour la phase minérale osseuse. Après administration, ils se lient rapidement aux cristaux d'hydroxyapatite présents à la surface de l'os, responsable d'une clairance plasmatique rapide des bisphosphonates ainsi que leur accumulation au sein des os (Delguste 2007b). Ils se fixent de façon plus importante sur l'os trabéculaire que sur l'os cortical (Delguste 2007b).

La biodisponibilité des bisphosphonates après administration par voie orale est faible, inférieure à 10% ce qui explique l'administration préférentielle des bisphosphonates par voie systémique.

Ils ne subissent pas de biotransformations et sont éliminés majoritairement par voie urinaire, aussi bien par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire (Russell 2011).

ii/ Pharmacocinétique du tiludronate

α) Chez le cheval

Après administration intraveineuse chez le cheval à la dose de 0,1 mg/kg, une décroissance rapide des concentrations plasmatiques en sel sodique de tiludronate est notée. La demi-vie plasmatique annoncée de la formulation commerciale du tiludronate est de 4,5 heures cependant on a vu que les bisphosphonates sont stockés dans le tissu osseux. Ainsi la demi-vie estimée est de 51 heures, compromis entre la demi-vie plasmatique apparente lors des phases initiales de distribution et d'élimination et la probable véritable demi-vie d'élimination terminale suite au relargage progressif du compartiment osseux (Delguste 2007b).

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est important, environ 85%.

La distribution est rapide et importante dans le tissu osseux mais faible dans tous les autres tissus. La persistance osseuse est longue : en effet de fortes concentrations de tiludronate ont été mesurées au sein de biopsies du tuber coxae chez un hongre sain, sept mois après le traitement (Delguste 2007b).

Le tiludronate ne subit pas de biotransformation. L'élimination est majoritairement urinaire sous forme inchangée, 25 à 50% de la dose est éliminée dans les urines en 96 heures.

Il n'y a pas d'accumulation plasmatique de tiludronate lors d'administrations répétées. A l'issue d'une injection par jour pendant 10 jours, la quantité fixée représente 30 à 50 % de la dose totale administrée (RCP Tildren).

β) Chez l'homme

Après administration par voie orale, la biodisponibilité du tiludronate est faible, 6% en moyenne. Celle-ci est diminuée lors d'administration pendant ou après un repas. Elle chute très fortement en présence de calcium (Vidal). La fixation aux protéines plasmatiques est importante, environ 91 %.

La moitié de la dose absorbée est retenue au niveau osseux, principalement au sein des sites où les minéraux sont bien exposés (os trabéculaire et sites en résorption) (Delguste 2007b).

Il ne subit pas de biotransformation et est éliminé sous forme inchangée par voie urinaire (Vidal).

c- Efficacité clinique des bisphosphonates

i/ Chez le cheval

L'administration intraveineuse de tiludronate à la posologie de 1 mg/kg entraîne une réduction significative du taux sanguin de CTX-1 dans les 24 heures suivant l'administration. Le CTX-1 (*Carboxyl-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*) est un marqueur sanguin de la résorption osseuse chez le cheval. Sa diminution est le reflet de l'inhibition de la résorption osseuse par le tiludronate (Varela 2002).

La mesure de deux marqueurs de la formation osseuse (l'ostéocalcine et l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline ALP) ne montre pas de variation significative à court terme lors de l'administration de tiludronate intraveineuse 1 mg/kg (Varela 2002). Ces éléments sont en faveur de la forte activité anti-ostéoclastique directe du tiludronate et plus largement des bisphosphonates, cette première phase est suivie d'une diminution du remaniement osseux général.

Une autre étude expérimentale (Delguste 2007a), avec des chevaux ayant un membre immobilisé par un plâtre pendant huit semaines, s'intéresse à l'effet de deux administrations intraveineuses de tiludronate à 1 mg/kg sur l'ostéopénie induite par l'immobilisation. Les administrations de tiludronate sont réalisées en début d'immobilisation puis 4 semaines après. A la fin des huit semaines, les chevaux sont remis à l'entraînement pendant huit semaines.

Cette étude montre que l'administration de tiludronate entraîne une diminution significative du marqueur sanguin CTX-1 durant la quasi totalité de l'étude. Les chevaux ayant reçu un placebo présentent un taux de CTX-1 supérieur au niveau basal durant toute la durée de l'étude. Aucun effet du tiludronate sur l'isoenzyme osseuse ALP n'a été mesuré ce qui suggère l'absence d'effets délétères du tiludronate sur la formation osseuse.

L'administration de tiludronate a également permis de diminuer la chute de la densité minérale osseuse du métacarpien III du membre plâtre habituellement observée suite à une immobilisation longue (Delguste 2007a).

Ces études confirment les capacités du tiludronate à inhiber la résorption osseuse et à prévenir l'ostéopénie d'immobilisation. Ces propriétés sont intéressantes et recherchées dans le traitement des pathologies locomotrices impliquant des lésions ostéolytiques comme le SAD, certaines formes du syndrome podotrochléaire mais aussi les fractures de fatigue, les lésions kystiques et l'ostéoporose induite par l'immobilisation chez le cheval.

Une étude avec du palmidronate, également nommé 3-amino-1-hydroxypropylidène-1,1-bisphosphonate, a montré les capacités d'inhibition de la minéralisation osseuse de ce bisphosphonate dans un modèle expérimental d'ossification induite par soulèvement chirurgical du périoste chez le poney. Le soulèvement de périoste entraîne la formation d'une exostose. Lors de cette étude, la prolifération de l'exostose est inhibée par une injection intraveineuse de 0,2 à 0,8 mg/kg/jour de sel sodique de palmidronate (Lepage et François 1988).

L'efficacité du tiludronate dans le traitement du SAD chez le cheval a été mise en évidence lors de dorsalgies associées à des lésions d'ostéoarthrose des processus articulaires des vertèbres thoraco-lombaires. Une amélioration de la souplesse dorsale au bout de 60 jours a été observée suite à l'administration intraveineuse lente de tiludronate à la dose de 1mg/kg. Cette amélioration est toujours visible 120 jours après le traitement. Cependant, aucune modification n'a été observée sur les radiographies dorsales et à la scintigraphie (Coudry 2007).

Dans le cadre de l'éparvin, il a été montré que le tiludronate régule le remodelage osseux ce qui soulagerait la douleur associée à la lyse osseuse anormale (Gough 2010).

ii/ Chez l'homme

Une étude réalisée sur une période d'un an avec du risédronate (15 mg/jour) chez des patients présentant une perte de cartilage marquée montre un effet bénéfique du traitement sur la douleur et sur l'index WOMAC. De plus, une diminution des marqueurs de la résorption osseuse et cartilagineuse (C-télopeptide du collagène de type 2) est mesurée (Castadena 2012).

Une autre étude montre que l'administration de risédronate 15 mg/jour ou 50 mg/semaine pendant deux ans permet de maintenir la structure trabéculaire de l'os spongieux sous articulaire lors de SAD. A la posologie de 50mg par semaine, le risédronate augmente également le réseau trabéculaire vertical préservant l'intégrité structurale de l'os sous chondral chez les patients présentant des pertes de cartilage marquées (Castadena 2012).

Chez l'homme, les bisphosphonates sont utilisés pour le traitement de nombreuses pathologies comme l'ostéoporose post-ménopausique, la maladie de Paget, les tumeurs osseuses et le myélome multiple (Delguste 2007b) mais ils ne sont pas couramment utilisés dans le cadre du SAD.

d- Voies d'administration et effets indésirables du tiludronate

i/ Chez le cheval

L'administration du tiludronate peut être réalisée par voie intraveineuse lente (10 mL en 20 à 30 secondes) à la dose de 0,1mg/kg par jour pendant 10 jours.

L'administration du tiludronate peut également être réalisée sous forme d'une seule perfusion intraveineuse lente (20 à 30 minutes) à la dose de 1 mg/kg. Ces deux types d'administration donnent lieu à des expositions plasmatiques similaires (Delguste 2007b).

L'administration du tiludronate en une seule injection à posologie élevée est plus facile à réaliser sur le terrain pour les vétérinaires par rapport à des injections intraveineuses quotidiennes pendant plusieurs jours (Varela 2002).

Le tiludronate peut également être utilisé en injection locorégionale sous garrot. Cette technique permet d'obtenir des concentrations en tiludronate plus élevée dans une zone de l'organisme dans le but d'avoir une inhibition de la résorption osseuse plus importante. Cette voie d'administration permettrait également d'obtenir un effet analgésique, cependant le mécanisme exact n'est encore bien expliqué (Delguste 2007b).

Le tiludronate est bien toléré quelque soit la forme d'administration. Les principaux effets indésirables rapportés sont des signes de coliques qui disparaissent en quelques minutes dans la plupart des cas (Varela 2002). Cet effet indésirable est observé chez moins de 5 % des chevaux lors d'injections à 0,1 mg/kg et chez 10 à 40% des chevaux lors de perfusion à 1 mg/kg (Delguste 2007b).

Une augmentation de la fréquence cardiaque transitoire et une baisse du calcium total sanguin (mais pas du calcium ionisé), modérée et transitoire également, ont été mises en évidence suite à la perfusion intraveineuse de tiludronate à 1 mg/kg (Varela 2002). L'hypocalcémie observée peut être expliquée par l'effet inhibiteur du tiludronate sur la résorption osseuse ce qui bloque temporairement la libération de calcium par le tissu osseux. En effet, il a été prouvé *in vitro* que l'addition de tiludronate aux cultures de tissu osseux inhibe la libération de calcium (Varela 2002).

Une autre hypothèse pour expliquer l'hypocalcémie transitoire est la formation d'agrégats entre les bisphosphonates et les ions divalents sanguins (dont le calcium) (Varela 2002).

Des trémulations musculaires et une sudation peuvent également être observées. Elles pourraient être corrélées à l'effet hypocalcémiant du tiludronate.

Enfin, des anomalies de la plaque de croissance et un ralentissement de la croissance osseuse sont présumés lors de l'utilisation des bisphosphonates chez les chevaux en croissance (Delguste 2007b).

L'utilisation des bisphosphonates par voie intra-articulaire est déconseillée car elle est responsable de synovites réactionnelles (Riccio 2006).

ii/ Chez l'homme

Le tiludronate existe sur le marché des médicaments humains sous la forme de comprimés administrables par voie orale nommés Skelid® (Sanofi Aventis).

Les principaux effets secondaires des bisphosphonates administrés par voie orale sont d'ordre digestif (ulcères œsophagiens et diarrhée).

En conclusion, les bisphosphonates et principalement le tiludronate sont indiqués dans le traitement du SAD lors de phénomènes ostéolytiques, de remodelages osseux importants et de modifications de l'os sous-chondral. De plus, de par son potentiel anti-inflammatoire, les bisphosphonates pourraient s'avérer utiles dans les formes du SAD où l'inflammation est importante.

2. Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est une macromolécule polysaccharidique comportant 10000 à 12000 disaccharides d'acide D-glucuronique et de N-acétylglucosamine, synthétisée naturellement par les synoviocytes (Brun 2012). Cet assemblage forme des particules de taille et de poids moléculaire très variables. L'acide hyaluronique est à la fois un constituant naturel du cartilage et du liquide synovial et une substance utilisable en traitement par voie intra-articulaire. Il appartient à la classe DMOAD.

Les termes hyaluronate de sodium et le hyaluronane sont également utilisés dans la littérature en référence à l'acide hyaluronique (George 2012).

L'acide hyaluronique est présent dans les liquides physiologiques sous forme anionique. La teneur en acide hyaluronique dans le liquide articulaire sain varie de 0,33 à 1,5 mg/ml (en fonction de la technique de mesure employée) chez le cheval avec un poids moléculaire situé entre 2.10^6 et 3.10^6 Da (Antonacci 2013) tandis que chez l'homme, la concentration est de 3 à 4 mg/ml avec un poids moléculaire moyen de 5.10^6 Da (entre 2.10^6 et 10.10^6 Da) (Ghosh 2002). L'acide hyaluronique est également détecté dans le plasma (Popot 2004).

Pour rappel, l'acide hyaluronique est responsable de la viscoélasticité du liquide synovial et de la lubrification des tissus mous synoviaux. Cette viscoélasticité dépend de la concentration de l'acide hyaluronique et de son degré de polymérisation. Lors du syndrome articulaire dégénératif, on observe généralement une diminution de la concentration synoviale en acide hyaluronique ainsi qu'une baisse de leur poids moléculaire (George 2012).

L'utilisation de l'acide hyaluronique par voie intra-articulaire est recommandée aussi bien par l'EULAR que par l'OARSI comme traitement de deuxième intention du syndrome articulaire dégénératif après inefficacité ou mauvaise tolérance des antalgiques et des anti-inflammatoires.

De nombreuses études se sont penchées sur les effets de l'acide hyaluronique exogène injecté au sein des articulations arthrosiques. Les mécanismes précis ne sont pas encore totalement élucidés. Il existe une grande hétérogénéité dans les résultats de ces études. Cette hétérogénéité peut-être partiellement expliquée par les différences de protocoles de ces études. En effet, certaines études sont réalisées en double aveugle tandis que d'autres ne le sont pas ; la définition du groupe placebo varie d'une simple injection de solution saline au sein de l'articulation à la réalisation d'une arthrocentèse avec ponction de liquide synovial. D'autre part, les critères de sélection des patients atteints du syndrome articulaire dégénératif ne sont pas forcément clairement définis et ne sont pas identiques. Le type et la concentration de l'acide hyaluronique utilisé peuvent varier. Certaines études sont réalisées sur un cartilage sain, d'autres sur du cartilage arthrosique et les critères cliniques de succès du traitement sont différents selon l'étude (utilisation de grilles type WOMAC, EVA ou focus sur certains critères seulement), certaines études ne définissent même pas précisément les critères de succès (Campbell 2007).

En parallèle de ces hétérogénéités de protocole d'étude, il est à noter que certains résultats obtenus *in vitro* ne présentent pas de corrélation avec les études *in vivo*.

A la vue de ces éléments, une partie des éléments détaillés dans ce paragraphe regroupent plutôt des hypothèses que des faits bien établis sur l'acide hyaluronique.

a- Propriétés de l'acide hyaluronique

i/ Acide hyaluronique et viscosupplémentation

La première utilisation thérapeutique de l'acide hyaluronique a été faite dans le but d'augmenter la viscosité du liquide synovial en tirant avantage des propriétés physiques de l'acide hyaluronique. Cette utilisation repose sur l'hypothèse que l'ajout d'acide hyaluronique exogène permet de supplémer ou tout au moins de remplacer les molécules d'acide hyaluronique dépolymérisées ou amoindries au sein des articulations atteintes du syndrome articulaire dégénératif. Le but est donc de restaurer les propriétés rhéologiques du liquide synovial. Pour cela, l'acide hyaluronique est injecté par voie intra-articulaire après aspiration du liquide synovial anormal de l'articulation affectée.

De bons résultats cliniques ont été obtenus avec de l'acide hyaluronique de poids moléculaire plus faible que celui présent au sein du liquide articulaire aspiré. Les effets cliniques observés durent plusieurs semaines à plusieurs mois (Ghosh 2002).

Les protocoles recommandent six à dix injections d'acide hyaluronique de poids moléculaire élevé pour obtenir le but escompté. Les préparations conventionnelles nécessitant un grand nombre d'injections intra-articulaires, une préparation spéciale de plus haut poids moléculaire a été développée pour pallier à ce problème. Cette substance, nommée hylans G-F20 (Syn-*visc*®), est un fluide d'acide hyaluronique combiné à du divinylsulfone. Il a un poids moléculaire moyen de 6.10^6 Da ce qui permet d'accroître le pouvoir de viscosupplémentation (Li 2012) avec une augmentation des propriétés viscoélastiques, de la durée de résistance aux radicaux libres et du temps de rétention au sein de l'espace synovial. Le temps de résidence moyen de l'hylans GF-20 dans une articulation saine est de 28 à 56 jours chez l'homme (Li 2012). Les recommandations d'utilisation sont une injection hebdomadaire pendant trois semaines.

Des études ont montré une réponse clinique égale à supérieure lors du traitement avec du Syn-*visc*® par rapport à des traitements AINS *per os* chez des patients atteints de syndrome articulaire dégénératif. Une diminution de la douleur et des améliorations fonctionnelles sont notées pour les articulations infiltrées. Le Syn-*visc*® présente moins d'effets secondaires que les AINS (Weiss 2002).

Cependant, les bénéfices au long terme des injections d'acide hyaluronique ne peuvent être uniquement expliquée par le principe de viscosupplémentation étant donné que le temps de résidence de l'acide hyaluronique dans l'articulation est plus court que les effets cliniques observés (plus de trois mois dans certaines études) (Weiss 2002). Cette observation met en avant d'autres propriétés pharmacologiques de l'acide hyaluronique exogène au sein des articulations atteintes du syndrome articulaire dégénératif.

ii/ Acide hyaluronique et effets anti-inflammatoires et DMOAD

α) Effets in vitro de l'acide hyaluronique sur les cellules inflammatoires et immunitaires

Des études *in vitro* montrent que l'acide hyaluronique exogène possède la capacité de diminuer les migrations cellulaires et la diffusion des solutés au sein de l'articulation avec une inhibition du chimiotaxisme des granulocytes et des macrophages, de la migration et de la prolifération des lymphocytes, une diminution de la libération de prostaglandines par les macrophages et par les polynucléaires neutrophiles. Une augmentation de l'élimination des radicaux libres est également observée (McIlwraith 2001 et Caron 2006). Ces propriétés

mettent en évidence une capacité de l'acide hyaluronique à diminuer la phagocytose et l'inflammation articulaire ainsi que des propriétés protectrices face à l'oxydation due aux radicaux libres et aux enzymes pro-inflammatoires. Au sein des études *in vitro*, l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire ($1,9 \cdot 10^6$ Da) présente une action anti-inflammatoire plus importante que celle de poids moléculaire moins élevé ($0,3 \cdot 10^6$ à $0,8 \cdot 10^6$ Da) (Ghosh 2002).

Sur des explants cartilagineux mis en contact de l'acide hyaluronique, il a été mis en évidence une diminution de la concentration en prostaglandine E2 et en metalloprotéinases matricielles (MMP) dont les MMP-1, MMP-3, MMP-9 et MMP-13 via l'inhibition des cytokines IL-1.

D'autre part, une diminution de l'expression de l'interleukine IL-7 par les fibroblastes synoviaux ainsi qu'une augmentation de l'expression des cytokines anti-inflammatoires IL-10 par l'acide hyaluronique HYADD-44, sont observées *in vitro* chez l'homme (Brun 2012). L'interleukine IL-7 est une cytokine pro-inflammatoire produite en forte quantité lors du syndrome articulaire dégénératif,

Il est également observé une augmentation de la concentration en adénosine monophosphate cyclique AMPc (uniquement prouvé chez l'homme) au sein du liquide synovial ainsi qu'au sein de cultures de synoviocytes équins et humains en présence d'acide hyaluronique. Ces éléments traduisent une capacité de l'acide hyaluronique à augmenter le signal des voies de transduction en plus de ces capacités à inhiber la production d'une partie des médiateurs de l'inflammation (George 2012, Li 2012, Ysuda 2012, Ysuda 2013).

Ainsi, *in vitro*, l'acide hyaluronique présente des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrice intéressantes.

β) Effets de l'acide hyaluronique sur la synthèse endogène d'acide hyaluronique et sur la dégradation du cartilage articulaire

Comme il a été vu précédemment, l'administration d'acide hyaluronique par voie intra-articulaire permettrait de renforcer l'action des molécules d'acide hyaluronique amoindries ou dépolymérisées au sein de l'articulation arthrosique. Une autre hypothèse d'action de l'acide hyaluronique exogène au sein des articulations est une stimulation de la synthèse d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire par les fibroblastes synoviaux. Cette hypothèse a été confirmée *in vitro* avec des préparations d'acide hyaluronique de poids moléculaire compris entre $0,5 \cdot 10^6$ Da et $3 \cdot 10^6$ Da et de concentrations comprises entre 10 et 400 $\mu\text{g/mL}$ (Ghosh 2002, Li 2012 et Caron 2006). Les préparations avec un poids moléculaire plus bas montrent peu d'effets excepté à forte concentration où un effet inverse est observé avec une inhibition de la synthèse d'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique agirait sur l'expression d'enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire et de protéoglycanes, via la prévention de l'apoptose des chondrocytes (Li 2012). On note également *in vitro* une stimulation de la prolifération des chondrocytes humains (via les récepteurs CD44) (Brun 2012) ainsi qu'une stimulation de la synthèse des protéoglycanes. Ces éléments montrent un potentiel chondroprotecteur de l'acide hyaluronique sur le cartilage. Des études sur des modèles animaux d'ostéoarthrose sont en accord avec ces propriétés et montrent une diminution de la dégénérescence du cartilage articulaire lors d'injection d'acide hyaluronique (Ysuda 2013).

L'acide hyaluronique présente également des propriétés de modulation des mitoses des fibroblastes synoviaux et de l'expression de l'interleukine IL-10 par ces fibroblastes. Ces propriétés ont été démontrées *in vitro* avec de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire (HYADD44-G) à forte concentration (1,5 mg/mL) (Brun 2012).

χ) Effets analgésiques

L'acide hyaluronique semble avoir des propriétés analgésiques directes et indirectes. Les propriétés analgésiques directes découleraient en partie d'une diminution de la sensibilité des terminaisons nerveuses articulaires. Les propriétés analgésiques indirectes seraient liées aux propriétés anti-inflammatoires de la molécule avec une inhibition des cellules inflammatoires et des médiateurs inflammatoires (Caron 2006) ainsi qu'une diminution du taux de bradykinine (George 2012, Weiss 2002).

Ainsi, les études tendent à montrer que l'acide hyaluronique présente des effets analgésiques, anti-inflammatoires, chondroprotecteurs et DMOAD. Ces effets sont résumés dans le tableau XXVIII. Cependant, selon le poids moléculaire et la concentration de l'acide hyaluronique utilisé les résultats de ces études sont différents. Ainsi, à la même concentration et au même poids moléculaire qu'au sein des articulations, l'acide hyaluronique présente les actions citées ci-dessus mais pas forcément lorsque l'on modifie ces paramètres.

Tableau XXVIII: Synthèse des principaux effets anti-inflammatoires et DMOAD de l'acide hyaluronique (Caron 2006)

Cellules/tissus	Effets
Leucocytes	Diminution de la migration, du chémotaxisme et de l'adhésion
Fibroblastes synoviaux (cellules B)	Augmentation de la synthèse d'acide hyaluronique Diminution de la libération de PGE2
Chondrocytes / cartilage	Diminution de la libération de PGE2 Diminution de la libération de protéoglycanes Augmentation de la synthèse de protéoglycanes Diminution de la synthèse d'IL-1 Diminution de l'apoptose des chondrocytes Augmentation de la libération de TIMP-1

Légende : TIMP-1 = inhibiteur des metallopeptidases 1 ; IL-1 = interleukine 1 ; PGE2 = prostaglandines E2

δ) Récepteurs cellulaires à l'acide hyaluronique

Les effets de l'acide hyaluronique se font grâce à trois récepteurs cellulaires. Le premier, le récepteur CD44 (cluster déterminant 44) est une glycoprotéine membranaire qui serait le médiateur de la majorité des effets de l'acide hyaluronique notamment les effets anti-inflammatoires. Les deux autres récepteurs mis en évidence sont le récepteur ICAM-1 (intracellular adhesion molécule 1) et RHAMM (Recepteur for Hyaluronate-Mediated Mobility). Ces récepteurs sont largement distribués à la surface de nombreux types cellulaires dont les cellules impliquées dans le SAD comme les cellules inflammatoires, les synoviocytes et les chondrocytes (Brun 2012, Li 2012 et George 2012).

b- Efficacité clinique

Chez l'homme, l'efficacité des injections d'acide hyaluronique dans la cadre du syndrome articulaire dégénératif a été mis en évidence dans plusieurs essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo, AINS ou corticoïdes. Les résultats varient selon le type d'acide hyaluronique utilisé.

Chez le cheval, les études publiées prouvant l'efficacité clinique de l'acide hyaluronique sont plus rares.

Les études cliniques réalisées avec l'hylans GF-20 chez l'homme montrent une amélioration persistante en moyenne pendant trois à six mois. En terme d'amélioration clinique, les patients ayant reçu des injections d'acide hyaluronique par voie intra-articulaire voient une diminution de la douleur associée à la maladie (Raman 2008). L'effet analgésique de l'acide hyaluronique est supérieur à celui obtenu lors d'injections de solution saline, cet effet est jugé à l'aide du score WOMAC (Altman 2009). Cet effet analgésique est jugé équivalent à celui obtenu avec des AINS pris de façon continue, avec une durée moyenne d'efficacité d'environ huit mois pour un protocole de trois injections à une semaine d'intervalle (Conrozier 2003, Weiss 2002). Le taux d'efficacité est estimé à environ 75%. On note également une amélioration fonctionnelle de l'articulation (amélioration des paramètres des grilles d'évaluation WOMAC et de Lequesne) (George 2012). L'utilisation de l'acide hyaluronique chez l'homme est indiquée en cas de gonarthrose mais en dehors des poussées congestives (Conrozier 2003).

Plusieurs études ont comparé l'efficacité des traitements intra-articulaires de l'acide hyaluronique (Hyalgan® 20mg, trois à cinq injections à une semaine d'intervalle) par rapport aux corticoïdes (injection unique de triamcinolone, méthylprednisolone ou dexaméthasone). La conclusion de ces études est une efficacité au moins équivalente de l'acide hyaluronique par rapport aux corticoïdes dans le soulagement de la douleur et l'amélioration fonctionnelle des articulations touchées par le syndrome articulaire dégénératif chez l'homme avec une amélioration moins rapide au départ par rapport aux corticoïdes mais avec une efficacité plus longue dans le temps (George 2012, Weiss 2002).

Des méta-analyses ont été réalisées et concluent à un effet symptomatique des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique mais d'ampleur modérée. Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent-être utilisées en complément des corticoïdes utilisés par voie intra-articulaire (Maheu 2009).

Chez le cheval atteint du syndrome articulaire dégénératif, les injections intra-articulaire d'acide hyaluronique induisent une diminution du degré de boiterie, une diminution du degré de fibrillation du cartilage articulaire ainsi qu'une diminution des lésions observées à la radiographie par comparaison à des injections de solution saline (Frisbie 2013).

L'acide hyaluronique semble plus efficace dans le traitement des lésions articulaires d'apparition récente que dans le traitement des lésions établies depuis longtemps. Cette observation va dans le même sens que l'expérience clinique chez l'homme; les patients présentant des anomalies radiographiques relativement légères semblent mieux répondre à l'acide hyaluronique exogène que les patients dont les anomalies radiographiques sont plus avancées (Caron 2006, Weiss 2002).

c- Acide hyaluronique et poids moléculaire

L'efficacité clinique de l'acide hyaluronique selon son poids moléculaire (bas poids moléculaire versus haut poids moléculaire) est un sujet très controversé dans la communauté scientifique depuis de nombreuses années. Dans le liquide synovial, 90% des molécules d'acide hyaluronique ont un poids moléculaire supérieur à 2.10^6 Da ainsi les molécules d'acide hyaluronique exogène ayant un poids moléculaire supérieur à 2.10^6 Da sont qualifiées de haut poids moléculaire tandis que celles avec un poids moléculaire inférieur sont qualifiées de bas poids moléculaire (Weiss 2002). Les molécules d'acide hyaluronique de bas poids moléculaire sont aux alentours de 0,5 à $0,7.10^6$ Da tandis que les acides hyaluroniques de haut poids moléculaire approchent les 6 à 7.10^6 Da (Maheu 2009).

Il a été suggéré que les préparations d'acide hyaluronique ayant un poids moléculaire supérieur à 2.10^6 Da ont des effets cliniques et chondroprotecteurs supérieurs. Il a été démontré que le pouvoir élastique des molécules d'acide hyaluronique est proportionnel à leurs poids moléculaire (Weiss 2002).

Des études ont prouvé que la synthèse d'acide hyaluronique par les synoviocytes humains *in vitro* était stimulée par des molécules de haut poids moléculaire mais pas par celles de bas poids moléculaire (Weiss 2002). Cependant, malgré que plusieurs des effets positifs observés *in vitro* dépendent du poids moléculaire, les études *in-vitro* ne corrélaient pas clairement ces données. Ce désaccord pourrait en partie être expliqué par la meilleure pénétration des molécules de bas poids moléculaire à travers la matrice extracellulaire synoviale ce qui optimiserait sa concentration et faciliterait son interaction avec les cellules cibles synoviales (Li 2012). Certaines études concluent à une supériorité de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire tandis que d'autres concluent à des effets identiques (Maheu 2009). Pour d'autres scientifiques, les préparations ayant un poids moléculaire se situant entre 0,5 et $2,0.10^6$ Da procurent des effets optimaux (Caron 2006).

D'autre part, le rôle primordial du poids moléculaire de l'acide hyaluronique est remis en question au profit de l'importance de la concentration en acide hyaluronique (George 2012).

d- Recommandations d'utilisation de l'acide hyaluronique par voie intra-articulaire et préparations commerciales

i/ Recommandations d'utilisation

Les recommandations d'utilisation de l'acide hyaluronique chez l'homme sont de trois à cinq injections à une semaine d'intervalle avec des effets observés seulement après plusieurs injections (George 2012). Ces recommandations ont principalement été établies dans le cadre de la gonarthrose et sont susceptibles de varier selon l'articulation à traiter et selon le type d'acide hyaluronique utilisé. Chez le cheval, la posologie varie de 10 mg à 50 mg en fonction du type d'acide hyaluronique utilisé (Caron 2006).

Chez l'homme, l'utilisation de l'acide hyaluronique en compétition est autorisée par l'agence mondiale antidopage. Chez le cheval, l'utilisation est interdite en compétition, aussi bien chez le cheval de sport que le cheval de course, cependant il n'existe pas à l'heure actuelle de test sanguin capable de déceler les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique (Ayrat 2000, *FEI detecting times*).

ii/ Différents types d'acides hyaluroniques et préparations commerciales

Les différents acides hyaluroniques et préparations commerciales disponibles en injections intra-articulaires chez l'homme sont présentés dans le tableau XXIX.

Tableau XXIX: Préparations commerciales d'acide hyaluronique utilisables par voie intra-articulaire en médecine humaine (liste non exhaustive) (Maheu 2009)

Nom commercial	Molécule	Fabriquant	Concentration (%)	Poids moléculaire moyen ($\cdot 10^6$ Da)	Dose unitaire (mL)
Adant	Acide hyaluronique	Daiichi Sankyo	1	0,9 à 1,2	2,5
Arthrum	Acide hyaluronique	LCA Pharmaceutical	2	2	2
Go-on®	Acide hyaluronique	Rottapharm	1	1,4 à 1,6	2,5
Hyalgan®	Hyalectine	Fidia	1	0,5 à 0,73	2
Orthovisc®	Acide hyaluronique	Anika Therapeutics	1,5	1,7 à 2	2
Ostenil®	Acide hyaluronique	TRB Chemedica	1	1,2	2
Sinovial®	Acide hyaluronique	Genevrier	0,8	0,8 à 1,2	2
Suplasyn®	Acide hyaluronique	Bioniche Pharma	1	0,5 à 0,73	2
Structovial®	Acide hyaluronique	Pierre Fabre	1	1,4 à 1,6	2
Synocrom®	Acide hyaluronique	Croma	1	1,4 à 1,6	2
Synvisc®	Hylans FG-20	Genzyme corporation	1	6 à 7	2
Synvisc-One®	Hylans FG-20	Genzyme corporation	1	6 à 7	6
Viscorneal®	Acide hyaluronique	Corneal	1	6 à 7	2
Liquide synovial sain			3,8	6	

L'acide hyaluronique Synvisc-One® présente un protocole d'utilisation particulier, vu qu'il ne nécessite qu'une seule injection intra-articulaire pour montrer une efficacité.

Les différentes préparations commerciales d'acide hyaluronique disponibles pour injections intra-articulaire chez le cheval sont présentées dans le tableau XXX.

Tableau XXX: Préparations commerciales d'acide hyaluronique utilisables par voie intra-articulaire en médecine vétérinaire (liste non exhaustive) (Caron 2006)

Nom commercial	Molécule	Fabriquant	Concentration (mg/mL)	Poids moléculaire moyen ($\cdot 10^6$ Da)	Dose unitaire (mL)
HY-50®	Acide hyaluronique	Bexco Pharma	17		3
Hyalovet®	Acide hyaluronique	Fort Dodge/Vetepharm	10	4 à 7	2
Hycoat®	Acide hyaluronique	Neogen	5	1	2
Hylartin V®	Acide hyaluronique	Pharmacia and Upjohn	10	3,5	2
Hyvisc®	Acide hyaluronique	Vetmedica	11	2,1	2
MAP-5®	Acide hyaluronique	Vetrepharm	10,3	0,75	2
Synacid®	Acide hyaluronique	Schering-Plough	10	0,15 à 0,20	

De nombreuses préparations d'acide hyaluronique sont disponibles sur le marché. Ces préparations varient par leur poids moléculaire et leur concentration en acide hyaluronique. A ce jour, il manque des études comparant les différents acides hyaluroniques entre eux avec des concentrations identiques.

iii/ Hydrogels d'acide hyaluronique

La demi-vie de l'acide hyaluronique injectée dans une articulation saine est estimée à 96 heures chez le cheval. Ce temps de demi-vie est réduit dans les articulations atteintes du SAD même si une partie des molécules injectées reste associée aux tissus synoviaux (Caron 2006).

Des hydrogels d'acide hyaluronique ont été développés sous forme injectable dans l'articulation pour palier à la courte durée de vie des solutions de hyaluronate de sodium dans les articulations. En effet, ces hydrogels présentent une durée de vie plus longue au sein de l'articulation après injection.

Des études chez le lapin ont montré que dans le cadre de défauts cartilagineux induits expérimentalement, le gel Hyal 50% diminue les signes de dégénérescence cartilagineuse et d'inflammation et participe à la mise en place d'une couche fibro-cartilagineuse au niveau de la zone lésée expérimentalement (Barbucci 2002).

Des études complémentaires sont nécessaires pour définir l'efficacité clinique observée lors de l'utilisation des hydrogels d'acide hyaluronique.

Une préparation commerciale de cet hydrogel de polyacrylamide chez le cheval est l'Arthramid® Vet (Contura A/S). Une seule injection intra-articulaire de minimum 2mL est recommandée.

iv/ Effets secondaires liés à l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique

Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent-être responsable d'effets secondaires. Ceux-ci sont le plus souvent mineurs, transitoires et locaux. Le taux d'effets secondaires liés aux injections d'acide hyaluronique est comparable à celui obtenu lors d'injections intra-articulaires d'une solution saline (George 2012).

Les effets indésirables apparaissent généralement dans les 48 à 72 heures suivant l'injection intra-articulaire. Ils disparaissent en moins de sept jours dans les deux tiers des cas (Conrozier 2003).

Ces effets secondaires disparaissent généralement avec du repos, de la glace ou des produits analgésiques. Occasionnellement, il est nécessaire de réaliser une arthrocentèse et/ou une injection de glucocorticoïdes pour les faire disparaître (Weiss 2002).

Parmi les effets secondaires possibles chez l'homme, on peut citer des douleurs après l'injection dans 1 à 2% des cas, une augmentation temporaire du gonflement articulaire suite à l'injection dans 2 à 4% des cas, sans séquelle au long terme (George 2012, Weiss 2002).

Aucun effet secondaire systémique ou changement dans les paramètres biologiques n'a été observé suite aux injections intra-articulaires d'acide hyaluronique (George 2012).

e- Acide hyaluronique injectable par voie intraveineuse

L'utilisation d'acide hyaluronique est également possible par voie intraveineuse. La voie intraveineuse présente l'intérêt d'être moins invasive que la voie intra-articulaire et elle permet de traiter en une seule injection les cas de polyarthrose.

Les effets bénéfiques observés seraient dus à une distribution de l'acide hyaluronique (ou d'un sous-produit) au sein de la membrane synoviale.

Une seule étude clinique a été réalisée dans le cadre du SAD chez le cheval avec une arthrose expérimentale induite par des fragments d'ostéochondrose. Le protocole comprend trois injections intraveineuses à sept jours d'intervalle de 40 mg de hyaluronate de sodium. Cette étude montre une amélioration clinique (diminution du score de boiterie), une diminution du score histologique (cartilage plus épais et moins fibrillaire), une diminution de la concentration en protéines totales et en prostaglandines E2 du liquide synovial. Cette étude a été réalisée en comparaison avec une injection de solution saline. Cette étude va dans le sens d'effets anti-inflammatoires de l'acide hyaluronique (Goodrich 2004).

Le temps de demi-vie après administration intraveineuse de 40 mg est de trente minutes avec un retour à la valeur de base chez le cheval en trois heures. Chez l'homme, le temps de demi-vie est beaucoup plus court, entre 2,5 et 5,5 min (Caron 2006). Une préparation intraveineuse est présente sur le marché équin sous le nom de Legend® (Bayer) aux Etats-Unis et d'Hyonate® (Bayer) en France avec un poids moléculaire de 3.10^5 Da. La posologie est de 40 mg par articulation.

3. Polysulfate de pentosane

Le polysulfate de pentosane (PPS) a été utilisé en premier comme agent antithrombotique et antilipidémique en médecine humaine. Depuis, il est utilisé pour ces propriétés DMOAD.

Le squelette moléculaire du polysulfate de pentosane se compose d'hémicellulose extraite du bois de hêtre commun (*Fagus sylvatica*). Ces molécules d'hémicellulose sont composées d'unités répétitives de (1-4)- β -D-xylanopyranoses. L'administration du PPS peut être faite par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou *per os* (McIlwraith 2001).

Le polysulfate de pentosane existe sous forme de sels calciques (CaPPS) et de sels sodiques (NaPPS). La forme calcique montre une meilleure absorption après administration par voie orale et intramusculaire.

a- Propriétés du PPS

Des études *in vitro* et *in vivo* montrent de nombreux effets bénéfiques du PPS sur les articulations.

Le PPS préserve l'intégrité du cartilage en supportant l'activité anabolique des chondrocytes et des fibroblastes :

- stimulation de la synthèse de protéoglycans,
- régulation de l'expression des gènes de synthèse des metalloprotéases matricielles dont les MMP3,
- régulation ou inhibition de la synthèse des protéases : élastases, cathepsines-B et hyaluronidases,
- augmentation de la synthèse des agréganes,
- et stimulation de la synthèse d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire entraînant une augmentation de la viscosité du liquide synovial (Ghosh 1999).

Le PPS diminue l'inflammation synoviale en :

- inhibant l'activité du complément,
- inhibant la libération de médiateurs pro-inflammatoires par les leucocytes et les synoviocytes,
- et inhibition de la synthèse du facteur de nécrose tumorale TNF α et de l'interleukine IL-6 (Ghosh 1999).

Il améliore le flux sanguin au sein de la membrane synoviale et de l'os sous-chondral en stimulant la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène t-PA, des superoxydes dismutases (SOD) et des lipases à partir des capillaires de l'endothélium ce qui favorise la dissolution des thrombus et de la fibrine ainsi que la clairance des lipides. Cette amélioration du flux sanguin peut-être à l'origine d'une diminution de la nécrose et de la sclérose de l'os sous-chondral (McIlwraith 2001).

Il augmente le seuil d'activation des plaquettes (Ghosh 1999, Ghosh 2005). Il diminue l'infiltration cellulaire au sein du cartilage et sa fibrillation (McIlwraith 2012).

b- Efficacité clinique

Après administration intramusculaire de NaPPS (3 mg/kg une fois par semaine pendant 4 semaines) chez des patients atteints de gonarthrose, une amélioration clinique est observée pendant plusieurs mois au niveau des points suivants :

- diminution de la raideur articulaire,
- diminution de la douleur au repos et lors la marche,
- et amélioration du fonctionnement global (Ghosh 1999, Ghosh 2005).

Chez le cheval, l'administration de NaPPS par voie intramusculaire entraîne une diminution de la boiterie et du gonflement articulaire (McIlwraith 2001).

D'autres études ont été réalisées chez l'homme avec du CaPPS administré par voie intramusculaire (2 mg/kg, une fois par semaine pendant 5 semaines). Ces études montrent une capacité à diminuer la douleur (au repos, lors d'exercices et la nuit), une amélioration fonctionnement global (lors de la marche ou lors de l'utilisation de l'articulation atteinte du SAD) (Ghosh 1999). Ces effets sont observés à partir de la deuxième injection et durent au moins 16 semaines.

Des mesures des paramètres de la coagulation montrent une augmentation du temps de thrombine et de céphalines activées, une augmentation de la concentration en plasminogène activé (à partir de 8 heures et pendant 24 heures) et une diminution du taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 pendant 8 heures suite à l'injection de PPS (Ghosh 1999).

L'administration de CaPPS peut également se faire par voie orale (20 mg/kg, 2 fois par semaines pendant six semaines). Des améliorations au niveau de la douleur et au niveau du fonctionnement global de l'articulation sont également observées (Ghosh 1999).

Enfin, le PPS peut être utilisé par voie intra-articulaire (50 mg de NaPPS, une fois par semaine pendant quatre semaines) après aspiration du liquide synovial (Ghosh 1999).

En conclusion, quelle que soit la voie d'administration du polysulfate de pentosane, une amélioration clinique est notée avec une augmentation de la mobilité et une diminution de la douleur pendant au minimum deux mois après l'arrêt du traitement, dans l'espèce humaine.

c- Recommandations d'utilisation

Actuellement en France, il n'y a pas de préparation contenant du polysulfate de pentosane disponible pour le traitement du SAD chez l'homme et chez le cheval contrairement à l'espèce canine où il existe l'Anarthron® (Arthroparm).

Dans d'autres pays, notamment en Australie, le PPS est commercialisé sous forme injectable (Pentosan Equine®, Nature Vet) à la concentration de 125 mg/mL. Le protocole d'utilisation recommandé est de quatre injections à la dose de 3mg/kg espacées de 5 à 7 jours. L'administration peut se faire par voie intramusculaire ou intra-articulaire.

Un autre protocole possible est une injection intramusculaire par semaine pendant 4 à 5 semaines puis une par mois. Habituellement, la réponse clinique est perceptible après deux injections. La durée d'action attendue est de six mois (RCP Pentosan Equin®).

Peu d'effets secondaires sont mis en évidence lors de l'utilisation du PPS et les doses utilisées ne semblent pas assez élevées pour affecter significativement les paramètres de coagulations et entraîner des effets secondaires importants.

4. PSGAG

Le polysulfate de glycosaminoglycanes (PSGAG) est une substance semi-synthétique extraite des poumons et de la trachée des bovins. Le glycosaminoglycane est un polysaccharide composé d'une répétition d'unités disaccharidiques. Le principal glycosaminoglycane du PSGAG est le sulfate de chondroïtine. Le PSGAG entre dans le groupe des DMOAD de par sa capacité à prévenir et/ou ralentir la destruction du cartilage. Utilisé dans les années 1980 chez l'homme pour le traitement du SAD, aujourd'hui il n'est plus utilisé que chez le cheval.

a- Propriétés du PSGAG *in vitro*

Les propriétés du PSGAG observées *in vitro* sont une inhibition :

- de la synthèse des prostaglandines E2 par les synoviocytes sains (Caron 2005),
- des enzymes responsables de la dégradation du cartilage comme les hyaluronidases, les β -glucuronidases, les phosphatases, les élastases lysosomiales et les metalloprotéinases (collagénases et stomélysines) (McIlwraith 2001).
- et de l'inductible nitrite oxyde synthase iNOS (Caron 2005).

D'autre part, *in vitro*, la présence de PSGAG entraîne une augmentation de la synthèse de collagènes et de glycoaminoglycanes par les chondrocytes issus de cartilages sains et arthrosiques. Enfin, le PSGAG présente un effet anabolisant sur les synoviocytes en augmentant leur synthèse d'acide hyaluronique (Hess 1982).

Il est également noté une plus grande sensibilité aux PSGAG des tissus arthrosiques par rapport aux tissus sains (McIlwraith 2001).

Cependant, une autre étude montre une diminution de la synthèse de protéoglycanes par les explants de cartilage arthrosique, peu d'inhibition de la dégradation des protéoglycanes et pas de changement dans la taille des monomères de protéoglycanes présents au sein de l'explant en contact avec les PSGAG (Caron 1991).

Les études *in vitro* montrent dans l'ensemble des capacités de support de l'activité anabolique des chondrocytes et des capacités d'atténuation des effets cataboliques responsables d'une perte des composants de la matrice extracellulaire des articulations atteintes du SAD.

b- Utilisation du PSGAG par voie intra-articulaire chez le cheval

i/ Efficacité clinique

Les effets observés suite à l'injection de PSGAG au sein des articulations atteintes du SAD chez le cheval sont :

- une diminution de la concentration protéique du liquide synovial,
- une diminution de l'épanchement du liquide synovial,
- une augmentation de la viscosité et de la concentration en acide hyaluronique du liquide synovial,
- et une amélioration clinique avec: une diminution du grade de la boiterie, une diminution du gonflement articulaire et une augmentation du degré de flexion de l'articulation (McIlwraith 2001).

Histologiquement, il est observé :

- une diminution du degré de vascularisation de la membrane synoviale,
- une diminution de la fibrose subintimale,
- une diminution de la fibrillation et de l'érosion cartilagineuse,
- et une baisse de la mort chondrocytaire (Frisbie 2009).

Ces éléments vont dans le sens d'une diminution des lésions du cartilage et de la membrane synoviale. Cependant, aucune amélioration de la cicatrisation du cartilage lésé physiquement n'est observée lors d'injection de PSGAG ce qui confirme les propriétés uniquement chondroprotectives du PSGAG. Aucune effet du PSGAG sur l'os sous-chondral ni sur les biomarqueurs sériques n'est mis en évidence (Yovich 1987).

On peut donc conclure à des effets anti-inflammatoires, antalgiques et chondroprotecteurs du PSGAG chez le cheval.

ii/ Recommandations d'utilisation et effets secondaires

Les recommandations d'utilisation du PSGAG par voie intra-articulaire chez le cheval sont une injection de 250 mg de PSGAG par semaine pendant 4 à 5 semaines (McIlwraith 2001).

Les infections de l'articulation suite à une injection intra-articulaire sont toujours un risque. Cependant, ce risque est fortement augmenté lors de l'utilisation du PSGAG (McIlwraith 2001). Pour prévenir ce risque, il est possible et même conseillé d'administrer conjointement un antibiotique de la famille des aminoglycosides comme l'amikacine (125mg) ou la gentamicine.

L'augmentation du risque d'arthrite septique peut s'expliquer par l'inhibition de la cascade du complément, des macrophages et des polynucléaires par le PSGAG (propriétés démontrées *in vitro*).

D'autre part, le PSGAG présentant des similitudes structurelles avec l'héparine, des modifications des mécanismes de l'hémostases peuvent être attendus avec notamment des hématomes au point d'injection ainsi que des thrombocytopenies. Ces effets secondaires ont plutôt été observés dans les études cliniques chez l'homme et sont rares.

d- Utilisation du PSGAG par voie intramusculaire chez le cheval

i/ Pharmacocinétique du PSGAG

L'utilisation du PSGAG par voie intramusculaire est rependue en médecine équine, les études portant sur son efficacité le sont un peu moins.

Chez le cheval, après administration intramusculaire de 500 mg de PSGAG, une absorption très rapide est observée avec un pic de concentration plasmatique à 1,9 mg/L au bout de 2 heures.

Le taux sérique diminue rapidement avec une demi-vie de 3,9 heures. Cependant une distribution du PSGAG au sein du liquide synovial est observée entre 2 et 4 heures après l'injection avec une concentration comprise entre 0,3 et 0,4 mg/L.

Les PSGAG sont encore détectés dans le liquide synovial, le cartilage et l'os sous-chondral quatre jours après l'injection. Ils s'accumulent aussi bien dans le cartilage lésé que dans le cartilage sain. Il est métabolisé par dépolymérisation et clivage des groupements sulfates.

L'élimination se fait principalement par voie urinaire sous forme de métabolites (Burba 1993, RCP Adequan).

ii/ Efficacité clinique et recommandations d'utilisation

Des effets protecteurs du PSGAG dans l'apparition du SAD ont été mis en évidence. Par exemple lors des traumatismes ou lors d'ostéochondrose disséquante, l'administration précoce et répétée de PSGAG par voie intramusculaire (une injection tous les 4 jours, cinq à sept fois) entraîne une diminution du développement du SAD (White 2007). Aucune amélioration dans la cicatrisation des lésions cartilagineuses (obtenues par dégradation physique ou chimique) n'a été mis en évidence après sept injections de PSGAG par voie intramusculaire (Trotter 1989).

Par voie intramusculaire, les recommandations d'utilisation chez le cheval sont une administration de 500 mg de PSGAG tous les 4 jours pendant 28 jours (RCP Adequan).

Une préparation commerciale de PSGAG disponible en injection intramusculaire chez le cheval est l'Adequan® (Novartis).

5. Compléments alimentaires

Dans les recommandations écrites par des organisations de rhumatologie, comme l'EULAR, l'ACR et l'OARSI, différentes substances sont mentionnées pour la gestion de la gonarthrose et de la gonarthrose : la glucosamine, le sulfate de chondroïtine, les insaponifiables d'avocat et de soja, le méthyl-sulfonyl-méthane, la S-adénosylméthionine ainsi que la diacéréine (Henrotin 2009). Ces substances peuvent être classées comme compléments alimentaires, également nommés nutraceutiques.

Le mot nutraceutique vient de la combinaison des mots nutrition et pharmaceutique. Les nutraceutiques correspondent à des substances que l'on mange et qui apportent des bénéfices sur la santé, aussi bien dans un cadre préventif que curatif. Les effets secondaires sont rares et mineurs. Pour ces raisons, les nutraceutiques sont de bons candidats pour la prévention et la gestion au long terme du SAD.

Ils entrent à la fois dans la catégorie des substances antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (ASAAL) et des substances soulageant les symptômes liés au SAD (« *symptom-relieving agents* »).

La production des nutraceutiques par les laboratoires est beaucoup moins réglementée que la fabrication des médicaments. Aux Etats-Unis, ces substances n'ont pas à être approuvées par l'organisme de gestion de l'alimentation et des médicaments (*Food and Drug Administration* (FDA)) (Lapane 2012). En France, aucune autorisation de mise sur le marché n'est nécessaire à leur commercialisation.

Le recours aux compléments alimentaires et médecines alternatives chez les personnes atteintes du SAD est courant. Dans une étude portant sur les traitements pris par les patients atteints de gonarthrose, il est rapporté que 47% des personnes font appels à des compléments alimentaires ou des médecines alternatives. Parmi ces personnes, 54% utilisent tous les jours de la chondroïtine, 59% du glucosamine, 12% des MSM et 13% des vitamines et minéraux (Steinmeyer 2006).

Parmi les nutraceutiques disponibles chez l'homme et le cheval, la glucosamine et le sulfate de chondroïtine sont les plus couramment utilisés. Ils sont donc détaillés en premier. La diacéréine, les insaponifiables d'avocat et de soja, le méthyl-sulfonyl-méthane, les acides gras polyinsaturés, les hydrolysats de collagène et la S-adénosylméthionine sont également présentés. Toutes ces substances ne sont pas dopantes, elles peuvent donc être utilisées en compétition.

a- Glucosamine et sulfate de chondroïtine

La glucosamine et le sulfate de chondroïtine sont présentés ensemble vu qu'ils sont réputés pour avoir une action synergique et qu'ils sont souvent associés dans les préparations commerciales.

La glucosamine est un sucre de la famille des osamines. Elle est le principal constituant des unités disaccharidiques de glycosaminoglycanes du cartilage articulaire. Elle est souvent extraite de la chitine de la carapace des crustacés ou fabriquée chimiquement à partir d'amidon de maïs. Elle existe sous trois formes dans les préparations commerciales : sous forme de chlorure d'hydrogène, sous forme sulfatée et sous forme acétylée.

Les préparations contenant du chlorure d'hydrogène de glucosamine sont plus stables que celles contenant du sulfate de glucosamine. De plus, la biodisponibilité de la forme de chlorure d'hydrogène est deux fois plus importante que les autres formes

Le sulfate de chondroïtine se compose d'une répétition d'unités disaccharidiques associant une molécule de sulfate de N-acétyl-galactosamine et une molécule d'acide glucuronique. Il existe quatre sites possibles de sulfatation au sein de la chondroïtine, mais la grande majorité des unités disaccharidiques sont sulfatées en position 4 ou 6 (Pertuiset 2002). Il entre dans la composition de la majorité des glycosaminoglycanes du cartilage hyalin. Il est souvent extrait du cartilage de la trachée ou du septum nasal des bovins ou du squelette de requins, par traitement chimique (Clouet 2009, Goodrich 2004).

i/ Propriétés de la glucosamine et du sulfate de chondroïtine

α) Propriétés de la glucosamine in vitro

In vitro, la glucosamine présente des effets anti-inflammatoires :

- diminution de l'expression du gène COX-2 au sein des explants cartilagineux,
- inhibition de l'interleukine IL-1,
- inhibition de l'activité des enzymes lysosomiales,
- inhibition des collagénases, des metalloprotéinases matricielles MMP 1, 3 et 13,
- et inhibition de la synthèse des radicaux libres et de l'oxyde nitrique.

De plus, une stimulation de la synthèse des aggrécanes, des glycoaminoglycanes et du collagène est observée. Une inhibition de la dégradation des protéoglycanes est également mesurée. Ces observations vont dans le sens d'effets chondroprotecteurs de la glucosamine (McIlwraith 2001, Nakamura 2011, Sherman 2012).

D'autre part, la glucosamine participe à la réparation du cartilage arthrosique en restaurant l'adhésion des chondrocytes à la fibronectine dans le cartilage fibrillaire par l'activation de la protéine kinase C (Trumble 2005).

β) Propriétés du sulfate de chondroïtine in vitro

Le sulfate de chondroïtine présente *in vitro* les propriétés suivantes :

- diminution de l'activité catabolique des protéases et des collagénases,
- inhibition de substances pro-inflammatoires : phospholipases A2, COX-2, facteur de nécrose tumorale TNF α , interleukine IL-1 β , IL-8 et metalloprotéases matricielles,
- stimulation de la synthèse des glycoaminoglycanes et des protéoglycanes,
- amélioration de la viscosité du liquide synovial en augmentant la concentration en acide hyaluronique (Clouet 2009, Pertuiset 2002),
- et prévention de la formation de thrombus de fibrine au sein de la vascularisation synoviale et de l'os sous-chondral (McIlwraith 2001).

Les produits de dépolymérisation du sulfate de chondroïtine possède des actions anti-inflammatoires sur les leucocytes humains :

- diminution du chimiotactisme,
- diminution de la sécrétion du lysozyme,
- diminution de la phagocytose,
- et protection membranaire vis à vis des radicaux libres oxygénés (Pertuiset 2002).

Les propriétés thérapeutiques de la glucosamine et du sulfate de chondroïtine peuvent se résumer en une action anti-inflammatoire, en une action de stimulation du métabolisme de synthèse des protéoglycanes et de l'acide hyaluronique et une action chondroprotective par inhibition des facteurs de dégradation du cartilage.

ii/ Absorption de la glucosamine et du sulfate de chondroïtine

α) Biodisponibilité de la glucosamine

Après administration par voie orale, la biodisponibilité de la glucosamine est de 20% chez l'homme et seulement de 2% chez le cheval (Sherman 2012, Goodrich 2004).

β) Absorption du sulfate de chondroïtine

L'absorption du sulfate de chondroïtine lors d'administration par voie orale est un sujet de discordance au sein de la communauté scientifique. Le sulfate de chondroïtine est une molécule de poids moléculaire important ce qui laisse supposer une absorption lente au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. En effet, en théorie plus le poids moléculaire est petit, plus l'absorption est efficace. Cependant, une étude réalisée chez le cheval démontre une biodisponibilité plus importante avec du sulfate de chondroïtine de plus haut poids moléculaire (Goodrich 2004).

Certaines études supportent l'existence d'une biodisponibilité à hauteur de 15 à 24% chez l'homme et de 22 à 32% chez le cheval (Pertuiset 2002, Sherman 2012).

D'autres études ne démontrent aucune absorption des molécules de sulfate de chondroïtine intactes, même lors de prise concomitante de N-acetyl-glucosamine (Jackson 2010).

Enfin, certaines études indiquent une absorption du monomère inactif ainsi que des produits de sa dégradation.

Un fort tropisme articulaire a été démontré chez l'animal et chez l'homme (Pertuiset 2002).

iii/ Efficacité clinique du sulfate de chondroïtine et de la glucosamine

L'administration par voie orale du sulfate de glucosamine chez des patients atteints de SAD des articulations portantes est associée à une diminution de la douleur articulaire et à une augmentation de son amplitude de mouvement par comparaison avec la prise d'un placebo.

Des biopsies du cartilage des patients après un mois de traitement, observées au microscope électronique montrent des images plus proche d'un cartilage sain que d'un cartilage arthrosique.

L'efficacité clinique du sulfate de glucosamine a été comparée à celle de l'ibuprofène chez des patients atteint du SAD. A l'issue de l'étude, une efficacité équivalente dans le soulagement des symptômes a été observée entre les deux molécules avec moins d'effets secondaires pour le glucosamine par rapport à l'ibuprofène (McIlwraith 2001).

Une autre étude montre que les patients recevant du sulfate de glucosamine présentent un rétrécissement progressif de l'espace articulaire moins important sur les images radiographiques par comparaison aux images radiographiques de patients recevant un placebo (Nakamura 2011).

D'autres études ne supportent pas ces effets bénéfiques avec notamment une étude sur 24 mois réalisée par l'institut national de la santé. Dans cette étude, le chlorure d'hydrogène de glucosamine (500 mg, TID) et le sulfate de chondroïtine (400 mg, TID) sont testés, seuls et en combinaison, par des personnes atteintes de SAD. Aucune diminution significative de la douleur n'a été démontrée par comparaison à la prise d'un placebo. Aucune amélioration des anomalies radiographiques n'est observée pouvant suggérer un effet DMOAD (Sherman 2012).

Une méta-analyse a été réalisée à partir d'études concernant deux préparations de sulfate de chondroïtine. Six des neuf études sélectionnées démontrent, au bout de trois mois, une diminution de la douleur statistiquement différente par rapport à un placebo. Si l'on restreint cette analyse à la préparation commerciale Chondrosulf® (Genevrier), six des sept études sélectionnées montrent une diminution de la douleur articulaire. Sur le critère de l'indice algofonctionnel de Lequesne, cinq des huit études sélectionnées montrent une amélioration significative lors de la prise de sulfate de chondroïtine. Si l'on restreint aux études ne portant que sur le Chondrosulf® (Genevrier), cinq des six études sont favorables à la prise de ce complément alimentaire (Pertuiset 2002).

La glucosamine et le sulfate de chondroïtine sont réputés pour agir en synergie. Leur combinaison aurait des effets chondroprotecteurs plus importants puisque la production de glycoaminoglycanes est stimulée par la glucosamine et la dégradation de la matrice est inhibée par le sulfate de chondroïtine (Goodrich 2004).

Une étude réalisée sur une période de six mois révèle que l'utilisation de l'association glucosamine / sulfate de chondroïtine entraîne une diminution de la sévérité de la gonarthrose par comparaison à des patients prenant un placebo.

Un autre effet positif observé est une diminution significative du pincement de l'interligne articulaire au bout d'une durée de trois ans (Clouet 2009).

La plus connue des préparations commerciales équinées contenant cette association est le Cosequin® (Nutramax). Des chevaux atteints de SAD ont pris 16 g BID de Cosequin® dans la ration. A l'issue de l'étude, une amélioration du score de boiterie est notée mais aucune amélioration des tests de flexion ni de la longueur des foulées n'est observée (Goodrich 2004). Bien que cette étude semble indiquer au moins un effet analgésique de l'association glucosamine-chondroïtine, les résultats ne sont pas suffisants pour prouver l'efficacité de ces molécules dans le traitement du SAD chez le cheval.

iv/ Recommandations d'utilisation, effets secondaires et préparations commerciales

Il n'y a pas de posologies établies pour le sulfate de chondroïtine et la glucosamine. Les recommandations varient selon les fabricants. Cependant, une durée de traitement assez longue, de l'ordre de plusieurs mois, est nécessaire pour juger de l'efficacité ou non du traitement.

La prise de ces traitements est bien tolérée avec principalement des effets secondaires mineurs. Les effets secondaires les plus rapportés chez l'homme sont d'ordre digestif : sensibilité ou douleur gastrique, douleur abdominale, dyspepsie, pyrosis, diarrhée et nausée (Sherman 2012).

Une étude s'est intéressée aux concentrations en glucosamine et/ou sulfate de chondroïtine dans 11 préparations commerciales de compléments alimentaires pour chevaux. Le résultat est une variation de 63,3 % à 112,2 % de la concentration en glucosamine entre ce qui est affiché sur l'étiquette (et donc annoncé par le fabricant) et ce qui est mesuré. De la même manière, une variation de 22,5% à 155,7% a été mesurée pour le sulfate de chondroïtine (Ramey 2002). En résumé, un regard critique doit être apporté aux produits non étudiés par des études cliniques, en se souvenant que les exigences de productions ne sont pas les mêmes pour les médicaments et pour les compléments alimentaires.

En conclusion, malgré les controverses existantes sur les effets potentiels du glucosamine et du sulfate de chondroïtine surtout chez le cheval, ces substances sont populaires en tant que compléments aux autres traitements du SAD.

b- Diacéréine

La diacéréine, ou diacérhéine, est un dérivé anthraquinonique qui possède une activité anti-inflammatoire modérée. Le métabolite actif de la diacéréine est un dérivé de la rhéine qui est retrouvé dans différentes plantes médicinales utilisées pour leur effet laxatif.

La diacéréine appartient à la classe des DMOAD, commercialisée en France dans le cadre du traitement des symptômes liés à la coxarthrose et la gonarthrose chez l'homme (Conrozier 2003).

Chez l'homme, la diacéréine existe sous forme de médicaments mais également sous forme de compléments alimentaires avec des concentrations très variables (Vidal). Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de la diacéréine chez le cheval à ce jour. Il n'existe pas non plus de préparations commerciales contenant de la diacéréine sur le marché français équin. Ainsi seul l'utilisation de la diacéréine chez l'homme est développée dans ce paragraphe.

i/ Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la diacéréine atteint une concentration plasmatique maximale en environ 2,5 heures. La prise lors d'un repas augmente la biodisponibilité d'environ 25% mais retarde l'absorption. Elle est fortement fixée aux protéines plasmatiques (99%) puis est rapidement métabolisée dans le foie par désacétylation en totalité sous forme de rhéine, métabolite actif. Celle-ci est ensuite sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination de la rhéine est approximativement de 4,5 heures. Son élimination est urinaire à 80 % sous formes sulfoconjuguées et glucuroconjuguées et à 20 % sous forme inchangée (Vidal).

ii/ Effets in-vitro

In vitro, la diacéréine et son métabolite, la rhéine, ont montré la capacité d'inhiber la phagocytose et la migration des macrophages, d'inhiber la production d'interleukine IL-1, d'augmenter la production d'inhibiteurs de metalloprotéinases-1, de COX-2, de TGF-h1 et TGF-h2 ainsi que de réduire l'activité collagénolytique (Steinmeyer 2006).

Dans certains modèles, la diacéréine stimule la synthèse des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique. Une action favorable sur le cartilage a été mise en évidence dans plusieurs modèles animaux de SAD (ralentissement de la progression des lésions cartilagineuses, par observation macroscopique, dans un modèle canin d'étude de l'arthrose) (Steinmeyer 2006, Vidal).

iii/ Efficacité clinique

Les études cliniques de bonne qualité prouvant l'effet analgésique et l'effet DMOAD de la diacéréine sont peu nombreuses.

Une étude portant sur la prise de diacéréine à la dose de 100 mg/jour pendant quatre mois a montré la supériorité de la diacéréine par rapport à un placebo dans le soulagement de la douleur lors des mouvements articulaires (Henrotin 2011).

La prise de 50 mg BID de diacéréine, pendant trois ans, a montré une diminution de la proportion de personnes atteintes de coxarthrose subissant une diminution de plus de 0,5 mm de l'interligne articulaire, par mesure radiographique. Cette étude soutient l'effet DMOAD de la diacéréine (Henrotin 2011).

Une autre étude réalisée sur des patients atteints de gonarthrose prenant 100 mg/jour de diacéréine pendant un an n'a pas montré d'amélioration des symptômes ni de modification de l'évolution radiographique des articulations par rapport au groupe placebo (Steinmeyer 2006).

La posologie recommandée est de 50 mg BID avec une prise préférentielle au milieu des repas. Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre gastro-intestinaux (diarrhée, selles molles et douleur abdominale). Des cas de prurit, éruptions cutanées et eczémas sont rapportés ainsi que des cas d'atteintes hépatiques, notamment d'ordre cytolytiques. En cas de surdosage, il peut survenir une diarrhée profuse rétrocedant avec un traitement symptomatique (Vidal).

La diacéréine possède une activité anti-inflammatoire modérée, à fortes doses et sans effet irritant sur l'estomac. Son action est lente et apparaît vers le trentième jour de traitement et devient significative vers le quarante-cinquième jour. L'effet est additif lors d'association avec les AINS (Steinmeyer 2006).

Les médicaments contenant de la diacéréine commercialisés en France sont Zondar® (Niverpharm) et Art50® (Negma).

c- Insaponifiables d'avocat et de soja

Les insaponifiables d'avocat et de soja sont des insaponifiables extraits des huiles d'avocat et de soja, le plus souvent dans les proportions un tiers d'avocat et deux tiers de soja, soit pour 300 mg d'insaponifiable, 100 mg d'insaponifiable d'avocat et 200 mg d'insaponifiables de soja. Les principaux composants de ces insaponifiables sont le phytosterols β sitosterol, le campesterol et le stigmasterol . Ils appartiennent à la classe des ASAAL et contribuent à soulager la douleur de l'arthrose. Ils sont trouvés sous forme de médicaments en France sous le nom Piasclédine 300® (Expanscience) mais il existe également des compléments alimentaires contenant ces substances chez l'homme.

La plupart des études ont été réalisées avec le Piasclédine® et l'extrapolation des données aux autres préparations commerciales existantes doit être réalisée avec prudence. L'utilisation des insaponifiables d'avocat et de soja est très peu documentée chez le cheval. Ce paragraphe traitera donc majoritairement de leur utilisation chez l'homme.

i/ Etudes *in vitro* et modèles animaux d'ostéoarthrose

Les études *in vitro* ont montré des effets du Piasclédine® sur les chondrocytes humains sains et arthrosiques en stimulant la synthèse d'aggrécans et d'autres composants de la matrice extracellulaire tels que le collagène de type II, en diminuant la production d'enzymes cataboliques (metalloprotéinases MMP-3) et de médiateurs pro-inflammatoires (interleukines IL-6 et IL-8). D'autre part, il est capable de neutraliser les effets délétères de l'interleukine IL-1b sur les chondrocytes inhibant ainsi l'induction des collagénases, la libération des metalloprotéinases MMP-3, 13 et la production de prostaglandines E2. Ils sont également capables de stimuler la production de facteur de croissance de transformation TGF- β (H10).

Le Piasclédine® présente également des effets sur les ostéoblastes et synoviocytes. En effet, il prévient les effets inhibiteurs des ostéoblastes sur la synthèse des composants de la matrice par les chondrocytes et inhibe la synthèse de collagénases par les synoviocytes (Henrotin 2011).

Dans des modèles animaux d'ostéoarthrose, il a été prouvé que le Piasclédine® prévient la dégradation du cartilage (diminution de la sévérité des lésions, augmentation de l'épaisseur du cartilage) en stimulant la synthèse des composants de la matrice tels que les glycoaminoglycanes et protéoglycanes (Henrotin 2011).

ii/ Efficacité clinique

Dans l'ensemble des études cliniques réalisées chez l'homme, quatre études apportent des indications sur les effets d'un traitement aux insaponifiables d'avocat et de soja (300mg/jour) dans le cadre de coxarthrose et de gonarthrose. Ces études révèlent que les insaponifiables d'avocat et de soja permettent une diminution légère à modérée de la douleur

articulaire (échelle VAS) ainsi qu'une baisse de la consommation d'AINS et d'autres substances analgésiques à moyen terme (trois à six mois). La seule étude réalisée sur une longue période, deux ans, ne réussit pas à démontrer d'effet DMOAD (Christensen 2008). La synthèse de ces quatre études qui a été réalisée indique qu'un traitement de trois mois aux insaponifiables d'avocat et de soja est bénéfique pour une personne sur six, avec une chance de succès plus grande s'il s'agit de gonarthrose plutôt que de coxarthrose (Christensen 2008).

A contrario des résultats cités ci-dessus, la seule étude réalisée chez le cheval, dans un modèle d'arthrose induite expérimentalement, montre que la prise d'insaponifiables d'avocat et de soja pendant soixante-dix jours n'aboutit pas à une diminution des signes de douleur et de boiterie mais est associée à une diminution de la sévérité de l'érosion du cartilage articulaire, des hémorragies synoviales et à une augmentation de la synthèse de glycoaminoglycanes au sein du cartilage. Ces données tendent à indiquer un effet DMOAD chez le cheval. Aucun effet secondaire marqué n'a été observé (Christensen 2008).

Chez l'homme, la posologie recommandée est de 300 mg par jour, en une prise, au cours d'un repas. Les effets secondaires observés sont rares avec des réactions d'hypersensibilité et des atteintes hépatiques avec élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine, des γ GT et des affections gastro-intestinales (diarrhées et épigastralgies) (Vidal).

d- Méthyl-sulfonyl-méthane

Le méthyl-sulfonyl-méthane (MSM) est complément alimentaire à destination de l'homme et du cheval. Il est souvent trouvé en association avec d'autres compléments alimentaires comme le sulfate de chondroïtine et la glucosamine. Il est très populaire aux Etats-Unis pour le traitement des problèmes rhumatologiques (Kim 2006). Cependant, les études montrant l'efficacité du méthyl-sulfonyl-méthane sont maigres chez l'homme et presque inexistantes chez le cheval.

Le méthyl-sulfonyl-méthane est un composé organosulfuré présent naturellement dans certains fruits, légumes et céréales ainsi que dans l'organisme au sein du liquide cérébrospinal et parfois du plasma. Dans les préparations commerciales, il est synthétisé par oxydation du diméthyl sulfoxide. Il est également nommé diméthyl-sulfone, méthyl-sulfone et DMSO_2 .

De nombreuses propriétés ont été attribuées au méthyl-sulfonyl-méthane dont des propriétés de chimioprévention, anti-inflammatoires, anti-athérosclérotiques, anti-oxydantes et d'inhibition de la synthèse de prostacyclines PGI₂ (Kim 2006). Le méthyl-sulfonyl-méthane serait également une source de soufre pour l'organisme et notamment pour les glycoaminoglycanes.

Au sein des études réalisées sur le méthyl-sulfonyl-méthane, trois études portent sur son utilisation par voie orale par des personnes atteintes de gonarthrose pendant douze semaines. A l'issue de ces études, il est observé une diminution de la douleur associée à la gonarthrose ainsi qu'une amélioration des capacités physiques. L'évaluation des effets a été réalisée à l'aide de l'index WOMAC. Le méthyl-sulfonyl-méthane présente une efficacité clinique mais celle-ci est modeste, surtout en comparaison de l'efficacité obtenue avec d'autres analgésiques comme les AINS (Kim 2006, Brien 2009)

Très peu d'effets secondaires sont rapportés dans ces études et ceux qui sont rapportés sont peu graves (ballonnements, constipations, indigestions, fatigues, difficultés à se concentrer, insomnies et maux de tête).

Les posologies utilisées chez l'homme sont variables selon les études et vont de 500mg TID à 3g BID. Les recommandations sont globalement entre 4 et 6 g/jour (Brien 2009).

Chez le cheval, à ce jour, aucune étude ne supporte l'efficacité du méthyl-sulfonyl-méthane dans le cadre de pathologies articulaires. Une seule étude réalisée, par un laboratoire producteur de nutraceutiques contenant du méthyl-sulfonyl-méthane chez le cheval, montre une amélioration des performances de chevaux de course à l'entraînement lors de traitements au méthyl-sulfonyl-méthane (Trumble 2005).

e - Acides gras polyinsaturés

i/ Présentation

Les acides gras polyinsaturés sont des acides gras présentant plusieurs insaturations au sein de leur squelette carboné. Ils sont divisés en familles selon la position de la dernière insaturation.

Dans la famille des *oméga 3* (ω -3), la dernière double liaison est entre le troisième et le quatrième atome de carbone, en partant du dernier groupement méthyl. La plupart des acides gras polyinsaturés ayant des bénéfices sur la santé appartiennent à la famille des *oméga-3* avec notamment les acides linoléique dont l'eicosapentaénoïque (EPA) et le docosahexaénoïque (DHA).

Une autre famille est celle des *oméga 6* (ω -6) où la dernière double liaison est située entre le sixième et le septième atome de carbone, avec notamment dans cette famille les acides linoléique et arachidonique.

Les *oméga 3* sont notamment trouvés dans les huiles de colza, de lin, de noix et de poissons ainsi que dans les produits issus de la mer (thon, saumon, sardine, crabe, anchois, crevette ...) tandis que les *oméga 6* sont plutôt trouvés dans les huiles de carthame, de tournesol, dans le maïs, le blé, le soja et les viandes.

Enfin, l'acide oléique appartient à la famille des *oméga 9* (ω -9). Il est principalement trouvé dans les huiles d'olive et de colza, dans les olives ainsi que dans les avocats (Lopez 2012).

Les acides gras polyinsaturés sont des acides gras essentiels et des précurseurs de nombreux eicosanoïdes donc de nombreux médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines, le thromboxane, les leucotriène et les résolvines. Leur conversion se fait par l'action de cyclo-oxygénases et de lipoxygénases. Les *oméga 3* et 6 génèrent différentes séries d'eicosanoïdes. En général, ceux issus des *oméga 6* sont pro-inflammatoires tandis que ceux issus des *oméga 3* sont anti-inflammatoires (Knott 2011).

Un apport alimentaire d'*oméga 6* est important et nécessaire de par leurs rôles au sein des membranes cellulaires et dans la synthèse des hormones et des eicosanoïdes. Cependant, un apport excessif en *oméga 6* par rapport aux *oméga 3* tend à modifier la synthèse d'eicosanoïdes au profit de substances pro-inflammatoires, pro-thrombiques et vasoconstrictrices (Lopez 2012).

Ainsi, en modifiant les apports alimentaires en *oméga 3* et en *oméga 6*, il serait possible d'avoir un effet dans la prévention et le développement de pathologies articulaires comme le SAD.

ii/ Etudes *in vitro* et sur des modèles animaux du SAD

Des études *in vitro* avec de l'acide α -linoléique, de l'acide eicosapentaénoïque et de l'acide docosahexaénoïque, appartenant à la famille des ω -3, ont été réalisées sur des explants cartilagineux de bovins ainsi que sur des chondrocytes humains et bovins. Ces études ont démontré le potentiel des *oméga* 3 à réduire l'expression de médiateurs de l'inflammation (interleukine IL-1 α , COX-2, 5-lipoxygénase, facteur de nécrose tumorale TNF α) et à diminuer l'expression et l'activité de facteurs du catabolisme (metalloprotéinases matricielles MMP-3 et 13) (Henrotin 2011). Les propriétés anti-inflammatoires des acides gras ont été attribuées à leurs capacités à stabiliser les membranes cellulaires, à inhiber la formation des médiateurs pro-inflammatoires et à leurs propriétés antioxydantes (Trumble 2005).

Une étude réalisée sur des lignées de cochons d'inde développant spontanément de l'arthrose et nourris avec une alimentation riche en ω -3, a montré une modification des marqueurs de l'arthrose : diminution des metalloprotéinases matricielles MMP-2, des réticulations du collagène, de la dénaturation du collagène de type II, augmentation de la teneur en glycoaminoglycane et de la densité de l'os sous-chondral. Cette étude indique qu'une alimentation riche en *oméga* 3 a le potentiel de diminuer l'évolution de l'arthrose au sein du cartilage et de l'os sous-chondral (Knott 2011).

Une autre étude utilisant un modèle d'arthrite inflammatoire induite sur des souris, a montré qu'une supplémentation en huile de poissons ou en huile issue de petites crevettes des eaux froides nommées krills, réduit les signes cliniques associés à l'arthrite, réduit l'œdème des membres ainsi que la prolifération synoviale par comparaison à un groupe contrôle.

iii/ Efficacité clinique

L'intérêt de la supplémentation en *oméga* 3 avec les acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque est assez bien documenté dans le cadre des maladies cardiovasculaires et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme (Baker 2012). Cependant, pour le SAD, les études sont moins nombreuses.

Une étude réalisée sur des patients atteints d'arthrose a montré que la prise d'extraits de moules vertes de Nouvelle-Zélande riches en *oméga*-3 améliore les symptômes liés au SAD notamment la douleur articulaire et la mobilité articulaire (Henrotin 2011).

Une autre étude réalisée sur des patients atteints de gonarthrose a montré que l'adjonction d'acides gras cétylés mono-insaturés entraîne une diminution des symptômes liés au SAD avec notamment une amélioration de l'indice de Lequesne et de la flexion du genou par comparaison à la prise d'un placebo (Flipo 2003).

L'utilisation de 300 mg/jour d'huile des crevettes krills a montré une réduction des symptômes du SAD (douleur, raideur et mobilité articulaire) évalués à l'aide de l'index WOMAC ainsi qu'une diminution de la concentration en protéine C réactive chez des patients atteints de gonarthrose ou de coxarthrose au bout de sept jours d'utilisation. Cette amélioration s'est prolongée pendant les trente jours que couvraient la période de l'étude (Lopez 2012).

Une étude s'est intéressée aux conséquences d'une supplémentation en acide linoléique (à raison de 0,01% du poids corporel/jour) par opposition à une supplémentation en huile de maïs sur les marqueurs de remodelage osseux et la longueur des foulées de chevaux sans

activité physique. Aucune modification de ces paramètres n'a été observée suite à la supplémentation en acide linoléique (Headley 2011).

D'autre part, l'intérêt d'une supplémentation en *oméga* 3 (acide α linoléique contenu dans l'huile de soja 4 g/jour, acide α linoléique contenu dans l'huile de lin 3 g/jour et acide docosahexaénoïque contenu dans des algues 28 g/jour) a été étudié dans le cadre de la santé et des performances de chevaux sains (sans signes de SAD). Les résultats de cette étude ne montrent ni amélioration des performances suite à la supplémentation ni modification des marqueurs sanguins de l'inflammation (Parsons 2013).

iv/ Cas de l'etypmyristoleate

Un autre acide gras utilisé en nutraceutique chez le cheval est l'etypmyristoleate. C'est un ester de l'acide cis-9-tétradécénoïque et de 1-hexadécanol, acide gras mono-insaturé *oméga* 5 avec une chaîne carbonique de quatorze carbones. Ses effets bénéfiques seraient dus à l'inhibition de la voie d'action de la 5-lipo-oxygénase, qui est responsable du métabolisme des leucotriènes, médiateurs de l'inflammation dans la cascade de l'acide arachidonique. Dans des modèles d'arthrose induite chez le rat, l'administration par voie orale d'etypmyristoleate a montré des propriétés chondroprotectives. Des patients atteints de gonarthrose ayant reçu de l'etypmyristoleate montrent une amélioration fonctionnelle du genou notamment lors des flexions. Malheureusement, il n'y a pas d'études réalisées chez le cheval pour prouver la sécurité, l'absorption, le métabolisme et l'efficacité de l'etypmyristoleate (Trumble 2005).

f- Hydrolysats de collagène

Les hydrolysats de collagène sont dérivés de la peau et des os de bovins et de porcins. Ils sont riches en acides aminés, principalement en proline et en lysine. Les hydrolysats de collagène de qualité pharmaceutique (PCH) sont obtenus par hydrolyse de gélatine pharmaceutique. Le poids moléculaire moyen est compris entre 2 000 et 6 000 Daltons. Après administration par voie orale, une partie des hydrolysats de collagène sont digérés en acides aminés dans l'intestin puis absorbés. Environ 10% des molécules de PCH traversent la paroi intestinale et atteignent le sérum sans être digérées. Ce pourcentage serait augmenté à 50% en combinant le PCH à des agents inactivateurs de la pepsine comme l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) (Moskowitz 2000).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de publication sur les effets d'un traitement aux hydrolysats de collagène chez le cheval dans le cadre du SAD.

Chez l'homme, les études réalisées avec des patients atteints de coxarthrose et/ou de gonarthrose, tendent à indiquer un effet positif de la prise de PCH sur des périodes de un à plusieurs mois. Les améliorations décrites suite à la prise de PCH sont une diminution de la douleur articulaire, une amélioration fonctionnelle de l'articulation et une diminution de la consommation de médicaments analgésiques en parallèle. Aucune modification radiologique n'est observée suite à la prise de PCH. Cependant, ces résultats ne sont pas constants selon les études. Ces variations peuvent être expliquées par des différences dans l'évaluation de la douleur (index WOMAC, VAS ou autres grilles d'évaluation). Néanmoins, les effets bénéfiques de la prise de PCH sont rapportés de façon plus constante lorsque les études portent sur des personnes présentant un SAD sévère (Van Vlijven 2012).

D'autres études de bonne qualité sont nécessaires pour pouvoir confirmer les effets thérapeutiques des hydrolysats de collagène et pour pouvoir les recommander dans le cadre du traitement du SAD chez l'homme.

Les PCH ont été comparés à la prise de glucosamine et de sulfate de chondroïtine sur plusieurs mois dans le cadre SAD. A l'issue de ces études, aucune différence d'efficacité entre ces deux groupes de nutraceutiques n'a pu être mise en évidence (Van Vijven 2012).

Les hydrolysats de collagène ne semblent pas avoir d'effet anti-inflammatoire ni d'effet analgésique directs. Deux hypothèses de mécanismes d'action ont été émises :

- action sur les chondrocytes en stimulant la synthèse de collagène matriciel au sein du cartilage articulaire.
- formation d'une réserve d'hydrolysats de collagène utilisable pour la synthèse du cartilage (Van Vijven 2012).

La posologie recommandée est de 10 g/jour chez l'homme.

Les effets secondaires décrits sont mineurs et principalement d'ordre gastro-intestinaux : sensation de goût désagréable, lourdeur, aigreur et ballonnement gastrique ainsi que des éructations (Moskowitz 2000).

Une préparation commerciale contenant des hydrolysats de collagène sous forme de « peptide de collagène bioactif » est l'Hyalgen® (Premedica) chez l'homme. Chez le cheval l'Ekyflex Arthro® (Audevard) contient des hydrolysats de collagène marin.

g- S-adenosylmethionine

La S-adenosylméthionine (SAM) est un métabolite non protéique impliqué dans les réactions de transfert des groupements méthyles entre enzymes. Elle est synthétisée à partir de la méthionine et de l'adénosine triphosphate par la méthionine adénosyl transférase au niveau du foie. Seul l'isomère (S) est biologiquement actif. Elle participe à de nombreuses réactions inflammatoires et analgésiques au sein de l'organisme ainsi qu'à la synthèse de l'épinéphrine (Malone 2002). La S-adenosylméthionine est un complément alimentaire humain très populaire outre-Atlantique mais non commercialisé en France (Clouet 2009). Le principe de la supplémentation en SAM est fondé sur l'hypothèse que l'organisme présenterait un niveau suboptimal en SAM et que l'apport de SAM par voie orale permettrait de normaliser sa concentration. La SAM est utilisée pour lutter contre la dépression, les cholestases et problèmes hépatiques, les migraines, la fibromyalgie et le SAD chez l'homme (Rutjes 2009).

i/ Etudes *in vitro* et modèles animaux du SAD

In vitro, la SAM augmente la synthèse et la sécrétion de glycoaminoglycanes par les chondrocytes articulaires humains issus d'articulations atteintes (Clouet 2009).

Dans des modèles animaux d'ostéoarthrose avec des lapins, la SAM induit un épaissement du cartilage et une augmentation du nombre de chondrocytes suggérant un potentiel réparateur de la SAM sur le cartilage articulaire (Maccagno 1987). Enfin, des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques ont été mises en évidence chez le rat et la souris (Stramentinoli 1987).

ii/ Efficacité clinique

Chez l'homme, par comparaison à la prise d'ibuprofène (400 mg BID), la SAM (400mg BID) présente une activité légèrement supérieure pour supprimer la douleur liée à la gonarthrose, sur une période d'un mois.

L'efficacité clinique de la SAM (400 mg TID) a été comparée à celle d'un autre AINS : le nabumétone (1200 mg SID) dans le cadre de personnes atteintes de gonarthrose. Il ressort de cette étude que les deux molécules présentent une efficacité égale au niveau du soulagement de la douleur et du fonctionnement articulaire mais l'amélioration clinique met plus de quatre semaines à se mettre en place pour la SAM par opposition à une amélioration clinique assez rapide pour le nabumétone (Jinhyun 2009).

Une autre étude a comparé l'efficacité de la SAM (400 mg TID) à celle du naproxène (250 mg TID) et d'un placebo dans le cadre de gonarthrose et de coxarthrose. L'issue de cette étude est une diminution de la douleur (au repos et à l'effort) ainsi qu'une amélioration fonctionnelle pour les trois traitements avec une différence significative en faveur de la SAM et du naproxène au bout d'un mois de traitement. Au bout de quinze jours de traitements, seul le naproxène présente une différence significative par rapport au placebo. La SAM est mieux supportée que l'AINS. Sa tolérance ne diffère statistiquement pas de celle du placebo (Caruso 1987).

Les mêmes résultats cliniques sont obtenus lors de la comparaison de la SAM (400 mg TID) avec le piroxicam (20 mg SID), avec l'indométhacine (Maccagno 1987) et avec le célécoxib (200 mg SID) (Rutjes 2009).

Une étude sur une période de deux ans indique des effets bénéfiques de la SAM sur la douleur et le fonctionnement articulaire. Ceux-ci sont visibles à partir de la deuxième semaine de traitement. La plupart des personnes, présentant une diminution des symptômes suite à la prise de SAM, voient ces effets dans les quatre premières semaines. Les effets augmentent progressivement jusqu'à six mois voir au-delà (Konig 1987).

Ainsi, d'après ces études, l'administration par voie orale chez l'homme de la SAM induit une diminution significative de la douleur articulaire et améliore le fonctionnement articulaire par comparaison avec les AINS. Cependant, ces améliorations cliniques sont plus longues à se mettre en place (quelques semaines) par rapport aux AINS (quelques jours).

Néanmoins, une revue Cochrane des essais publiés sur la SAM ne conclut pas à une diminution significative de la douleur ni une amélioration fonctionnelle différente de celle obtenue avec la prise d'un placebo. Cette revue ne recommande pas l'utilisation de la SAM en routine (Rutjes 2009).

iii/ Effets secondaires

Chez l'homme, la SAM est bien tolérée avec des effets secondaires mineurs et principalement d'ordre gastro-intestinaux (douleur gastrique, nausée, inconfort abdominale, pyrosis ...), cutané (démangeaisons ...) ou psychologiques (Jinhyun 2009, Konig 1987, Caruso 1987). La SAM augmente le turn-over de la sérotonine et les concentrations en norépinéphrine et dopamine ce qui peut être responsable d'effets secondaires au niveau du système nerveux central comme de l'anxiété, des maux de tête, de l'insomnie et de la nervosité (Gregory 2008).

iv/ Recommandations d'utilisation

Les doses habituellement recommandées chez l'homme sont comprises entre 800 mg et 1600 mg/jour.

Chez le cheval, la dose recommandée est de 600 mg/jour les deux premières semaines puis entre 400 et 600 mg/jour (Malone 2002). Cependant, aucune étude n'a été réalisée chez le cheval pour prouver son efficacité.

Les traitements contenant de la SAM sont assez chers ce qui peut être une limite à leurs utilisations. Il faut compter entre 45 et 90 euros pour un mois de traitement chez l'homme. De plus, la SAM est un composé très réactif donc peu stable dans le temps : la qualité des compléments alimentaires contenant de la SAM s'altère avec le temps jusqu'à ne plus contenir de SAM active. Les formulations contenant des sels de butanedisulfonate sont plus stables que les autres et permettent d'augmenter la biodisponibilité de la SAM (Gregory 2008).

En conclusion, la S-adenosylmethionine est une substance potentiellement intéressante pour le traitement du SAD bien qu'elle soit chère. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour prouver son efficacité.

De nombreux DMOAD sont disponibles sur le marché. L'acide hyaluronique et les compléments alimentaires sont utilisés en pratique courante chez l'homme et chez le cheval, les autres traitements sont plutôt utilisés en médecine équine. Leurs mécanismes d'action sont plus ou moins bien compris et les effets DMOAD sont plus ou moins bien démontrés ce qui n'empêche par leur large utilisation actuellement. Ils présentent l'avantage de pouvoir être utilisés en compétition.

Les anti-inflammatoires, analgésiques et DMOAD sont des traitements largement utilisés chez l'homme et le cheval en première intention. Les propriétés des différents traitements médicaux non régénératifs sont synthétisées dans le tableau XXXI. Les anti-inflammatoires et les antalgiques sont des traitements qui ont largement démontré leur efficacité dans le traitement du SAD. Les recherches scientifiques se tournent actuellement vers des traitements différents ayant pour objectif de participer à la régénération des articulations synoviales atteintes du SAD.

Tableau XXXI: Tableau de synthèse comparatif des différents traitements médicaux non régénératifs chez l'homme et chez le cheval

Traitements		Homme	Cheval
AINS	Administration	<i>Per os</i>	<i>Per os</i> , intraveineuse, (intramusculaire)
	Propriétés et efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire et analgésique - Diminution de la sensibilité articulaire, de la douleur (lors de la marche et nocturne), de la raideur articulaire et du gonflement articulaire - Supériorité des oxicams et coxibs : moins d'effets secondaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire et analgésique - Diminution du score de boiterie, de la douleur (à la palpation et à la mobilisation) et du gonflement articulaire - Supériorité de la phénylbutazone (puissance d'action et coût du traitement)
Topiques cutanés à action anti-inflammatoire		<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire et analgésique pour les articulations superficielles - Gel de diclofénac : efficacité jugée équivalente au diclofénac systémique avec moins effets secondaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Non utilisé en pratique courante - Efficacité non prouvée
Glucocorticoïdes	Administration	Intra-articulaire	
	Propriétés et efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire et analgésique durant plusieurs semaines - Soulagement de la douleur au repos et en activité 	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-inflammatoire et analgésique durant plusieurs semaines - Diminution du score de boiterie et augmentation de l'amplitude articulaire
Paracétamol		<ul style="list-style-type: none"> - Antalgique oral de première intention - Diminution de la douleur articulaire et amélioration de la qualité de vie des patients 	<ul style="list-style-type: none"> - Non utilisé en pratique - Efficacité non évaluée
Opioides	Administration	Majoritairement <i>per os</i> ou sublinguale	<i>Per os</i> (tramadol), intraveineux, intramusculaire
	Propriétés et efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésique de 2nd intention pour les douleurs rebelles - Diminution de la douleur, amélioration de la mobilité articulaire, de la capacité fonctionnelle, du bien-être général et du sommeil 	<ul style="list-style-type: none"> - Morphine et butorphanol rarement utilisés - Utilisation du tramadol en cours de recherche - Efficacité non étudiée
Anesthésiques locaux	Administration	Intra-articulaire	
	Propriétés et efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Insensibilité articulaire pendant quelques heures - Utilisation surtout en compétition - diminution de la douleur et amélioration du fonctionnement articulaire de façon identique à la morphine intra-articulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Insensibilité articulaire pendant quelques heures - Utilisation surtout en compétition - Efficacité non prouvée

Tiludronate	Administration	<i>Per os</i> , intraveineuse	Intraveineuse
	Propriétés et efficacité	- DMOAD, diminution de la résorption osseuse - Non utilisé chez l'homme	- DMOAD, diminution de la résorption osseuse et régulation du remaniement osseux - Analgésie par diminution de la lyse osseuse anormale - Manque d'études prouvant l'efficacité pour le SAD
	Administration	Intra-articulaire	
	Propriétés et efficacité	- DMOAD, analgésique, anti-inflammatoire, chondroprotecteur et viscosupplémentation - Efficacité variable selon les études, effet modéré - Utilisation en parallèle de l'injection de glucocorticoïdes	- DMOAD, analgésique, anti-inflammatoire, chondroprotecteur et viscosupplémentation - Efficacité variable selon les études, manque de preuves de son efficacité - Utilisation en parallèle de l'injection de glucocorticoïdes - Injection intra-articulaire déconseillée (synovites réactionnelles)
Polysulfate de pentosane	Administration	Intramusculaire, intra-articulaire et <i>per os</i>	Intramusculaire
	Propriétés et efficacité	- DMOAD, diminution de l'inflammation synoviale et chondroprotection - Diminution de la douleur (au repos, lors de l'exercice et la nuit), de la raideur articulaire et amélioration du fonctionnement articulaire global pendant 2 mois. - Non disponible en France	- DMOAD, diminution de l'inflammation synoviale et chondroprotection - Diminution du score de boiterie et du gonflement articulaire - Non disponible en France
PSGAG	Administration		Intra-articulaire, intramusculaire
	Propriétés et efficacité	- Non évaluées	- DMOAD, chondroprotecteur (IM et IA) - Diminution du score de boiterie, du gonflement articulaire et amélioration du degré de flexion (IA)
Compléments alimentaires	Administration	<i>Per os</i>	
	Propriétés et efficacité	Très grand nombre de compléments alimentaires disponibles sur le marché avec peu d'études de qualité prouvant leur efficacité, grande hétérogénéité dans les résultats de ces dernières - DMOAD et ASAAL - Effet modeste avec diminution de la douleur, amélioration du fonctionnement articulaire, diminution de la prise d'analgésiques, voire retard au développement du SAD.	

III. Traitements médicaux régénératif

Dans le but de diminuer la dégénérescence des différents tissus articulaires lors du SAD, de nouvelles thérapies s'intéressent non seulement au contrôle de l'inflammation et de la douleur mais aussi à la régénération tissulaire. Ces traitements entrent dans la catégorie de la médecine régénérative. Plusieurs approches thérapeutiques sont en cours de développement.

Une partie de ces traitements sont obtenus à partir de l'organisme, transformés puis injectés au sein des articulations atteintes du SAD, ces traitements sont dits autologues. Le sérum autologue conditionné, le plasma enrichi en plaquettes et les cellules souches mésenchymateuses font partis des traitements médicaux régénératifs autologues.

Les autres traitements régénératifs existants ou en cours de développement sont d'origine synthétique ou semi-synthétique comme la prolothérapie.

A/ Sérum autologue conditionné

Le sérum autologue conditionné (ACS) est produit à partir de sang veineux du patient mis à incuber dans des conditions particulières pour augmenter la concentration en cytokines et en facteurs de croissance et tout particulièrement la concentration de la protéine antagoniste des récepteurs à l'interleukine 1 abrégée IL-1Ra. Dans le cadre du SAD, l'apport de ces cytokines anti-inflammatoires, principalement l'IL-1Ra, permet de diminuer l'inflammation et la destruction articulaire entraînant une amélioration clinique des patients et chevaux atteints du SAD (Frisbie 2007). Il appartient au groupe des biomédecines régénératives autologues.

1. Présentation de l'ACS

Pour rappel, lors du SAD, les chondrocytes et les synoviocytes augmentent leur production de cytokines pro-inflammatoires ce qui entraîne une augmentation des activités cataboliques au sein de l'articulation ainsi qu'une diminution de la synthèse de collagène participant à la destruction des différents éléments de l'articulation.

L'interleukine-1 β (IL-1 β) est une des principales cytokines pro-inflammatoires produites avec le facteur de nécrose tumorale TNF- α . Ces deux cytokines stimulent la production d'autres cytokines pro-inflammatoires notamment l'IL-6 et l'IL-8 ainsi que la synthèse d'iNOS, de COX-2 et de phospholipases A type 2. Ces molécules entraînent la production d'oxyde nitrique, de prostaglandines E2 et de facteurs d'activation des plaquettes. Ces médiateurs favorisent la dégradation du cartilage articulaire en inhibant la synthèse des protéoglycanes et du collagène ainsi qu'en activant des metalloprotéinases matricielles MMP (Fox 2010).

L'interleukine 1 β est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif puis il est converti par la caspase-1 (ou enzyme de conversion de l'IL-1 β) en IL-1 active. L'IL-1 se fixe sur un récepteur présent sous 2 types. Le récepteur de type I présente une forte affinité pour l'IL-1 α tandis que le récepteur de type II présente une plus forte affinité pour l'IL-1 β .

Le récepteur IL-1 type II est « incomplet » : il manque un domaine cytoplasmique qui empêche la transmission du signal après fixation de l'IL-1.

Les récepteurs IL-1 type I sont très nombreux à la surface des chondrocytes et des cellules synoviales ce qui explique la forte sensibilité de ces cellules à l'IL-1.

L'IL-1Ra est une cytokine anti-inflammatoire naturellement présente au sein des articulations. Elle se fixe sur les récepteurs membranaires à IL-1 type I et type II au niveau des chondrocytes empêchant ainsi l'interleukine-1 libre de se fixer. L'IL-1Ra entre donc en compétition avec l'IL-1 sur ces récepteurs (Frisbie 2007).

Le principal but de l'ACS est d'obtenir une forte concentration d'IL-1Ra au sein du sérum afin de bloquer par compétition l'ensemble des récepteurs à l'IL-1 neutralisant l'activité biologique de l'interleukine-1 et donc la médiation de l'inflammation au sein du liquide synovial (Fox 2010).

Il a été émis l'hypothèse que lors de processus dégénératif articulaire, la concentration locale en IL-1Ra est trop faible pour pouvoir empêcher la destruction des structures articulaires (Wehling 2007).

2. Méthode de production de l'ACS

Pour produire l'ACS, un système a été développé nommé Orthokine® (Orthogen AG). Chez le cheval, le nom couramment utilisé pour parler de l'ACS est le nom de la méthode utilisé pour le produire : l'IRAP® abréviation d'*Interleukine-1 Receptor Antagonist Protein* (Artrex VetSystems). Ces systèmes permettent de produire directement l'ACS au sein des cabinets et cliniques.

La méthode de production de l'ACS est la même chez l'homme et chez le cheval :

- 1) 50 à 60 mL de sang veineux sont collectés de façon aseptique au sein d'une seringue spécifique contenant 200 billes de verre recouvertes de sulfate de chrome.
- 2) La seringue est mise à incuber à 37°C avec 5% de CO₂ pendant 24 heures.
- 3) Centrifugation du sang pendant 10 min à 3 750 tours/minutes.
- 4) Prélèvement du sérum et conditionnement au sein de petites seringues en passant par un filtre stérile spécifique.

Le sérum ainsi obtenu peut être directement injecté au sein des articulations ou alors conservé par congélation à -18°C pendant un an afin de réaliser ultérieurement les injections (Fox 2010).

Un seul prélèvement de 50 à 60 mL de sang permet de préparer plusieurs doses de sérum autologue à injecter au sein d'une ou plusieurs articulations.

Lors de la phase d'incubation, le contact entre les billes de verre contenues dans les seringues et les leucocytes provoque une production et une accumulation de cytokines anti-inflammatoires et de facteurs de croissance au sein du sérum avec principalement une forte augmentation en IL-1Ra. Ainsi le sérum récupéré après centrifugation est ultra concentré en IL-1Ra jusqu'à 140 fois sa valeur initiale (Fox 2010).

A l'aide de cette méthode, il n'y a pas d'augmentation significative en cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α). Mais d'autres cytokines anti-inflammatoires sont en concentration augmentée: IL-4, IL-10, IL-13 ainsi que des facteurs de croissance comme le facteur de croissance de transformation TGF- β , le facteur de croissance analogue à l'insuline IGF-1, le facteur de croissance des hépatocytes HGF, le facteur de l'endothélium vasculaire VEGF, le facteur de croissance des fibroblastes FGFb et le facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF (Wehling 2007). La liste des cytokines et facteurs de croissance au sein de l'ACS est sûrement plus importante que celle susmentionnée. Il existe une grande variation des concentrations de ces molécules au sein de l'ACS selon les individus.

Après incubation, le niveau de protéines au sein du sérum reste inchangé, le taux de glucose diminue d'un tiers et une augmentation de la concentration en potassium est mesurée (Fox 2010).

A la vue de la longue liste des molécules présentes au sein du sérum autologue, les effets cliniques obtenus ne peuvent être accordés uniquement à l'IL-1Ra mais plutôt à une synergie de l'ensemble des facteurs présents.

3. Efficacité clinique et recommandations d'utilisation chez le cheval

L'efficacité clinique des injections intra-articulaires d'ACS (obtenu par la méthode Orthokine®) dans le cadre du SAD a été prouvée par plusieurs études. Les principaux effets observés sont une diminution de la douleur et une augmentation de la mobilité de l'articulation touchée.

Une étude a été réalisée sur des chevaux présentant une arthrose induite expérimentalement au sein de l'articulation intercarpienne. Lors de cette étude, quatre injections de 6 mL d'ACS ont été réalisées à 7 jours d'intervalle. Par comparaison avec les chevaux témoins (injection d'un tampon phosphate salin), les chevaux traités présentent une diminution du score de boiterie et de l'épanchement articulaire ainsi qu'une baisse de la douleur lors de la manipulation de l'articulation. Au niveau histologique, une diminution de l'hyperplasie de la membrane synoviale est observée. Lors de l'analyse du liquide synovial, une baisse du taux protéique est mesurée au sein des articulations traitées ainsi qu'une augmentation de la concentration en IL-1Ra, celle-ci devient apparente au 35^e jour et est toujours mesurable à 70 jours ce qui peut être le signe que l'apport d'IL-1Ra stimule la production endogène d'IL-1Ra (Frisbie 2007).

Une autre étude s'est intéressée à l'utilisation de l'ACS dans le cadre de chevaux présentant un SAD ayant déjà été traitée avec des glucocorticoïdes ou de l'acide hyaluronique en intra-articulaire avec peu ou pas de succès. Deux ou trois injections avec 2 mL d'ACS sont réalisées à 8 – 12 jours d'intervalle. Différents types d'articulations sont traités dans cette étude (articulation interphalangienne proximale, articulation métacarpo-phalangienne et métatarso-phalangienne, articulations du carpe, du jarret et de la hanche). Une grande majorité des chevaux (221 sur 262) présentent une amélioration clinique six semaines après le traitement avec soit une diminution du score de boiterie soit une disparition de celle-ci.

L'ACS est particulièrement recommandé pour les chevaux n'ayant pas ou peu répondu aux traitements intra-articulaires habituels comme les glucocorticoïdes et l'acide hyaluronique ainsi que pour les cas de signes inflammatoires articulaires importants ou de pertes de cartilage où les glucocorticoïdes sont contre-indiqués. Enfin, l'utilisation de l'ACS peut être réalisée à une fréquence beaucoup plus élevée qu'avec les glucocorticoïdes.

L'ACS est couramment utilisé par les vétérinaires qui peuvent le produire eux-mêmes à la clinique s'ils ont le matériel ou faire le prélèvement de sang et l'envoyer à un laboratoire.

Chez le cheval, au moins 2 à 3 injections à un intervalle de 8 à 14 jours sont recommandées pour traiter une articulation.

Le volume injecté varie de 1 à 8 mL selon la taille et la localisation de l'articulation. Après une chirurgie, la première injection ne doit être réalisée avant 7 jours. Après l'injection, il est recommandé de laisser le cheval au repos pendant 3 jours. Dans les cas de SAD sévère, les injections peuvent être renouvelées 2 à 3 fois par an.

4. Efficacité clinique et recommandations d'utilisation chez l'homme

L'utilisation de l'ACS est moins courante en rhumatologie humaine que vétérinaire.

L'efficacité clinique de l'ACS a été comparée à celle de l'acide hyaluronique et d'un placebo (solution saline) en intra-articulaire dans le cadre de la gonarthrose. Une diminution des symptômes liés au SAD (douleur, raideur et mobilité articulaire) ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie sont mis en évidence et ce de façon plus importante pour les personnes traitées avec l'ACS par rapport aux 2 autres groupes, sur une période de 6 mois post-traitement (Baltzer 2009). Au bout de 2 ans, une efficacité clinique est encore observée au sein des groupes avec une amélioration toujours plus importante pour la population traitée avec l'ACS (Moser 2007).

Dans une autre étude, l'efficacité clinique de l'ACS est comparée à celle d'un placebo (solution saline) par voie intra-articulaire dans le cadre de la gonarthrose. Une amélioration clinique est observée dans les deux groupes mais celle-ci est plus importante avec l'ACS (Auw Yang 2008).

Dans le cadre de la coxarthrose, une amélioration clinique est également observée lors de l'utilisation de l'ACS. Cette efficacité clinique n'est statistiquement pas meilleure lors d'administration conjointe avec de la triamcinolone (Baltzer 2013).

En résumé, les études réalisées avec l'ASC indiquent un effet thérapeutique sur la douleur articulaire lors de gonarthrose et de coxarthrose. L'efficacité est prouvée quel que soit le grade de la coxarthrose tandis que pour la gonarthrose l'efficacité n'est prouvée que dans les cas mineurs à modérés (Baltzer 2013). Il faut cependant noter que lors de ces études, le nombre d'injections (et donc le nombre d'aspiration du liquide synovial avant l'injection de produit) est plus important pour les personnes traitées avec de l'ASC que pour les autres.

Le nombre d'injections recommandé est plus important chez l'homme par rapport au cheval, avec un total de six injections réparties en deux injections par semaine sur trois semaines (Wehling 2007). Une quantité de 2 mL d'ACS est généralement injecté au sein du genou ou de la hanche.

5. Effets secondaires

L'ACS est bien toléré lors d'administration intra-articulaire. La fréquence des effets secondaires est identique entre les individus traités avec l'ACS et les individus ayant reçu des injections de solution saline. La plupart des effets secondaires observés sont mineurs et localisés au point d'injection avec notamment des réactions locales ou des douleurs qui régressent sans intervention médicale particulière dans les 24 heures (Baltzer 2009).

En conclusion, l'ACS possède une efficacité clinique dans le cadre du SAD avec une diminution de la douleur et une amélioration du fonctionnement articulaire. Un des avantages majeurs est qu'il n'est pas détectable au sein de l'organisme lors des recherches courantes réalisées dans le cadre des contrôles anti-dopage. Chez l'homme, une déclaration d'utilisation de l'ACS doit-être réalisée mais aucune autorisation d'utilisation n'est nécessaire (Fox 2010).

Il reste encore à déterminer si l'ACS présente des actions chondroprotectrices, chondrorégénératives ou DMOAD (Baltzer 2009).

Les paragraphes suivants présentent d'autres médicaments ou molécules ayant une action sur l'interleukine IL-1 ou sur son récepteur et qui sont donc susceptibles de jouer un rôle dans le cadre du traitement du SAD.

6. L'Anakinra et le pralnacasan

a- Anakinra

A l'heure actuelle, il existe sur le marché des médicaments contenant de l'IL-1Ra synthétique. L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine produit en laboratoire à l'aide d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinante. L'anakinra est commercialisé en France sous le nom de Kineret® (Swedish Orphan Biovitrum). Il dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde humaine, l'administration se faisant par voie sous-cutanée (Vidal). Son efficacité clinique dans le cadre du SAD n'a pas été mise en évidence lors d'études utilisant l'anakinra en injection intra-articulaire de 50 mg ou de 150 mg (Berenbaum 2009, Clouet 2009).

Une étude s'est intéressée à l'addition d'anakinra lors d'injection conjointe d'ACS et de glucocorticoïdes dans le cadre de la coxarthrose, aucune amélioration clinique supplémentaire n'est observée suite à l'adjonction d'anakinra (Baltzer 2013).

b- Pralnacasan

Le pralnacasan est le précurseur d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1 β . Cette enzyme est détectée au sein de la membrane synoviale et du cartilage articulaire. Son expression est augmentée dans les tissus atteints du SAD. Les études *in vitro* avec des explants de cartilage et de synovie issus d'articulations arthrosiques indiquent que le pralnacasan inhibe complètement la formation d'IL-1 β actif.

In vivo, l'efficacité du pralnacasan a seulement été mise en évidence dans deux études sur des modèles murins de gonarthrose. Dans ces études, une diminution significative du score histopathologique du SAD a été observée par rapport aux groupes témoins indiquant une diminution de la dégradation articulaire et donc un effet DMOAD. Cependant la seule étude clinique réalisée chez l'homme avec le pralnacasan administré par voie orale a été faite dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde humaine. Cette étude a été stoppée avant la fin à cause d'effets toxiques (Rudolphi 2003).

7. Thérapie génique et production d'IL-1Ra

L'IL-1Ra injecté directement au sein des articulations a une courte durée de vie, demi-vie d'environ 4 heures chez l'homme. Pour pallier à cela des études se sont intéressées au transfert de gènes afin d'obtenir une transcription du gène codant pour l'IL-1Ra au sein des articulations arthrosiques et ainsi avoir une source endogène de production d'IL-1Ra.

Un essai a été réalisé avec succès dans un modèle équin de SAD en utilisant un adénovirus comme vecteur du gène codant pour l'IL-1Ra. Dans cet essai, les changements articulaires liés au SAD sont minimisés et le score de boiterie des chevaux est diminué. La concentration en IL-1Ra est augmentée au sein de l'articulation pendant environ quatre semaines (Fox 2010). D'autres études prometteuses ont été réalisées dans le cadre de modèles canins et murins d'arthrose.

B/ Plasma enrichi en plaquettes

Le plasma enrichi en plaquettes (PRP) est défini comme un produit plasmatique contenant une concentration plaquettaire supérieure de trois à cinq fois celle du plasma. Il est issu du sang du patient qui est centrifugé pour éliminer les autres composés sanguins (globules rouges et leucocytes). Les termes « concentré plaquettaire », « plasma riche en plaquettes » et « concentré riche en plaquettes » sont également utilisés pour désigner le PRP (Zhu 2013).

Pour rappel, la concentration plaquettaire du sang humain est comprise entre $1,5 \cdot 10^5$ et $3 \cdot 10^5$ plaquettes/mL ce qui donne une concentration plaquettaire du PRP allant de $0,45 \cdot 10^6$ à $1,5 \cdot 10^6$ plaquettes/mL avec une concentration optimale de $1 \cdot 10^6$ plaquettes/mL.

Chez le cheval, la concentration plaquettaire dans le sang est un peu plus faible ($1 \cdot 10^5$ à $2,5 \cdot 10^5$ plaquettes/mL) ce qui diminue légèrement la concentration plaquettaire du PRP. Cependant, la concentration $1 \cdot 10^6$ plaquettes/mL est également la concentration de référence du PRP chez le cheval.

Le PRP est composé de nombreux facteurs bioactifs (facteurs de croissance, protéines ...). Ils sont contenus dans les plaquettes et leurs granules alphas. La dégranulation des plaquettes suite à un stimulus est nécessaire à la libération des facteurs bioactifs (Textor 2011).

Ces facteurs sont capables de promouvoir plusieurs aspects de la cicatrisation, de la régénération tissulaire. Ils ont également un rôle dans la protection tissulaire. Ils favorisent la cicatrisation du tissu en augmentant le recrutement, la prolifération et la différenciation des cellules impliquées dans la régénération tissulaire (DeChellis 2011).

Le PRP, tout comme le sérum autologue conditionné, appartient aux biomédecines régénératives autologues.

Le PRP est principalement étudié et utilisé dans le traitement des tendinites et des desmites. Son utilisation dans le cadre des affections articulaires est encore anecdotique bien que de nombreuses études soient en cours dans le cadre du SAD.

Issu de sang autologue, l'administration du PRP n'est pas détectable actuellement lors des contrôles anti-dopage ce qui constitue un avantage pour une utilisation chez l'homme ou chez le cheval athlète.

1. Méthodes de préparation du PRP

Le PRP est obtenu à partir d'un prélèvement de sang autologue. L'un des principaux points noirs du PRP est l'absence de standardisation du protocole de préparation ce qui mène, selon la technique utilisée, à des produits finaux de compositions différentes. Ceci est d'autant plus vrai que la composition du sang, point de départ du PRP, peut-être différente d'un patient à l'autre.

De nombreux systèmes de préparation sont disponibles sur le marché ce qui mène à des disparités sur la composition finale du produit avec des concentrations plaquettaires variables, avec une présence ou non de leucocytes et de globules rouges au sein du PRP (DeChellis 2011).

a- Prélèvement de sang

Le principe de base de quasiment tous les protocoles est le suivant : un prélèvement de sang veineux suivi de centrifugations.

Le prélèvement de sang est réalisé avec une aiguille de diamètre important pour éviter l'activation prématurée des plaquettes. La prise de sang se fait de manière stérile au niveau de veines superficielles comme les veines cubitales chez l'homme et veines jugulaires chez le cheval. Le sang est prélevé dans une seringue contenant un anticoagulant comme le citrate de trisodium, le citrate phosphate dextrose, l'acide éthylènediamine tétraacétique (EDTA) ou l'acide citrique-citrate-dextrose. Le volume de sang prélevé est fonction du système de production et de la lésion à traiter (Steinert 2012).

b- Production du PRP par centrifugation

La production du PRP fait ensuite intervenir deux étapes de centrifugation. La première centrifugation a pour but de séparer par gravité la fraction contenant les globules rouges (couche inférieure) du plasma et de la couche leucoplaquettaire (couches intermédiaire et supérieure). La seconde centrifugation divise le plasma en deux avec une fraction dite « pauvre en plaquette » et une fraction riche en plaquette, autrement appelée PRP (Steinert 2012).

Certains systèmes de préparation ne présentent qu'une seule étape de centrifugation comme le système GPS III® du laboratoire Biomet qui utilise une membrane spéciale pour extraire le PRP après la première centrifugation (Steinert 2012).

La fabrication du PRP peut-être réalisée avec des tubes de sang standards et une centrifugeuse en réalisant les prélèvements manuellement entre les étapes de centrifugation. Des kits commerciaux ont été développés. Le système SmartPREP® (laboratoire Harvest Technologie) et le système GPSII® (laboratoire Biomet) sont faciles à utiliser, permettent de gagner du temps et de maintenir plus facilement la stérilité du produit (Textor 2011).

c- Production du PRP par gravité

Une technique différente de production du PRP existe sur le marché vétérinaire équin avec le système E-Pet® (laboratoire Pall Animal Health). Ce système utilise une filtration par gravité pour concentrer les plaquettes. Il présente l'avantage d'être rapide avec un temps de préparation de dix minutes seulement et ne nécessite pas d'avoir une centrifugeuse (Textor 2011).

d- Activation des plaquettes

Une fois le PRP obtenu, certains systèmes recommandent l'activation du PRP pour provoquer leur dégranulation et ainsi libérer les facteurs de croissance contenus dans les granules alphas. Pour cela, de la thrombine ou du chlorure de calcium peuvent-être ajoutés à la solution. La dégranulation commence approximativement 10 min après la mise en contact et environ 70% des facteurs présynthétisés sont libérés (Steinert 2012).

La répétition de quatre cycles de congélation-décongélation peut également être réalisée pour la libération des facteurs de croissance lyse cellulaire (Dragoo 2012).

L'activation du PRP par des substances exogènes est un sujet qui fait débat. En effet, certains auteurs suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'activer les plaquettes avant l'injection vu qu'elles dégranulent spontanément au contact du collagène de type I (DeChellis 2011) des articulations ou au contact de la thrombine issue de petits saignements dus à l'injection locale (Cerciello 2013).

Le procédé de concentration des plaquettes, spécifique à chaque système, ne permet pas toujours d'obtenir un concentré plaquettaire « pur ». Ainsi, certains PRP présentent des taux résiduels de cellules sanguines comme les leucocytes et les érythrocytes. Son caractère autologue et l'absence de standardisation quant au protocole de préparation confère au PRP une composition biologique variable avec notamment des concentrations en facteurs de croissance au sein des plaquettes variables entre les individus (Spanevello 2013). Le caractère variable du PRP est d'autant plus vrai qu'une activation prématurée et spontanée des plaquettes peut arriver et entraîner une diminution de la concentration plaquettaire (Textor 2011).

2. Facteurs bioactifs contenus au sein des plaquettes

Les facteurs de croissance sont nombreux au sein du PRP. Une partie de ceux-ci sont détaillés dans la suite du paragraphe. Les concentrations des facteurs au sein du PRP ne sont pas précisées étant donné qu'elles sont assez variables selon la technique de fabrication du PRP utilisée.

- **IGFBP-3** : L'IGFBP-3 (protéine 3 de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline) présent dans le PRP limite la biodisponibilité de l'IGF-1 (facteur de croissance insulinoïque 1), inhibe la chondrogenèse, induit l'apoptose des cellules souches mésenchymateuses et est un antagoniste du TGF-1 (facteur de croissance transformant 1) (Dragoo 2012).
- **PDGF-BB** : le PDGF-BB (facteur de croissance dérivé des plaquettes BB) stimule la mitogénèse des cellules mésenchymateuses, joue un rôle dans la redifférenciation des chondrocytes dédifférenciés vers la lignée chondrogénique et dans la synthèse de protéoglycanes (Dragoo 2012).
- **IGF-1** : L'IGF-1 (facteur de croissance insulinoïque 1) est impliquée dans la différenciation des chondrocytes au sein des cartilages de conjugaison en orientant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses vers la lignée chondrogénique et la réparation du cartilage.
- **bFGF** : Le bFGF (facteur de croissance des fibroblastes) augmente le potentiel chondrogénique et mitotique des chondrocytes et des adipocytes dérivés des cellules souches.
- **TGF- β 1** : Le TGF- β 1 (facteur de croissance de transformation beta 1) joue un rôle central dans la croissance et la différenciation des cellules mésenchymateuses en chondrocytes et présente des propriétés anaboliques dans la réparation du cartilage (Dragoo 2012). Il diminue l'expression génique du collagène de type I ce qui stimule l'expression du collagène de type II et des agrécanes. En coopération avec le FGF, il augmente la migration des cellules stromales de la moelle osseuse vers le site lésé (Zhu 2013).
- **BMP-2 et BMP-4** : *In vitro*, les BMP-2 et BMP-4 (protéines de morphogénétiques osseuses 2 et 4) induisent la chondrogenèse des cellules souches mésenchymateuses et stimulent la production de protéoglycanes de la matrice extracellulaire du cartilage (Dragoo 2012).
- **IGFBP-2 et IGFBP-3** : Les IGFBP-2 et IGFBP-3 (protéine 2 et 3 de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline) inhibent la chondrogenèse.

- VEGF : le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) est une des principales cytokines impliquées dans la régulation de l'angiogénèse et l'ossification (Dragoo 2012).
- HGF : L'HGF (facteur de croissance hépatocytaire) participe à la régulation de la croissance, de la migration et de la morphogénèse des cellules. Il présente également un rôle antifibrotique (Anitua 2012).
- EGF : L'EGF (facteur de croissance épithélial) stimule le chimiotaxisme et la mitogénèse des cellules des lignées épithéliales et mésenchymateuses (Anitua 2012).

La concentration des facteurs de croissance au sein du PRP varie peu en fonction de l'âge du patient (à l'exception de l'IGFBP-3, PDGF-BB et du IGF-1) ce qui suggère que le contenu moléculaire et le potentiel thérapeutique du PRP est similaire pour les patients âgés de vingt à soixante ans. Pour ce qui est de l'IGFBP-3, PDGF-BB et du IGF-1, leur concentration au sein du PRP est plus basse chez les personnes âgées de plus de trente ans par rapport à celles âgées de moins de trente ans. Une différence est également observée au niveau de la concentration en PDGF-BB entre les personnes de moins de quarante ans et de plus de quarante ans en faveur des plus jeunes (Dragoo 2012).

Ainsi, les facteurs de croissance contenus dans le PRP favorisent une augmentation de l'angiogénèse, de la migration cellulaire, de la mitogénèse et de leur différenciation afin de permettre le remodelage du tissu lésé.

Le PRP contient de nombreux facteurs de croissance pro-chondrogéniques mais des facteurs de croissance pro-inflammatoires (TNF α et IL-1) sont également présents ce qui peut limiter le potentiel chondrogénique du PRP (Spanevello 2013).

Les plaquettes contiennent également :

- des protéines matricielles comme la fibrine, la fibronectine, la vitronectine et la thrombospondine (...),
- des facteurs de coagulation,
- et des antiprotéases.

Ces éléments sont d'importants facteurs d'adhésion cellulaire, de chimiotaxisme, de synthèse collagénique, d'angiogénèse, de mitose entourant les cellules (Steinert 2012).

La demi-vie de ces facteurs est cependant courte après leur libération par les plaquettes.

3. Effets *in vitro* du PRP

Les études *in-vitro* montrent que le PRP a le potentiel d'inhiber les excès inflammatoires par action sur l'interleukine IL-1 et d'augmenter la prolifération et la maturation des cellules souches. Les facteurs angiogéniques favorisent l'apport de sang au niveau de la zone lésée ce qui facilite l'apport de facteurs de cicatrisation.

En culture avec des synovocytes et des chondrocytes, le PRP présente les effets suivants :

- induction de la synthèse de glycoaminoglycanes, de collagène de type I et II par les chondrocytes,
- apport d'un support d'accroche à ces cellules,
- induction de l'activité mitogénique des cellules issues de l'os trabéculaire humain,
- stimulation de la prolifération des cellules ostéoblastiques humaines ainsi que des chondrocytes,
- et stimulation de la sécrétion d'acide hyaluronique par les cellules synoviales (Anitua 2012, Zhu 2013).

Une augmentation de la concentration en IL-8, TIMP-1 (inhibiteur des metallopeptidases1), FGF-2 et VEGF est également mesurée au sein de la culture de synoviocytes mais pas au sein de chondrocytes, au contact du PRP (Nguyen 2011).

4. Mode d'administration du PRP

L'administration du PRP se fait par voie intra-articulaire après asepsie rigoureuse du site d'injection. Une légère sédation peut être réalisée avant l'injection.

Chez le cheval, le protocole d'administration est de trois injections à deux semaines d'intervalle. Chez l'homme, un contrôle est réalisé trois à quatre semaines après la première injection pour évaluer la nécessité d'une nouvelle injection. Un maximum de trois injections peut être réalisé. La plupart des auteurs proposent ce protocole sans qu'il n'y ait un véritable consensus à l'heure actuelle (De La Mata 2013).

Chez l'homme, l'administration intra-articulaire de PRP est indiquée pour le SAD à un stade modéré.

5. Efficacité clinique

Chez l'homme, des études ont montré des propriétés analgésiques du PRP. Dans le cadre de chirurgies articulaires, du PRP est injecté pendant la chirurgie. Il en résulte une diminution de la douleur post-opératoire et donc une diminution de la durée d'hospitalisation.

Une hypothèse expliquant le mécanisme analgésique du PRP est que la thrombine libérée par les plaquettes stimule leurs récepteurs entraînant une augmentation des seuils de douleur via les opiacées (Vinardell 2012a).

Une autre hypothèse, pouvant expliquer l'effet analgésique du PRP, est la présence de sérotonine au sein des granules plaquettaires. La sérotonine joue un rôle dans la modulation de la douleur (Nguyen 2011).

Dans le cadre du SAD chez l'homme, des études indiquent une amélioration clinique suite aux injections répétées de PRP, en moyenne trois injections espacées d'une à quatre semaines. La plupart des études sont réalisées dans le cadre de la gonarthrose. Les améliorations cliniques observées sont une diminution de la douleur et une amélioration du fonctionnement articulaire jugées à l'aide des indices WOMAC, IKDC et VAS (De La Mata 2013, Steinert 2012).

L'efficacité clinique du PRP a été comparée à celle obtenue avec l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. Dans une étude, les patients reçoivent une injection de PRP activé par semaine pendant trois semaines ou une injection d'acide hyaluronique. Au bout de cinq semaines, une plus grande proportion de patients (33%) présente une amélioration clinique de plus de 40%, jugée à l'aide de l'indice WOMAC avec un traitement de PRP par rapport à un traitement avec de l'acide hyaluronique (10%) (De La Mata 2013).

Une autre étude montre une supériorité clinique du PRP (une injection tous les 21 jours) par rapport à l'acide hyaluronique de faible et haut poids moléculaire (une seule injection) sur une période de six mois. Cette étude met également en évidence une efficacité clinique plus importante avec des patients jeunes et présentant un stade de dégénérescence cartilagineuse peu élevé par rapport à des patients plus âgées et/ou ayant un stade de dégénérescence plus sévère (De La Mata 2013 et Steinert 2012).

Enfin, une étude randomisée prospective réalisée en double aveugle ne montre pas d'efficacité supérieure significative du PRP par rapport à l'acide hyaluronique avec un protocole de trois injections. Au sein de cette étude, le PRP injecté est très concentrée (cinq fois la concentration naturelle), il contient des leucocytes et les patients sont en moyenne plus âgés que dans les autres études, ces éléments peuvent expliquer en partie la différence de résultat par rapport aux autres études (Nourissat 2013).

Chez le cheval, les études sont réalisées sur de petits nombres de chevaux (moins de 20 chevaux) et ne présentent pas de groupe contrôle. Une étude sur seulement quatre chevaux atteint du SAD et ayant reçus des injections de PRP intra-articulaire trois fois à deux semaines d'intervalle montre une amélioration clinique (diminution du degré de boiterie) progressive et plus marquée deux mois après la dernière injection et persistant jusqu'à huit mois. L'effusion articulaire est diminuée pendant la durée du traitement et durant les deux mois qui suivent (Camona 2007).

Une autre étude s'est intéressée au retour à la compétition suite à l'administration de PRP sur vingt chevaux présentant un SAD du boulet réfractaire aux traitements mis en place précédemment. Le protocole est composé de trois injections espacées de deux semaines. Au bout d'un an, 80% des chevaux sont de retour au même niveau de compétition (Pichereau 2013).

Une étude a été réalisée sur huit chevaux présentant une arthropathie dégénérative réfractaire aux traitements mis en place précédemment (injection intra-articulaire de corticoïdes, d'acide hyaluronique ou prise d'AINS par voie orale). Le protocole d'administration du PRP est de trois à cinq injections à deux semaines d'intervalle en fonction du degré de sévérité des lésions. Au bout de six mois, sept des huit chevaux ont pu reprendre une activité sportive équivalente à leur activité passée, et même une activité supérieure pour un des chevaux. Au bout d'un an, le bilan est moins bon avec seulement quatre chevaux toujours en activité avec le même niveau sportif qu'avant. Deux chevaux ont présenté une récurrence de la boiterie et deux chevaux ont été reformés. Comme chez l'homme, la chronicité et l'étendu des lésions ostéocartilagineuses chez le cheval jouent sur la réponse aux injections intra-articulaires de PRP (Spanevello 2013).

Les études portant sur l'efficacité clinique du PRP dans le cadre du SAD sont peu nombreuses et très récentes. Il est assez difficile de les comparer entre elles vu que les méthodes utilisées changent d'une étude à l'autre :

- techniques d'obtention du PRP différentes et donc compositions différentes du PRP,
- activation ou non des plaquettes avant l'injection,
- nombre et fréquence des injections différents ...

D'autre part, à ce jour, il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée, en double aveugle contre placebo avec un nombre assez important de participant pour prouver l'efficacité du PRP chez l'homme et chez le cheval. L'ensemble des résultats des études réalisées avec le PRP dans le cadre du SAD sont plutôt encourageantes mais d'autres études à plus grandes échelles doivent être réalisées.

Il est à noter qu'à ce jour, aucune étude ne met en évidence le potentiel de régénératif du PRP sur le cartilage articulaire, in vivo dans le cadre du SAD.

6. Tolérance et effets secondaires du PRP

De par son caractère autologue, le PRP est considéré comme un agent thérapeutique assez sécuritaire avec des réactions immunologiques et une transmission de maladies fortement limitées. Des cas de production d'anticorps contre les facteurs V et IX de la coagulation ont été rapportés chez l'homme menant à des coagulopathies mortelles lors d'activation du PRP avec de la thrombine bovine (Steinert 2012).

Dans l'ensemble, peu d'effets secondaires sont observés. Des douleurs aiguës et des effusions articulaires modérées après l'injection et dans la semaine suivante sont les effets secondaires les plus rapportés aussi bien chez l'homme que chez le cheval. Aucun effet secondaire systémique n'a été rapporté. Les autres effets secondaires possibles sont ceux habituellement rencontrés lors d'injection intra-articulaire : arthrite septique, hémorragie et contusion locale ainsi que lésion d'un nerf périphérique (Zhu 2013).

Chez l'homme, il n'est pas recommandé d'utiliser des AINS en parallèle de l'injection de PRP de par leur potentiel d'inhibition des plaquettes, même s'il n'a pas été mis en évidence de tel effet, une précaution s'impose. Cette recommandation ne s'applique pas dans le cas où les plaquettes sont activées avant leur injection (Textor 2011).

En résumé, les infiltrations intra-articulaires de PRP présentent un excellent profil de sécurité à court terme. La sécurité à long terme semble être bonne mais les données sont encore trop incomplètes pour l'affirmer (De La Mata 2013).

7. Autres formes de concentrés plaquettaires

Le PRP peut être transformé en un gel plaquettaire par mélange avec des activateurs comme la thrombine ou le chlorure de calcium (Steinert 2012). Ainsi, lors de lésions cartilagineuses, ce gel est injecté, sous arthroscopie, au niveau de la lésion pour former une matrice provisoire chargée de facteurs de croissance permettant de stimuler la guérison (Vinardell 2012a).

L'utilisation du PRP en administration conjointe avec les cellules souches mésenchymateuses semble également être prometteur (Spanevello 2013).

Les premiers résultats de l'efficacité clinique du PRP dans le cadre du SAD s'annoncent prometteurs mais nécessitent encore d'être confirmés par des études scientifiques plus robustes. Le PRP représente une option thérapeutique intéressante avec une préparation assez facile, peu onéreuse, présentant peu d'effets secondaires et un caractère autologue permettant d'assurer une sécurité d'utilisation et une non détection aux contrôles anti-dopage. Cependant, une standardisation du protocole de préparation et des protocoles d'utilisation sont nécessaires pour obtenir des résultats statistiquement significatifs.

Le PRP et l'ACS constituent deux traitements autologues potentiellement très intéressants pour le traitement du SAD. Ils font partis des traitements quotidiennement utilisés en médecine humaine et équine. Une autre catégorie de traitements régénératifs autologues en essor actuellement sont les cellules souches.

C/ Cellules souches

Face à un cartilage articulaire aminci, dysfonctionnel ou encore présentant des défauts cartilagineux, des techniques pour apporter de nouveaux chondrocytes ont été mises en place comme l'implantation de chondrocytes autologues. Cette technique chirurgicale se fait en trois temps avec une première phase de collection de cartilage, une deuxième phase d'isolement et d'expansion des chondrocytes en culture puis une troisième phase de greffe des chondrocytes au sein des lésions, sous un volet périosté. Le résultat de cette technique est la formation d'un néocartilage d'allure hyaline. Cependant les résultats se sont révélés décourageant notamment de par la courte durée de vie des chondrocytes primaires, la difficulté de maintenir leur phénotype en culture, de par le fait que cette technique nécessite deux intervention espacées avec un temps de culture cellulaire au milieu et de par la formation d'un néocartilage qui peut se dégrader dans le temps et involuer vers un fibrocartilage et vers des lésions d'arthrose dans certaines espèces (Chevalier 2000). Enfin l'implantation de chondrocytes ne peut se concevoir que pour des défauts cartilagineux peu importants et peu nombreux ou un SAD localisé.

Pour toutes ces raisons, des recherches ont été réalisées avec des cellules moins différenciées : les cellules souches.

Les cellules souches font parties des thérapies les plus attendues et les plus prometteuses dans le cadre des maladies myo-arthrosquelettiques et notamment le SAD de par leurs capacités de prolifération et de différenciation. L'ensemble de la communauté scientifique, aussi bien en humaine qu'en équine, est tournée vers les avancées en matière de thérapie cellulaire avec une accélération importante des recherches dans ce domaine ces dernières années.

Les thérapies cellulaires entrent dans le cadre des thérapies régénératives. Les objectifs des thérapies régénératives sont de favoriser la réparation de tissus lésés qui présentent une régénération lente comme les tendons, ligaments, ménisques et cartilages ainsi que d'obtenir une vraie régénération tissulaire et non une cicatrisation.

Chez le cheval, les thérapies cellulaires sont particulièrement intéressantes vu qu'actuellement leur administration n'est pas sujette à un délai avant le retour en compétition. L'utilisation des cellules souches dans le cadre de pathologies myo-arthrosquelettiques se développe fortement chez le cheval sans pour autant avoir des données scientifiques univoques. En effet, actuellement, il y a encore trop peu de données de haute qualité qui soutiennent ces thérapies.

Une première distinction au sein des cellules souches peut être réalisée entre les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes.

Les cellules souches adultes, majoritairement représentées par les cellules souches mésenchymateuses (CSM), sont obtenues post-natales tandis que les cellules souches embryonnaires (CSE) sont prélevées au stade embryonnaire. Les CSE sont capables de générer un organisme entier, ceux sont des cellules totipotentes. Une dernière catégorie de cellules souches existe : les cellules souches pluripotentes induites qui sont obtenues par « reprogrammation » de cellules matures.

Après prélèvement, les cellules souches peuvent être directement injectées au sein du site lésé ou bien concentrées par centrifugation puis injectées ou encore être mises en culture pour obtenir une plus grande concentration de cellules souches avant l'injection.

1. Cellules souches mésenchymateuses

a- Présentation et définitions des cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses sont des cellules pluripotentes capables de produire plusieurs types cellulaires mais qui ne peuvent générer un organisme entier. Elles sont également nommées cellules stromales mésenchymateuses (Martinaud 2010). Les CSM sont capables de se répliquer de façon indifférenciée puis de se différencier vers toutes les cellules de la lignée mésenchymateuse : ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes, myocytes, ténocytes et cellules stromales.

Elles sont extraites à partir de la moelle osseuse, du tissu adipeux, de la membrane synoviale, du muscle, du périoste, du placenta, du cordon ombilical, du sang de cordon ombilical ou de placenta mais aussi à partir du sang périphérique, des dents, et du foie. Cette liste risque encore de s'agrandir au fur à mesure des recherches (Vinardell 2012b, Jorgensen 2013). Les cellules souches issues de la moelle osseuse et de la graisse sont les plus utilisées chez le cheval et les plus étudiées chez l'homme (Vinardell 2012b). Chaque type de CSM présente des caractéristiques différentes selon leur lieu de prélèvement (Taylor 2011).

Au sein des tissus, les CSM sont dans un état quiescent dans des niches, elles ne s'activent qu'en présence de stimuli environnementaux (Spanevello 2013).

Les CSM présentent un pouvoir de prolifération élevé mais elles ne sont pas cultivables à l'infini sous forme indifférenciée ce qui les différencie des cellules souches embryonnaires (Stewart 2011). Les CSM au sein d'un tissu présentent une hétérogénéité phénotypique (Jorgensen 2013). Ainsi, les CSM extraits de différents tissus conservent en culture une mémoire de leur tissu d'origine, se traduisant par exemple par l'expression persistante de l'exemplaire du gène Hox correspondant au lieu du prélèvement (Martinaud 2010).

Pour définir une cellule souche mésenchymateuse humaine lors des cultures, il faut la combinaison des critères suivants : l'adhérence au plastique lors de culture dans des conditions standards, la capacité à se différencier en cellules ostéogéniques, adipogéniques et chondrogéniques, l'expression conjointe des antigènes de surface CD73, CD90 et CD105 sans exprimer les marqueurs de surface de la lignée hématopoïétique CD14, CD11b, CD34, CD45, CD19, CD79 ni les marqueurs leucocytaires humaines HLA-DR (Schaffler 2007).

Les CSM équine sont définies en culture comme des cellules pluripotentes, capables d'adhérer au plastique et qui expriment les antigènes de surface CD38, CD29, CD44 et CD90 mais qui n'expriment pas les antigènes de surface CD14, CD79 et CMH-II (complexe majeur d'histocompatibilité II) (Vinardell 2012b).

Bien que des efforts considérables ont été fait pour identifier un marqueur spécifique des CSM, à l'heure actuelle, l'identification des CSM reste complexe et passe par la présence et l'absence de plusieurs critères.

b- Cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse

Les cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse sont les cellules souches les plus utilisées. Elles sont collectées par ponction de la moelle osseuse « rouge » localisée dans les os courts et plats comme le sternum, les côtes et les os du bassin. La moelle

osseuse rouge est un tissu conjonctif composé de macrophages, cellules graisseuses, cellules souches mésenchymateuses et cellules hématopoïétiques (Vinardell 2012c).

Après ponction, les cellules souches peuvent être isolées puis mise en culture pendant plusieurs semaines. Ensuite, les cellules sont congelées pour permettre leur conservation.

Chez le cheval, des laboratoires européens comme Vet Cell, EqStem et 2F Stemcells proposent leurs services aux vétérinaires pour l'isolement et la culture des cellules souches mésenchymateuses. Ainsi le vétérinaire prélève la moelle osseuse, l'envoie au laboratoire et reçoit en retour des CSM « prêtes à l'emploi » (Vinardell 2012c).

Chez l'homme, l'utilisation des cellules souches est au stade des études précliniques et cliniques.

i/ Techniques de prélèvement de la moelle osseuse

α) Chez le cheval

Le sternum est le principal site de prélèvement de la moelle osseuse, le deuxième site utilisé est la tubérosité coxale du pelvis.

Bien que le sternum soit le site le plus utilisé, le prélèvement n'est pas dénué de risques et de complications sérieuses comme la ponction cardiaque iatrogène et la pneumo-péricardite. La cinquième sternèbre est le site le plus sécuritaire pour réaliser la ponction de par sa largeur importante et sa position craniale par rapport à l'apex du cœur. La quatrième et la sixième sternèbre peuvent également être utilisés (Kasashima 2011).

La ponction se réalise sur un cheval sédaté, avec des $\alpha 2$ -agonistes (détomidine 5 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en association ou non avec du butorphanol (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) par voie intraveineuse. La localisation du site de ponction peut être visualisé au préalable à l'échographie.

Après tonte d'un carré de 10 cm centré sur la cinquième sternèbre, une antisepsie rigoureuse est réalisée sur le site puis une anesthésie sous cutanée est pratiquée avec 5 mL de lidocaïne 2% ou avec 5 mL de mépivacaïne et une aiguille de 21 G.

Une incision cutanée avec un scalpel numéro 11 est réalisée pour faciliter l'introduction dans le plan médian de l'aiguille à biopsie médullaire de type Jamshidi 11 G, celle-ci est introduite jusqu'à avoir franchi l'os cortical de 1,5 à 2 cm. Une fois l'aiguille à biopsie introduite au sein de la cavité médullaire, le stylet est retiré et une aspiration de la moelle osseuse est réalisée à l'aide d'une seringue de 30 mL contenant 5000 UI d'héparine (ou d'un autre anticoagulant).

Lorsque la quantité de moelle osseuse récoltée atteint les 20 à 30 mL, la seringue est déconnectée de l'aiguille, le stylet est remis en place et l'ensemble de l'aiguille à biopsie est retiré. La moelle osseuse aspirée est transférée dans un tube stérile.

Une hémostase à la compresse est ensuite réalisée sur le lieu de prélèvement puis un bandage adhésif et/ou un spray antiseptique est appliqué localement (Vinardell 2012c, Taylor 2011).

L'aspiration de moelle osseuse au niveau de la tubérosité coxale du bassin, de la région proximale du tibia ou de l'humérus est possible chez le cheval. L'aspiration au niveau de la tubérosité coxale est réalisée au tiers ventral de l'aile de l'iliaque, 4 cm médialement à la tubérosité coxale (Vinardell 2012c, Taylor 2011).

β) Chez l'homme

La ponction de la moelle osseuse est effectuée au niveau du manubrium sternal ou des épines iliaques. Pour les patients anxieux, une prémédication peut être réalisée avec 0,25 mg d'alprazolam en sublinguale (Xanax®, Pfizer), trente minutes avant l'acte.

Le patient est positionné en décubitus dorsale pour une ponction sternale ou en décubitus ventral pour une ponction iliaque. Trois sites de ponction sont possibles sur l'iliaque.

Au niveau du manubrium sternal, le praticien repère le site de ponction en suivant la ligne médiane du sternum. La fourchette sternale est repérée avec le majeur, l'angle de Louis avec le pouce puis le premier espace intercostal, site de prélèvement, est repéré avec l'index. La ponction au niveau de l'iliaque peut être choisi d'emblée car cette localisation comporte théoriquement, moins de risques. Elle permet de récolter une plus grande quantité de moelle osseuse mais elle est difficilement praticable chez les sujets obèses.

La ponction de l'épine iliaque postéro-supérieure est effectuée en repérant l'aile iliaque d'avant en arrière ainsi qu'en s'aidant d'un repérage bilatéral.

La ponction de la crête iliaque antéro-supérieure peut être réalisée cependant ce site est plus rarement choisi car il n'est pas dénué de risques comme une perforation osseuse ou une hémorragie rétro-péritonéale. Il est cependant indiqué chez les patients immobilisés en décubitus dorsal. L'épine iliaque antéro-supérieure est repérée d'arrière en avant, puis maintenue entre le pouce et l'index durant la ponction (Société Française d'Hématologie 2003).

Une analgésie locale est réalisée avant la ponction soit avec un patch de lidocaïne 5% (EMLAPatch®, AstraZeneca) mis en place sur le site de ponction environ 1h avant soit avec une injection de lidocaïne 1 ou 2% sans adrénaline (Xylocaine®, AstraZeneca) plan par plan sans dépasser un volume de 5 mL. L'analgésie peut également être réalisée par inhalation d'un mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote (Kalinox® - Entonox®).

Une antiseptie rigoureuse de la zone de ponction est réalisée, après avoir enlevé le patch de lidocaïne ou avant de réaliser l'injection locale de lidocaïne.

La ponction est réalisée à l'aide d'un trocart de type Mallarmé ou à l'aide d'une aiguille à ponction lombaire.

Lors de l'utilisation d'un trocart, celui-ci est positionné sur la zone de ponction préalablement repérée, il est introduit à travers la peau et les tissus mous jusqu'à atteindre le plan osseux. Ensuite, une pression perpendiculaire par rapport à la table externe de l'os est exercée jusqu'au passage de la corticale.

En site iliaque, la progression est arrêtée quand le trocart est bien fiché dans l'os. Une fois le trocart positionné dans la cavité médullaire, le mandrin est enlevé (Société Française d'Hématologie 2003).

Lors de l'utilisation d'une aiguille à ponction lombaire, la peau est franchie par piqûre franche et la progression se fait jusqu'à arriver au contact du périoste. A ce moment-là, le pouce est placé sur l'aiguille en opposition de l'index et du majeur, ceux-ci sont en dessous de la partie plastique pour servir de garde. Une pression d'intensité croissante est exercée, tout en assurant des mouvements de vrille de l'aiguille jusqu'à sentir le franchissement de la corticale externe. La progression est continuée sur environ 1 cm au sein de l'os. Puis l'aiguille est lâchée et le guide est enlevé (Société Française d'Hématologie 2003).

Une fois l'aiguille ou le trocart mis en place, une aspiration à l'aide d'une seringue stérile est réalisée. Le trocart ou l'aiguille est retiré en restant dans l'axe de pénétration. Le prélèvement est placé dans un tube contenant un anticoagulant comme l'EDTA. Une compression au point de ponction avec des compresses stériles est réalisée. Un pansement compressif est mis en place si nécessaire. Pour augmenter la quantité de moelle osseuse prélevée, les ponctions sont répétées à différents endroits de la crête iliaque ce qui peut nécessiter une anesthésie générale (Société Française d'Hématologie 2003).

ii/ Modalités d'isolement et de mise en culture des cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse

Lors du prélèvement de moelle osseuse, les cellules souches mésenchymateuses sont collectées en même temps que de nombreuses autres cellules. Plusieurs techniques d'isolement des cellules souches existent, l'adhésion au plastique couplée à la prolifération sur milieu de croissance spécifique est une technique possible entraînant la disparition progressive des cellules hématopoïétiques non adhérentes. Elle peut être précédée d'une phase de centrifugation. Celle-ci est réalisée à l'aide d'un gradient de densité de Ficoll ou de Percoll. A l'issue de la centrifugation, la fraction contenant les cellules mononuclées est séparée des érythrocytes, granulocytes, plaquettes et précurseurs immatures.

La densité de cellules souches au sein de la moelle osseuse mésenchymateuse est faible (0,01% à 0,001%), ainsi le nombre de cellules souches récoltés au sein du prélèvement est peu important. Dans le prélèvement de moelle osseuse chez le cheval, il y a environ une cellule souche toutes les 20 000 cellules (ou 2 000 cellules souches par millilitre) (Frisbie 2007b). Chez l'homme, la quantité de cellules souches est autour d'une cellule toutes les 1.10^5 cellules mononuclées (Jorgensen 2013).

Des techniques de multiplication des cellules souches *in vitro* ont été développées pour augmenter le nombre de cellules souches mésenchymateuses administrées au sein du site lésé dans le but d'augmenter le potentiel régénératif du traitement.

La culture cellulaire prend quelques semaines. Elle est réalisée dans des milieux habituellement composés de 10% de sérum de veau fœtal pour fournir les protéines essentielles à l'adhésion cellulaire et à leur croissance. Des antibiotiques et des antifongiques sont fréquemment ajoutés. La composition des milieux de culture varie selon les études. Après ensemencement, les flacons de culture sont mis à l'étuve à 37°C.

Lors de la croissance, les cellules peuvent devenir confluentes, si cette confluence devient très marquée une sénescence ou une différenciation des cellules est observée. Pour éviter cela, lorsque les cellules deviennent confluentes, elles sont libérées du milieu par une digestion à la trypsine en présence d'EDTA puis sont ensemencées de nouveau. Le détachement cellulaire est confirmé par observation microscopique.

L'ajout de facteurs de croissance fibroblastique FGF2 au sein du milieu de culture permet de limiter la sénescence cellulaire tandis que la culture cellulaire dans des conditions d'hypoxie permet d'accélérer la croissance tout en maintenant leur état indifférencié. La présence de glucose en quantité réduite dans le milieu réduit l'apoptose des cellules souches mésenchymateuses, favorise la formation de colonies et augmente leur taille (Stewart 2011).

Une fois la multiplication cellulaire réalisée, les cellules sont détachées par digestion enzymatique du milieu comme décrit précédemment puis elles sont pipetées plusieurs fois pour produire une suspension cellulaire unique, ensuite elles sont transférées dans un tube stérile Falcon®. Une dernière centrifugation est réalisée pour concentrer les cellules souches au sein du culot (Taylor 2011).

Les principales complications lors des cultures de cellules souches sont les contaminations bactériennes et fongiques ainsi que les différenciations spontanées des cellules souches lorsqu'elles sont fortement en contact entre elles (Taylor 2011).

iii/ Caractéristiques cellulaires

In vitro, le taux et la durée de prolifération des cellules souches varient selon le tissu d'origine des cellules et selon la localisation de ce tissu dans l'organisme. Ainsi, il a été prouvé que les CSM issues de la moelle osseuse présentent une capacité de prolifération inférieure aux cellules souches mésenchymateuses issues du cordon ombilical et du tissu adipeux (Taylor 2011).

c- Cellules stromales dérivées du tissu adipeux

Le tissu adipeux est un tissu complexe constitué d'adipocytes matures et du stroma lui-même composé de cellules vasculaires, inflammatoires et de cellules souches (Schaffler 2007). Il peut être dissocié en deux fractions : la fraction adipocytaire et la fraction stromale contenant les CSM.

Le tissu adipeux est plus accessible et présent en plus grande quantité au sein de l'organisme que la moelle osseuse. Le prélèvement de tissu adipeux est également moins douloureux et plus facilement répétable que le prélèvement de moelle osseuse (Schaffler 2007). Chez l'homme adulte, le tissu adipeux peut représenter de 10 à 50 % du poids corporel. Les CSM issues du tissu adipeux sont nommées cellules stromales dérivées du tissu adipeux.

Le tissu adipeux est le deuxième tissu le plus utilisé comme source de CSM après la moelle osseuse.

Une fois le tissu adipeux prélevé, les cellules sont séparées de la matrice extracellulaire par digestion enzymatique et dissociation mécanique. Ensuite, les cellules stromales dérivées du tissu adipeux sont isolées et mises en culture pour expansion.

i/ Techniques de prélèvement du tissu adipeux

α) Chez le cheval

Le tissu adipeux est prélevé à proximité de la base de la queue. Le prélèvement est réalisé sous sédation comme décrit pour la ponction de moelle osseuse. Après tonte et antisepsie locale, une anesthésie locale sous cutanée traçante ou en U inversé est réalisée avec 10 à 20 mL de lidocaïne 2%. Une incision cutanée et sous-cutanée de 10 cm est réalisée 5 à 10 cm parallèlement à la base de la queue. Environ 10 g de tissu adipeux sont récoltés et placés dans un flacon contenant du liquide physiologique stérile. Le tissu sous cutané est suturé à l'aide d'un surjet continu avec un fil résorbable USP 2-0 puis la peau est fermée à l'aide d'un surjet ou de points simples séparés avec un monofilament irrésorbable USP 2-0 (Taylor 2011, Vinardell 2012d). Un bandage protecteur est placé pendant au moins 72 heures pour diminuer le dépôt des poussières environnantes sur le site de prélèvement. D'autres sites de prélèvement sont possibles comme en région dorsale des muscles glutéaux ou les régions inguinales et sternales.

β) Chez l'homme

Les cellules stromales dérivées du tissu adipeux peuvent être obtenues par résection chirurgicale de la graisse sous cutanée, par dermolipéctomie, par lipoaspiration (ou liposuction) tumescente ou par lipoaspiration ultrasonique. La résection chirurgicale du tissu adipeux permet l'obtention de grandes quantités de tissu, mais elle est plus traumatique que la lipoaspiration. Le site de prélèvement le plus courant est la graisse sous cutanée de la zone abdominale, un tissu semi-solide est alors obtenu.

Lors de la lipoaspiration tumescence, une solution saline, pouvant contenir de la lidocaïne et de l'adrénaline, est injectée au sein du tissu adipeux entraînant un gonflement et une rupture de celui-ci. Ensuite, une incision de quelques millimètres est réalisée pour introduire une canule mousse reliée à un circuit d'aspiration fermé afin d'aspirer le tissu adipeux. Le prélèvement obtenu est plus fluide que lors des plasties abdominales (Martinaud 2010).

ii/ Isolement et mise en culture des cellules stromales dérivées du tissu adipeux

Après récolte, les cellules souches sont isolées du tissu adipeux par extraction mécanique, digestion et centrifugation. Pour cela, le tissu adipeux est finement haché à l'aide d'un scalpel ou de ciseaux chirurgicaux, lavé puis brièvement agité dans un volume équivalent de solution tampon phosphate salin pour favoriser la séparation du tissu en deux phases. La phase supérieure est composée de tissu adipeux haché tandis que la phase inférieure contient les cellules hématopoïétiques en solution au sein de la solution tampon. La phase inférieure est jetée tandis que le tissu adipeux haché est digéré par des collagénases en solution dans un tampon phosphate salin contenant de l'albumine de sérum bovin. La digestion est réalisée sous agitation à une température de 37°C pendant environ une heure. A la fin de la période, le prélèvement est agité vigoureusement sur une courte durée pour achever la séparation entre les cellules stromales et les adipocytes. Ensuite, une deuxième centrifugation est réalisée permettant la concentration des cellules nucléées au sein du culot (Schaffler 2007, Taylor 2011). Cette étape peut être précédée d'une filtration pour éliminer les débris tissulaires.

A la fin de la phase de digestion enzymatique et de centrifugations, deux fractions sont obtenues : une fraction cellulaire contenant les adipocytes et une fraction stroma-vasculaire. La fraction stroma-vasculaire contient de nombreuses cellules dont les CSM et des facteurs de croissance.

La fraction stroma-vasculaire peut être placée en milieu de culture sur sérum fœtal de veau avec des antibiotiques pour pouvoir isoler et multiplier les cellules stromales dérivées du tissu adipeux (Schaffler 2007, Taylor 2011). La culture des cellules stromales dérivées du tissu adipeux obéit aux mêmes règles que la culture des CSM issues de la moelle osseuse ainsi différentes substances peuvent être ajoutées au milieu de culture pour favoriser la croissance des CSM, pour augmenter leur durée de vie et pour inhiber leur différenciation (Schaffler 2007).

La culture des cellules souches prend plusieurs semaines. Un gramme de tissu adipeux peut générer 1.10^8 cellules stromales dérivées du tissu adipeux en environ quatorze jours. Certains laboratoires proposent de fournir des cellules souches après seulement deux à trois jours de culture ce qui n'est pas suffisant pour obtenir une population pure de cellules souches. L'échantillon obtenu est un lysat cellulaire contenant un faible nombre de cellules stromales dérivées du tissu adipeux par rapport au nombre de cellules adipeuses et cellules sanguines. Ce traitement se rapproche plus d'un traitement avec des cellules adipeuses stromales qu'une thérapie à base de cellules stromales dérivées du tissu adipeux (Vinardell 2012b).

iii/ Caractéristiques des cellules stromales dérivées du tissu adipeux

Le tissu adipeux est moins cellulaire que la moelle osseuse cependant la proportion de CSM au sein des cellules nucléées du tissu adipeux est de 2 à 4% chez le cheval ce qui est plus important que le pourcentage de CSM au sein de la moelle osseuse (Gutierrez-Nibeyro 2011).

Chez l'homme, il y a environ une cellule souche mésenchymateuse toutes les 4 000 cellules (Frisbie 2007b).

Les cellules stromales dérivées du tissu adipeux présentent un potentiel chondrogénique moins important que les cellules issues de la moelle osseuse. De plus, une différence de potentiel de différenciation chondrogénique est observé selon la localisation du tissu adipeux: un plus grand potentiel de différenciation chondrogénique est mis en évidence pour les cellules issues de dépôts graisseux intra-articulaires que pour les cellules issues de tissu adipeux sous-cutané. Ceci peut-être mis en lien avec des caractéristiques métaboliques différentes (activité lipolytique, composition en acides gras et expression génique) des tissus adipeux selon leur localisation anatomique (Schaffler 2007).

Les cellules stromales dérivées du tissu adipeux présentent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives plus marquées que les autres CSM (Stewart 2011).

d- Cellules souches mésenchymateuses issues du cordon ombilical et du sang placentaire

La récolte des cellules souches mésenchymateuses issues du cordon ombilical et du sang placentaire peut se faire dans le cadre de la recherche ou dans le but de les conserver pour pouvoir favoriser et accélérer la guérison d'une lésion musculo-squelettique dans la future carrière sportive du cheval.

La procédure présente l'avantage d'être simple et non invasive cependant le rendement en cellules souches est très bas par rapport au rendement de la moelle osseuse et du tissu adipeux, de plus le rendement varie selon le tissu d'origine des cellules et selon le donneur (Martinaud 2010).

Les cellules souches néonatales peuvent être obtenues à partir du tissu conjonctif entourant les vaisseaux ombilicaux nommés gelée de Wharton ou à partir du sang ombilical et en quantité moins importante à partir du liquide amniotique, de l'amnios et du chorion (Martinaud 2010). Elles sont collectées au moment de la mise bas ou de l'accouchement, le sang est prélevé avant la rupture spontanée du cordon mais si celui-ci est déjà rompu il convient de placer un clamp à l'extrémité pour faciliter le prélèvement.

i/ Techniques de prélèvement du cordon ombilical et du sang placentaire

Chez le cheval, des kits de prélèvements sont proposés par plusieurs compagnies commerciales comme Vetbiobank SAS et Protectas Health. Ces laboratoires extraient puis mettent en culture les cellules souches à partir du prélèvement.

Le sang placentaire est récolté par ponction de la veine ombilicale après désinfection à la chlorexidine et à l'alcool à 70%. Une aiguille de gros diamètre (14 à 18 G) reliée à une seringue héparinée ou une poche de prélèvement placentaire à usage humain sont utilisées. Entre 100 et 150 mL de sang sont ainsi prélevés. Le prélèvement est placé au réfrigérateur à 4°C en attendant le transport au laboratoire. Dans seulement 60% des cas, le sang placentaire contient des CSM.

Avant le prélèvement, une désinfection du cordon ombilical est réalisée. Ensuite, trois ligatures ou poses de clamps sont réalisées. La première ligature est positionnée à environ 7cm de l'ombilic du poulain au-dessus de la zone naturelle de rupture du cordon appelée zone nacrée. La deuxième ligature est placée à 15-20 cm de distance du premier clamp. La troisième ligature est placée à 1-2 cm au-dessus de la deuxième ligature pour éviter une hémorragie d'origine placentaire le temps que le placenta soit expulsé. La portion de cordon

située entre la zone nacrée et la troisième ligature est prélevée à l'aide d'un scalpel. Le prélèvement est nettoyé trois fois avec une solution stérile de chlorure de sodium 0,9% puis est mis dans un conteneur adapté contenant un liquide de transport physiologique ainsi que des antibiotiques (pénicilline, streptomycine et amphotéricine).

Chez l'homme, le prélèvement est également réalisé à l'aide de kits de prélèvements. Deux ponctions (proximale et distale) de la veine ombilicale sont faites dès le clampage du cordon ombilical pour réaliser le prélèvement sanguin (Hequet 2011).

Les prélèvements sont ensuite envoyés au laboratoire pour extraction des cellules souches (Vinardell 2012e, Taylor 2011).

ii/ Isolement et mise en culture des CSM issues du sang placentaire

L'isolement des CSM issues du sang placentaire peut être réalisé par culture cellulaire. Les cellules souches sont conservées par congélation jusqu'à utilisation ce qui nécessite l'existence de banques de conservation de ces cellules souches (Gutierrez-Nibeyro 2011).

iii/ Caractéristiques des CSM issues du cordon ombilical et du sang placentaire

Comme dit précédemment, la concentration en CSM du sang placentaire et du cordon ombilical est plus faible que dans les autres tissus, environ une cellule souche toutes les 1.10^8 cellules chez l'homme (Bourin 2007). Néanmoins, les CSM issues du sang placentaire sont cultivables plus longtemps avec la possibilité de réaliser un nombre de passages en culture plus important. Le taux de prolifération est également plus important que celui des cellules souches issues de la moelle osseuse (Stewart 2011). De ce fait, les utilisations cliniques incluant une phase d'amplification *in vitro* sont privilégiées.

Les CSM issues du sang placentaire présentent une plus faible expression des antigènes de surface stimulateurs du système immunitaire (Lo 2013).

In vitro, les CSM issues du sang placentaire présentent un potentiel chondrogénique plus important que les CSM issues de la moelle osseuse ce qui suggère que les CSM issues du sang placentaire présentent un meilleur potentiel de réponse à un environnement chondrogénique par rapport aux autres CSM (Lo 2013).

e- Cellules souches issues de la membrane synoviale, du liquide synoviale et du sang

i/ Cellules souches issues de la membrane synoviale et du liquide synoviale

Des CSM peuvent être isolées de la membrane synoviale ainsi que du liquide synovial cependant le rendement en CSM est extrêmement pauvre. L'avantage de ces tissus est qu'ils sont assez facilement accessibles. De plus, les cellules présentent un potentiel chondrogénique plus important que les cellules issues des autres tissus (Stewart 2011).

ii/ Cellules souches mésenchymateuses issues du sang

De faibles concentrations de CSM sont parfois détectables dans le sang. Des précurseurs des cellules fibroblastes sont isolés dans le sang de chevaux dans 30 à 60% des cas. Bien que l'idée d'obtenir des CSM directement à partir du sang soit très tentante, il manque encore des données et une technique efficace pour extraire et concentrer les cellules souches circulantes (Stewart 2011).

f- Cryoconservation des cellules souches

Les CSM peuvent être conservées par cryoconservation sans conséquence sur la viabilité cellulaire ni sur leur capacité de différenciation. La congélation est réalisée dans un fluide contenant du diméthylsulfoxyde et du sérum fœtal bovin pour préserver les cellules. Les cellules sont congelées dans des aliquotes avec une diminution progressive de la température de 1°C par minute jusqu'à atteindre 80°C (Taylor 2011).

Cette cryoconservation permet également l'envoi des CSM prêtes à l'emploi. En effet, le laboratoire peut expédier les CSM déshydratées et congelées dans de la carboglace. La décongélation des cellules dans les cliniques prend moins de cinq minutes et est à réaliser juste avant l'injection. Pour garantir au maximum la viabilité des cellules, la décongélation doit-être la plus rapide possible. Pour cela, les cellules sont maintenues dans un bain d'eau chaude à 37°C jusqu'à ce qu'elles soient dégelées.

g- Concentrés de cellules souches mésenchymateuses

L'utilisation de CSM autologues pour le traitement des lésions musculo-squelettiques peut être coûteuse et nécessite plusieurs semaines entre le prélèvement et l'injection du fait de la culture des cellules souches. Aussi, l'utilisation de CSM sans culture préalable s'est développée.

Des concentrés de moelle osseuse et des concentrés de cellules de la fraction stroma-vasculaire se sont développés. Ils sont obtenus par centrifugation du prélèvement de moelle osseuse ou après digestion et centrifugation du tissu adipeux. Le résultat est un concentré de cellules avec des facteurs de croissance mais une minorité de CSM (Stewart 2011).

Pour le concentré de moelle osseuse, le principe est le même que pour la production du PRP. En effet, le prélèvement de moelle osseuse est centrifugé pour concentrer les plaquettes et les cellules mononuclées dont les CSM. Ainsi, un concentré de CSM, cellules hématopoïétiques et de plaquettes contenant des facteurs de croissance, des cytokines et des activateurs de la thrombine est obtenu. Ce concentré peut être injecté immédiatement. Cette technique est facile à mettre en œuvre et peu coûteuse par rapport à la culture de CSM mais présente l'inconvénient de n'obtenir qu'une faible concentration de CSM. Plusieurs systèmes de fabrication existent sur le marché pour produire le concentré de moelle osseuse comme le système SmartPREP2 BMAC® (Harvest Technologies) (Gutierrez-Nibeyro 2011).

De la même façon, la fraction contenant les cellules stromales vasculaires peut être utilisée en injection directe. Les laboratoires proposent un envoi de cette fraction préparée. Le laboratoire Harvesting propose par exemple une fraction avec une concentration d'environ $10 \cdot 10^6$ cellules souches pour un volume d'environ 1,8 mL. Des systèmes de fabrication sont disponibles pour la production directement dans les cliniques, par exemple la société Stemlogix fournit tout le matériel nécessaire à cette production (Gutierrez-Nibeyro 2011).

h- Propriétés des cellules souches mésenchymateuses

i/ Différenciation chondrogénique

Les CSM présentent des capacités de différenciation chondrogénique, ostéogénique et adipogénique. L'engagement dans une des voies de différenciation repose sur une combinaison de facteurs chimiques, physiques statiques (comme le contact intercellulaire ou l'élasticité de la matrice extracellulaire), mais également physiques dynamiques comme l'existence de forces de compression (Martinaud 2010).

Les protocoles de différenciation *in vitro* reposent principalement sur l'ajout de facteurs de croissance inducteurs.

La différenciation chondrogénique peut être obtenue *in vitro* en quelques semaines mais elle nécessite des conditions particulières de culture : une matrice de culture en trois dimensions (Pellet ou Micromass culture), l'addition de facteurs de croissance tels que le facteur de croissance transformant TGF- β , les protéines de morphogénèse osseuse BMP, les protéines CDMP (Cartilage Derived Morphogenetic Protein), les facteurs de croissance fibroblastiques FGF et les facteurs de croissance insulinique IGF-1 (Clouet 2009). Le milieu peut également être supplémenté en insuline, acide ascorbique, transferrine et sélénium.

Des molécules peuvent être ajoutées pour induire ou soutenir la différenciation chondrogénique des CSM comme les glycoaminoglycanes mimétiques d'origine marine. La différenciation chondrogénique est également potentialisée par un environnement hypoxique (1 à 5% de dioxygène) alors que la différenciation ostéogénique de ces mêmes cellules est inhibée (Portron 2012).

Des contrôles histologiques de la différenciation sont réalisés à l'aide de la coloration des glycoaminoglycanes au safranine O, des protéoglycanes au bleu de toluidine ou au bleu alcian ainsi que par le contrôle de l'expression génique des facteurs de transcription SOX9, du collagène de type II, des agrécans et du collagène type X (Stewart 2011, Taylor 2011).

La différenciation adipogénique des CSM est induite par la présence d'isobutylmethylxanthine dans le milieu de culture. La différenciation en adipocytes peut être visualisée par l'apparition de grosses vacuoles lipidiques dans les cellules (Lecourt 2006). Les propriétés des CSM adultes humaines issues de différents tissus sont présentées dans le tableau XXXII.

Tableau XXXII: Propriétés des CSM adultes humaines issues de différents tissus (Freyria 2008)

Source	Prélèvement	Purification	amplification	Différenciation chondrocytaire
Moelle osseuse	+	+++	++++	++++
Synovie	++	+	++++	++++
Périoste et périchondre	+	+	+++	++
Tissu adipeux	++++	+	++	+

Cependant, les capacités *in vitro* de différenciation des cellules souches ne reflètent pas nécessairement leur aptitude à se différencier *in vivo*.

ii/ Communication intercellulaire : propriétés trophiques, immunomodulatrices et anti-inflammatoires

Il a été établi que les CSM communiquent avec les autres cellules au sein de leur environnement. Les mécanismes ne sont encore que partiellement connus mais ils comprennent des contacts membranaires, des fusions intercellulaires, des transferts de mitochondries, des libérations de microvésicules contenant des ARN messagers, des sécrétions de médiateurs solubles protéiques ou gazeux, ainsi que des participations à la synthèse de la matrice extracellulaire.

Les CSM sécrètent ou induisent la sécrétion de nombreux facteurs de croissance (VEGF, IGF-1, HGF, bFGF...), de facteurs anti-apoptotiques (HGF), de facteurs immunomodulateurs (TGF β -1, IL-6, PGE2 ...), de facteurs anti-inflammatoires (IL-10, IL-1Ra, HLA G5 ...) ou encore de chimiokines (SDF-1) (Jorgensen 2013, Martinaud 2010).

La sécrétion de ces facteurs stimule l'angiogénèse, protège les cellules de l'apoptose, régule l'hématopoïèse, régule l'inflammation, recrute et stimule les cellules souches résidentes dans le tissu tout en inhibant l'inflammation et donc la fibrose (Stewart 2011). De plus, les CSM inhibent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Les CSM présentent donc une activité paracrine importante qui a principalement été étudiée dans le cadre de la régénération du myocarde et du système nerveux central suite à des ischémies.

Il a été établi que les CSM peuvent également agir à distance au sein de l'organisme via la synthèse des facteurs trophiques (Stewart 2011).

In vitro, l'activité immunomodulatrice des CSM est activée en présence de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale TNF α , l'interleukine IL-1 β , l'interféron IFN- γ ainsi qu'en présence de lymphocytes T activés. Les CSM interagissent avec la majorité des cellules du système immunitaire incluant les lymphocytes B, T et NK, les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les neutrophiles (Peroni 2011).

L'action des CSM sur les lymphocytes T est variable selon la concentration de CSM. A forte concentration, les CSM possèdent une activité immunosuppressive tandis qu'à faible concentration, les CSM stimuleraient les lymphocytes T ou échoueraient dans leur inhibition. De la même façon qu'avec les lymphocytes, l'interaction des CSM avec les cellules dendritiques dépend de sa concentration (Peroni 2011). L'interaction entre les CSM et les lymphocytes T a été mise en évidence chez l'homme et chez le cheval tandis que l'interaction entre les CSM et les lymphocytes B, NK et les cellules dendritiques n'a été clairement établie que chez l'homme.

Les actions des CSM sur les cellules du système immunitaire sont résumées dans le tableau XXXIII. La liste des facteurs de médiation n'est pas exhaustive.

Légende tableau XXXIII : TGF- β = facteur de croissance transformant,IDO= indoleamine 2,3-dioxygénase, HGF= facteur de croissance hépatocytaire, IFN- γ = interféron γ , PGE2= prostaglandines E2, TNF- α = facteur de nécrose tumorale, M-CSF= facteur de stimulation des colonies de macrophages, IL-6= interleukine 6, IL-10= interleukine 10, IL-12= interleukine 12, LIF : facteur d'inhibition de leucémie, HLA-G= antigène du complexe majeur d'histocompatibilité, CMH II= complexe majeur d'histocompatibilité II

Tableau XXXIII: Récapitulatif des différentes actions d'immunomodulation des CSM selon le type de cellules du système immunitaire chez l'homme (Stewart 2011, Jorgensen 2013)

Cible de l'immunomodulation	Actions	Conditions	Mode d'action	Facteurs de médiation
Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> - inhibition de la prolifération - inhibition de l'activation - induction de l'apoptose des lymphocytes actifs 	- dépendant de la concentration de CSM	<ul style="list-style-type: none"> - inhibition de l'entrée en phase S du cycle cellulaire - induction du phénotype Treg - régulation adhésion moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - facteurs solubles : TFG-β, PGE2,IDO, HGF, HLA-G, IFN-γ, IL-10, LIF, HLA-G.
Lymphocytes B	<ul style="list-style-type: none"> - inhibition de la prolifération - inhibition de la différenciation - diminution de la synthèse d'immunoglobulines 	- dépend du niveau d'activation des CSM	<ul style="list-style-type: none"> - arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 - diminution de l'expression de chimiokines et de la chémotaxie (CXCR4, CXCL12, CXCR5, CXCL13) 	- facteurs solubles
Cellules dendritiques	<ul style="list-style-type: none"> - inhibition de la différenciation - inhibition de la maturation - inhibition de la présentation des antigènes 	- dépend de la concentration en CSM	<ul style="list-style-type: none"> - diminution de l'expression membranaire de CD11c, CD83, CD80, CD86, CMH II - arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 	<ul style="list-style-type: none"> - facteurs solubles : IL-6, PGE2, M-CSF, TGF-β
Lymphocytes NK	<ul style="list-style-type: none"> - inhibition de la prolifération - inhibition de la cytotoxicité (cytolysse et sécrétion d'IFN-γ) 	- contact cellulaire		<ul style="list-style-type: none"> - facteurs solubles PGE2, TGF-β, IDO

Lors de coculture sur des explants cartilagineux ostéoarthritiques, les CSM ont montré des propriétés chondroprotectives et de stimulation du remodelage articulaire, en présence et en absence d'IL-1 β . En effet, les CSM induisent de faible concentration en metalloprotéases matricielles MMP-1, 3 et 13 au sein du milieu de culture et elles synthétisent des inhibiteurs tissulaires des metalloprotéases TIMP-1, TIMP-2 et TIMP-3 ainsi que les gelatinases MMP-2 et MMP-9. De plus la coculture en présence des CSM montre une amélioration de la matrice extracellulaire ostéoarthritique (Bernotiene 2013).

iii/ « Homing » des cellules souches mésenchymateuses

Le « *homing* » ou adressage des cellules vers un tissu lésé est une propriété des CSM. L'injection intraveineuse de CSM marquées montre une colonisation rapide de la moelle osseuse qui persiste jusqu'à un an après l'injection. Un faible pourcentage de cellules se dirige vers les muscles, le thymus et le foie. En revanche, en cas d'inflammation ou d'ischémie localisées, on constate une attraction des cellules mésenchymateuses vers la zone lésée. Ainsi, au sein de l'organisme, des signaux de souffrance tissulaire, des paramètres physiques comme l'hypoxie semblent être des moteurs induisant la sortie des CSM de leurs niches et leur migration vers la zone lésée. Cette migration se fait grâce à un gradient de chimiokines comme les chimiokines SDF-1 (Martinaud 2010).

L'approche initiale du traitement des lésions musculo-squelettiques à l'aide des CSM est basée sur la capacité des cellules à se multiplier et à se différencier donc à régénérer des tissus lésés. L'idée première était que les cellules souches injectées au sein d'une articulation colonisent les sites lésés, se différencient puis régénèrent le tissu (Stewart 2011). Cependant, des études ont montré qu'après injection intra-articulaire les CSM vont préférentiellement se positionner sur des structures articulaires molles et se positionnent peu au niveau de la surface articulaire et quasiment pas au niveau des défauts cartilagineux. De plus, les CSM implantées au sein du cartilage sont amplement relarguées au sein de l'articulation.

Le suivi de CSM implantées au sein des tendons fléchisseurs superficiels du doigt chez le cheval indique une perte des CSM du site d'injection au bout de quatre à six semaines. Le suivi des déplacements de CSM marquées après injection au sein d'articulations femoro-tibiales de lapins présentant un défaut de cartilage focal a été réalisé expérimentalement. Le suivi est réalisé par IRM et montre un déplacement des CSM vers la perte de substance cartilagineuse durant les quatre premières semaines. Au bout de douze semaines, plus aucune CSM marquée n'est observable au sein des défauts cartilagineux mais elles sont visibles dans la synoviale de la bourse sus rotulienne, de l'espace poplité et de l'os sous chondral fémoral (Jing 2008).

Actuellement, une nouvelle approche de thérapies cellulaires par les CSM est envisagée reposant non pas sur leurs capacités à coloniser une surface lésée mais sur leurs propriétés paracrines avec la sécrétion de nombreux facteurs de croissance, de molécules anti-inflammatoires et immunomodulatrices (Jorgensen 2013).

In vitro, l'ajout de PRP aux cultures cellulaires de CSM stimule l'adhésion, la migration, la prolifération et la différenciation chondrogénique des CSM. Le PRP stimule également la synthèse de glycoaminoglycanes par les chondrocytes et augmente la synthèse de collagène II. Ces éléments indiquent un potentiel intérêt d'administration de PRP en même temps que les CSM (Zhu 2013).

i- Résultats expérimentaux et cliniques de l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses par voie intra-articulaire

i/ Dans le cas de défauts cartilagineux

De nombreuses études sur des modèles animaux de défauts cartilagineux et de SAD induit expérimentalement montrent un potentiel intéressant des CSM.

Dans le cadre d'une étude avec des défauts cartilagineux induits expérimentalement au sein de condyles fémoraux chez le lapin, l'injection intra-articulaire de CSM comprises dans une matrice collagénique montre une correction du défaut cartilagineux en quatre semaines. Le cartilage régénéré au bout de six mois est de bonne qualité cependant il subsiste une discontinuité entre les nouveaux tissus et ceux de l'hôte (Jorgensen 2013). Dans une autre étude chez le lapin, le même effet régénératif du cartilage est observé avec des CSM, issues du tissu adipeux, injectées en parallèle d'un hydrogel Si-HPMC (Portron 2012). La majorité des études portant sur la régénération de défauts ostéocondraux induits expérimentalement sur des modèles animaux (souris et lapins) utilisent des CSM issues du tissu adipeux ou de la moelle osseuse, celles-ci ont été mises en culture et prédifférenciées vers la lignée chondrogénique avant l'injection intra-articulaire. Cette injection est réalisée conjointement à l'injection d'une structure polymérique en trois dimensions. L'issue de ces études à court terme (quelques semaines) est une bonne régénération du cartilage hyalin (Veronesi 2013).

Chez le cheval, l'efficacité de concentrés de moelle osseuse et de CSM issues de moelle osseuse a été évaluée dans le cadre de la régénération de défauts cartilagineux créés expérimentalement au sein de la trochlée latérale du fémur. Une amélioration des scores macroscopique et histologique au sein des défauts cartilagineux est mise en évidence avec les deux types de préparations de CSM à court et moyen terme (Schnabel 2013). Une autre étude montre par analyse histologique qu'un cartilage quasi originel est régénéré lors d'un traitement avec des CSM et des facteurs de croissance spécifiques. Enfin, une étude montre que l'addition de CMS à la technique chirurgicale de microfractures de l'os sous chondral dans le traitement des défauts cartilagineux aboutit à la mise en place d'un néorcartilage plus résistant et mieux intégré à l'os sous chondral (McIlwraith 2011).

Chez l'homme, la régénération cartilagineuse de CSM issue de la moelle osseuse implantée au sein d'une matrice collagénique a été testée sur vingt-cinq patients présentant un large défaut chondral au niveau du genou. A l'issue de l'étude, 80% des patients présentent un comblement complet du défaut chondral par l'implant, de plus la biopsie du tissu indique la formation d'un pseudo-cartilage hyalin. Les résultats de l'étude sont meilleurs sur les patients jeunes et lorsque les défauts sont de petite taille (Gobbi 2014).

Le traitement du SAD, que ce soit par des thérapies cellulaires ou par des approches plus conventionnelles, est un plus grand challenge que la réparation d'un défaut cartilagineux localisé. En effet, lors de SAD, les lésions cartilagineuses sont souvent diffuses, toutes les surfaces cartilagineuses peuvent être atteintes et d'autres tissus articulaires et périarticulaires sont souvent touchés.

ii/ SAD induit expérimentalement par instabilité articulaire

Dans le cadre d'un modèle expérimental de SAD induit par instabilité articulaire chez le lapin, l'injection de CSM issues du coussinet graisseux infrapatellaire douze semaines après la déstabilisation du grasset est évaluée. Les effets observés sont une réduction de la dégénérescence cartilagineuse, de la formation des ostéophytes et de la sclérose de l'os sous-chondral. Ces résultats suggèrent une certaine capacité des CSM à inverser l'évolution de la pathologie (Veronesi 2013).

Une autre étude de SAD induite par instabilité articulaire en sectionnant le ligament croisé antérieur et en incisant le ménisque médial du grasset chez des chèvres, montre de bons résultats lors d'utilisation de CSM issues de la moelle osseuse, six semaines après la déstabilisation. Une diminution du SAD est observée avec moins de lésions cartilagineuses. Cependant, il est à noter qu'une régénération rapide du ménisque est observée pouvant expliquer les effets bénéfiques sur le cartilage (Al Faqeh 2012).

iii/ SAD induit expérimentalement sans instabilité articulaire

L'administration de CSM issues du tissu adipeux dans le cadre de modèles murins d'arthrose induite par collagénases a montré une réduction significative de la synovite, du score de dégradation tissulaire notamment ligamentaire et de la perte de protéoglycanes (Van Lent 2014).

Chez le cheval, une étude s'est intéressée à l'utilisation de CSM dans le cadre d'un modèle d'arthrose induite par un fragment ostéochondral au sein d'articulations carpiennes. Cependant, à l'issue de l'étude, ni l'injection intra-articulaire de CSM issues de la moelle osseuse ni l'injection de cellules de la fraction stroma-vasculaire n'a montré d'effet clinique, biologique, radiographique et histologique bénéfique significatif par comparaison avec une injection de solution saline, au bout de 70 jours. Les articulations ayant reçues l'injection de CSM issues de la moelle osseuse présentent moins d'effusion du liquide synovial et une concentration synoviale en prostaglandine E2 inférieure aux autres articulations traitées (Frisbie 2009b).

iv/ Essais et études cliniques

Un essai clinique portant sur dix-huit personnes atteintes de gonarthrose a mesuré l'efficacité d'injections de cellules stromales dérivées du tissu adipeux. Suite à l'injection d'une dose de 1.10^8 cellules souches, une diminution de la douleur et une amélioration fonctionnelle évaluées à l'aide de l'index WOMAC est observée. De plus, une diminution de la taille des défauts cartilagineux est observée grâce à la formation d'un pseudo-cartilage hyalin ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur du cartilage articulaire (Jo 2014).

Une autre étude portant sur trente personnes atteintes de gonarthrose met en évidence une amélioration clinique (douleur et fonctionnement articulaire) suite à l'injection de 4.10^6 cellules stromales dérivées du tissu adipeux sous-cutané. L'amélioration est plus importante lors du suivi à deux ans par rapport à la première année. De plus, lors de l'évaluation arthroscopique, environ 87% des patients présentent une amélioration ou un maintien de l'état du cartilage articulaire à l'issue des deux ans (Koh 2013).

Ces études mettent en avant un potentiel régénératif même si elles sont réalisées sur un nombre restreint de personnes.

Une étude portant sur un plus grand nombre de personnes : 205 patients atteints de gonarthrose et/ou de coxarthrose équivalent à 319 articulations touchées montre le potentiel thérapeutique des cellules de la fraction stroma-vasculaire obtenues par lipoaspiration. En effet, trois mois après l'injection, 82% des patients présentent une amélioration clinique de plus de 75%, 95% des patients présentent une amélioration clinique de plus de 50% et 73% des patients présentent une rémission clinique complète (Michalek 2014).

Un essai issu du programme Adipoa, est actuellement mené au centre hospitalier régional universitaire de Montpellier sur l'utilisation de cellules de la fraction stroma-vasculaire prélevée par lipoaspiration. La bonne tolérance des cellules souches a déjà été prouvée, la deuxième étape est de définir la dose de cellules souches optimale pour obtenir une régression du SAD.

Une étude clinique sur des chiens présentant de l'arthrose chronique de la hanche a montré une diminution du score de boiterie, du score de douleur ainsi qu'une amélioration de la mobilité articulaire lors d'administration intra-articulaire de cellules stromales dérivées du tissu adipeux par comparaison avec un groupe placebo (Black 2007).

Les résultats cliniques chez l'homme et chez le chien sont encourageants même s'ils ne constituent pas encore un poids scientifique suffisant.

Chez le cheval, il manque encore des essais cliniques. En effet, la seule étude expérimentale n'arrive pas à prouver un effet positif des CSM.

j- Utilisation clinique et ingénierie tissulaire

i/ Recommandations d'utilisation

A l'heure actuelle, les thérapies comprenant des CSM sont en pleines essors, les essais cliniques montrent un potentiel intéressant surtout chez l'homme cependant des inconnues persistent. Par exemple, le nombre exact de cellules souches nécessaires pour avoir un effet clinique reste inconnu. Pour les chevaux, les recommandations de la compagnie ART (*Advances Regenerative Therapies*) sont de 5.10^6 de cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse pour l'articulation interphalangienne proximale, de 10.10^6 à 15.10^6 cellules pour les articulations du carpe, du boulet et du pied et de 20.10^6 à 25.10^6 pour les articulations du grasset, jarret, de l'épaule et de la hanche.

Les études sont assez hétérogènes aussi bien du point de vue du type et de l'origine des cellules souches utilisées que de leur concentration, de leur pureté et de l'induction de la différenciation avant leur injection. Pour résumer, un consensus sur l'utilisation des CSM reste encore à développer aussi bien chez l'homme que chez le cheval.

Les procédés d'administration diffèrent également dans la façon d'administrer les CSM : par implantation locale, par l'intermédiaire d'un biomatériau ou par combinaison à la thérapie génique (Spanevello 2013). De plus, l'administration peut se faire conjointement à l'injection d'autres substances comme des facteurs de croissance, du PRP ou encore du plasma.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de technique permettant la détection des cellules souches injectées au sein de l'organisme. Ainsi, l'utilisation des CSM en compétition, bien qu'interdite à l'heure actuelle chez l'homme et chez le cheval, ne peut pas être détectée.

ii/ Ingénierie tissulaire

Les biomatériaux sont une matrice en trois dimensions ayant de nombreuses fonctions : transport des cellules, soutien de leur prolifération et de la synthèse du milieu extracellulaire ainsi que des fonctions mécaniques en attendant la formation d'un nouveau cartilage fonctionnel. Ainsi, ils ont pour but d'aider à la restauration, au maintien et au fonctionnement du tissu. La recherche sur ces biomatériaux entre dans le domaine de l'ingénierie tissulaire. Le but est d'ensemencer un biomatériau contenant des cellules appropriées au sein des lésions articulaires. Ils peuvent être de natures différentes (protéiques, polysaccharidiques (agarose, alginate, chitosan), synthétiques (polyéthylène glycol, acide polyactique ...) ou naturels) ainsi que de formes différentes (solide, solide poreux, liquide visqueux, hydrogels ...). Les biomatériaux les plus utilisés sont de nature collagénique et hyaluronique. Ces squelettes biocompatibles peuvent être imprégnés de facteurs de croissance ou d'autres molécules susceptibles de promouvoir la différenciation et la maturation des CSM (Clouet 2009).

iii/ Tolérance et effets secondaires

Les premiers retours des études cliniques et utilisations cliniques des CSM en injection intra-articulaire indiquent une très bonne tolérance et des effets secondaires mineurs (Jorgensen 2013). Le laboratoire Vet-Stem, après avoir utilisé des CSM issues du tissu adipeux sur plus de 4 000 chevaux en huit ans, déclare n'avoir eu aucun effet secondaire systémique et moins de 0,5% de réactions tissulaires locales après administration (Gutierrez-Nibeyro 2011).

La toxicité aiguë après injection de CSM chez l'homme et l'animal apparaît minimale. Néanmoins, une toxicité potentielle des CSM existe suite à leur culture et multiplication *in vitro* qui favorisent la survenue d'anomalies cytogénétiques pouvant conduire à l'établissement de tumeurs. Le risque de transformation immédiate ou retardée ne peut être exclu d'autant plus qu'il existe peu de données *in vivo* sur la survie des CSM. La toxicité à long terme reste inconnue et pourrait être négligeable en regard du bénéfice obtenu.

k- Cellules souches mésenchymateuses allogéniques

La plupart des études et des praticiens travaillent avec des cellules souches autologues cependant plusieurs données scientifiques suggèrent que les CSM allogéniques peuvent être utilisées dans les traitements régénératifs sans induire de réponse immunitaire cellulaire détectable (Gutierrez-Nibeyro 2011).

Des injections de CSM autologues et allogéniques ont été réalisées au sein de lésions du tendon fléchisseur superficiel du doigt du cheval. L'infiltration inflammatoire cellulaire post-injection est identique avec les deux types de CSM (Peroni 2011).

Ceci peut-être expliqué par le fait que les cellules souches expriment de faibles niveaux d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité I, qu'elles n'expriment pas d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité II ni les molécules de costimulation CD80, CD86 et CD40. Les propriétés immunosuppressives des CSM expliquent également le peu de réponse du système immunitaire.

L'utilisation de CSM allogéniques pourrait permettre de s'affranchir du prélèvement et de la culture des cellules souches lors de la mise en place d'un traitement et donc constituer un gain de temps.

2. Cellules souches embryonnaires et cellules souches pluripotentes induites

a- Cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires sont des cellules totipotentes, ce qui signifie que l'on peut former n'importe quel tissu à partir d'une des trois lignées germinales embryonnaires (ectodermique, endodermique et mésodermique). Elles sont capables de générer un organisme entier (Hackett 2011).

Les cellules souches embryonnaires dérivent de la masse cellulaire interne du blastocyste. Ce stade a lieu du cinquième au sixième jour après la fécondation chez l'homme et du sixième au huitième jour chez le cheval.

La technique d'obtention des cellules souches embryonnaires la plus utilisée est la microchirurgie. Une dissection de la masse cellulaire interne est réalisée sous contrôle microscopique pour la séparer des trophoblastes qui l'entourent. Une deuxième technique existe avec l'utilisation d'anticorps ayant pour cible les trophoblastes ce qui entraîne une destruction des trophoblastes sans atteindre la masse cellulaire interne (Hackett 2011).

Les cellules souches embryonnaires constituent un domaine intéressant dans le cadre des thérapies cellulaires. Elles présentent de nombreux avantages par rapport aux CSM. Tout d'abord, les cellules souches embryonnaires présentent un potentiel de réplication infini dans certaines conditions de culture, sans se différencier. Elles sont capables de former tous les types cellulaires pour régénérer un tissu avant d'être implantées. Enfin, peu de manipulations génétiques sont nécessaires lors de leur culture ce qui réduit le risque de formation de tumeurs par rapport aux cellules souches pluripotentes induites.

Le principal problème lié à l'utilisation des cellules souches embryonnaires est qu'il faut détruire un embryon pour les obtenir ce qui pose des problèmes éthiques, particulièrement en médecine humaine. D'autre part, les cellules souches embryonnaires ne peuvent être utilisées qu'en thérapie allogénique. Les conditions de culture pour maintenir la propagation des cellules et leur état indifférencié sont particulièrement compliquées avec un suivi régulier du statut génomique pour garantir la stabilité phénotypique. Enfin, un risque de formation de tumeurs est présent si toutes les cellules ne sont pas entrées en phase de différenciation cellulaire avant l'implantation (Hackett 2011).

A l'heure actuelle, l'utilisation des cellules souches embryonnaires reste au stade expérimental. La FDA (*food and drug administration*) n'a pour l'instant pas donné son accord pour l'utilisation de ces cellules ni en médecine vétérinaire ni en médecine humaine. Le centre Celavet aux Etats-Unis propose des cellules souches embryonnaires équinées aux vétérinaires dans le cadre d'études. Le potentiel thérapeutique de ces cellules a été étudié dans le cadre des tendinites aiguës et chroniques (Gutierrez-Nibeyro 2011).

b- Cellules souches pluripotentes induites

Les cellules souches pluripotentes induites nommées iPSC sont des cellules somatiques matures qui ont été « reprogrammées » pour se comporter comme des cellules souches embryonnaires grâce à une activation artificielle de l'expression de gènes pluripotents spécifiques (Hackett 2011). Dans la théorie, n'importe quelle cellule nucléée du corps humain peut être « reprogrammée » en utilisant des techniques d'induction de la pluripotence. Ces cellules pourraient se substituer aux cellules souches embryonnaires de par leur caractère pluripotent et leurs caractéristiques de cellules souches.

Plusieurs techniques de « reprogrammation » sont possibles, certaines utilisent des rétrovirus ou lentivirus pour induire l'expression d'un oncogène dans la cellule après incorporation du génome viral dans celui de la cellule hôte. Des vecteurs adénoviraux et des plasmides ont également été utilisés. Enfin, récemment, une autre technique avec de l'ARNm modifié a été utilisée.

Les mécanismes moléculaires gouvernant les processus de dédifférenciation et redifférenciation ne sont que partiellement connus et un rôle clé des intégrines est supposé (Clouet 2009).

Les principaux avantages des cellules souches pluripotentes induites sont leur caractère autologue qui évite tout risque de rejet immunitaire ainsi que leur origine tissulaire qui évite les problèmes éthiques rencontrés avec les cellules souches embryonnaires. Cependant, l'utilisation de vecteurs viraux entraîne un risque accru de formation de tumeurs. De plus, ces cellules peuvent présenter des degrés variables de reprogrammation et nécessitent donc de dépister les cellules souches les plus proches des cellules souches embryonnaires. De la même façon que pour les cellules souches embryonnaires, ces cellules doivent être fréquemment analysées au niveau génomique pour vérifier l'absence d'anomalie et garantir leur sécurité clinique (Hackett 2011).

Des cellules souches pluripotentes induites ont pu être obtenues à partir de synoviocytes fibroblastiques issues d'articulation atteintes d'ostéoarthrose avec l'aide d'un lentivirus comme système vectoriel (Hackett 2011).

Les premières applications cliniques des cellules souches pluripotentes induites et cellules souches embryonnaires se développent, bien que non encore utilisées dans le cadre du SAD. Chez le cheval, des études utilisant des cellules souches pluripotentes induites sont réalisées dans le cadre du traitement des tendinites.

Des laboratoires se sont spécialisés dans la reprogrammation cellulaire comme le laboratoire ViaGen et proposent ce service aux vétérinaires (Hackett 2011).

Les cellules souches représentent un espoir thérapeutique avec non pas un simple soulagement des symptômes articulaires (douleur et restriction de mobilité) mais un potentiel de régénération tissulaire. Elles pourraient être utilisées quelque soit l'âge du patient ce qui n'est pas le cas de tous les traitements comme les prothèses chez l'homme.

Les CSM équine sont disponibles librement pour les vétérinaires et leur utilisation est en voie d'expansion même s'il n'existe pas encore de consensus d'utilisation des CSM et que les études prouvant leur efficacité dans le cadre du SAD restent limitées.

Chez l'homme, les évidences de l'efficacité clinique des CSM dans le cadre du SAD et des défauts ostéochondraux se multiplient de même que les essais cliniques.

Les recherches sur les cellules souches se font en parallèle de celles sur l'ingénierie tissulaire pour optimiser les fonctions des cellules souches lors de leur administration.

Il reste encore de nombreux points à préciser pour l'utilisation clinique des CSM comme la posologie optimale de CSM, le nombre d'injection, la nécessité de pré-activer, définir le type de CSM le plus efficace et le type de squelette biocompatible à utiliser.

Un autre point à considérer pour le traitement des pathologies articulaires dégénératives est de savoir si la réparation isolée du cartilage est suffisante à traiter le SAD. En effet même si on régénère parfaitement la surface du cartilage, les modifications de l'os sous-chondral sont toujours présentes et risqueraient à nouveau de générer une arthrose (Chevalier 2000).

D/Prolothérapie

La prolothérapie est une technique qui implique l'injection d'un produit agressif au sein d'un tissu dans le but de diminuer les douleurs musculo-squelettiques chroniques et de favoriser le processus de guérison tissulaire (Vora 2012). Des substances dites « proliférantes » sont injectées au sein des ligaments, tendons ou articulations endommagés entraînant une irritation et une inflammation locale aidant à la régénération d'un nouveau tissu. La prolothérapie entre donc dans le cadre des médecines régénératives. En anglais, elle est nommée « *regenerative injectable therapy* » ou RIT (DeChellis 2011).

L'utilisation la plus fréquente de la prolothérapie est dans le cadre des douleurs chroniques du bas du dos (Distel 2011).

De nombreuses substances « proliférantes » existent. Elles peuvent être classées en trois groupes. Le premier groupe se compose d'agents osmotiques comme le dextrose hyperosmolaire, le sulfate de zinc et la glycérine qui induisent un choc osmotique et une déshydratation des cellules jusqu'à leur rupture.

Le second groupe est composé d'agents irritants comme le phénol et le gaïacol qui détruisent les membranes cellulaires.

Les agents chimiotactiques sont le dernier groupe d'agents proliférants comme le morrhuate de sodium. Ils entraînent un appel de cellules inflammatoires sur le site.

L'agent le plus utilisé en clinique est le dextrose avec des solutions concentrées de 12,5% à 25% suivi du morrhuate de sodium. Un mélange de phénol, glycérine et glucose a été longtemps utilisé mais ne l'est plus actuellement (Distel 2011).

L'utilisation de ces traitements chez le cheval n'est pas courante et peu documentée ainsi seul l'utilisation chez l'homme est présentée dans ce paragraphe.

1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la prolothérapie reste encore mal compris. Une théorie suggère que la substance injectée imite la guérison naturelle en irritant localement les tissus ce qui amorce une réponse inflammatoire locale. Cette brève réponse inflammatoire permet un apport de facteurs de croissance et un relargage de cytokines puis une prolifération de fibroblastes et un dépôt de collagène conduisant à la prolifération et au renforcement d'un nouveau tissu, conduisant également à la stabilité de l'articulation ainsi qu'à la réduction de la douleur et du dysfonctionnement (Collette 2013, Reeves 2000).

Une autre hypothèse proposée pour expliquer la diminution de la douleur est une neurolyse temporaire des récepteurs périphérique (DeChellis 2011).

Cependant, ces théories n'ont pas été démontrées expérimentalement.

2. Etudes cliniques

Plusieurs études cliniques ont été réalisées chez l'homme avec des agents proliférants dans le cadre de la gonarthrose.

Une étude prospective randomisée en double aveugle s'est intéressée à l'action du dextrose sur les symptômes associés à la gonarthrose par comparaison à une injection saline ou à un programme d'exercice physique contrôlé à domicile. Des injections extra-articulaires et intra-articulaires de dextrose, respectivement 15% et 25%, ont été réalisées une fois par mois pendant trois à cinq mois. Au bout d'un an d'étude, une amélioration plus importante est observée avec le dextrose. L'amélioration est jugée à l'aide de l'index WOMAC et montre une diminution de la douleur et une amélioration du fonctionnement articulaire plus importante avec le dextrose (Rabago 2013).

Une autre étude portant sur la gonarthrose chronique montre que l'injection de dextrose 10% associée à la lidocaïne 0,075%, réalisée deux fois par mois pendant trois mois, entraîne une amélioration des symptômes liés au SAD (douleur, gonflement et mobilité articulaire). Cette amélioration est jugée supérieure à celle observée avec la solution sans le dextrose. De plus, une évaluation radiographique lors du début du traitement et un an après révèle une certaine stabilité des radiographies, mise à part une augmentation de l'épaisseur du cartilage fémoro-patellaires latéral et une augmentation de la largeur distale du fémur (Reeves 2000).

Dans le même cadre, une étude montre à l'aide de l'IRM que la prolothérapie s'accompagne d'une diminution de la perte du volume cartilagineux et chez certains patients elle s'accompagne même d'une stabilisation du volume cartilagineux un an après le début du traitement. Il est également mis en évidence une corrélation entre la perte de volume cartilagineux et le score de douleur, en effet au sein du groupe des patients traités par prolothérapie, une diminution de la perte du volume cartilagineux de 1% est associée à une diminution du score de douleur de 2,7% (Rabago 2013).

Enfin, dans le cadre du SAD digité, l'injection intra-articulaire de dextrose hyperosmolaire entraîne une amélioration de la mobilité et une diminution de la douleur articulaire significativement plus importante au bout de six mois par rapport à l'administration de lidocaïne 0,075% (Vora 2012).

Cependant, il est important de noter que la plupart des essais cliniques chez l'homme sont réalisés avec de petits effectifs.

3. Recommandations d'utilisation et effets secondaires

Les protocoles d'administration de prolothérapie restent encore très variables. Une série d'injections espacées d'un mois est souvent utilisé dans les essais cliniques (Collette 2013).

Les effets secondaires observés sont le plus souvent mineurs, temporaires et reliés à l'injection avec notamment des douleurs et des hémorragies au point d'injection, des gonflements et des érythèmes après injection. La plupart des effets secondaires se résolvent spontanément en un à deux jours (Distel 2011).

Malgré des études prometteuses dans le cadre du SAD, il reste encore à définir les procédés optimaux de préparation et d'utilisation de la prolothérapie.

Les traitements régénératifs sont les traitements les plus prometteurs dans le cadre du SAD. Leurs propriétés et cadres d'utilisation sont résumés dans le tableau XXXIV.

Un autre type de traitement régénératif du SAD en cours de développement est la thérapie génique. Cette technique utilise les cellules de l'organisme pour la production des protéines thérapeutiques. Ainsi, des protéines impliquées dans la régénération du cartilage peuvent ainsi être produites *in-situ* comme des facteurs de croissance tissulaire, des facteurs anti-inflammatoires et anti-cataboliques tels que des inhibiteurs de l'interleukine IL-1, du facteur de nécrose tumorale TNF α et des metalloprotéases matricielles MMP. Lorsque l'on injecte directement ces protéines au sein des articulations, leur demi-vie est limitée ; la thérapie génique permet d'obtenir une production endogène de ces protéines sur de longues périodes. Il est même envisageable de combiner les techniques de médecine régénérative en injectant des cellules souches ayant subi des modifications génétiques pour produire certains facteurs protéiques intéressants au sein des articulations. Les études dans ce domaine sont de plus en plus prometteuses mais il va falloir encore quelques années de recherche avant que la thérapie génique entre dans l'arsenal thérapeutique du SAD (Gelse 2006).

Tableau XXXIV : Tableau de synthèse comparatif des différents traitements médicaux régénératifs chez l'homme et chez le cheval

Traitements		Homme	Cheval
Sérum Autologue Conditionné (ACS)	Administration	Intra-articulaire (6 injections)	Intra-articulaire (2 à 3 injections)
	Propriétés et efficacité	- Propriétés anti-inflammatoires, diminution de la douleur et amélioration de la mobilité articulaire	- Diminution du score de boiterie et de l'épanchement articulaire
		- Amélioration de la qualité de vie des patients sur une longue période - Efficacité supérieure aux injections intra-articulaire de glucocorticoïdes et d'acide hyaluronique - Efficacité longue (de l'ordre de plusieurs mois)	- Efficacité prouvée sur des cas d'inflammation articulaire sévère et lors d'échec des corticoïdes et de l'acide hyaluronique
		Moins d'effets secondaires qu'avec les glucocorticoïdes	
Plasma enrichi en plaquettes (PRP)	Administration	Intra-articulaire	
	Propriétés et efficacité	- Analgésie et amélioration du fonctionnement articulaire - Efficacité supérieure à l'acide hyaluronique - Meilleurs résultats avec des grades de SAD peu avancés et avec des patients jeunes	- Diminution du degré de boiterie et de l'effusion articulaire sur une période de plus de 6 mois. - Efficacité prouvée lors de SAD réfractaire aux glucocorticoïdes et à l'acide hyaluronique
		Les premières études indiquent des effets intéressants mais elles ne sont pas suffisantes pour le prouver	
Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM)	Administration	Intra-articulaire	
	Propriétés et efficacité	Propriétés de différenciation chondrogénique, propriétés trophiques, immunomodulatrices et anti-inflammatoires des CSM prouvées. A terme, le but d'obtenir la régénération du cartilage articulaire	
		- Diminution de la douleur et amélioration fonctionnement articulaire - Comblement de défauts cartilagineux - Formation d'un pseudo-cartilage hyalin et épaissement du cartilage articulaire - Etudes pré-cliniques et cliniques en cours	- Diminution de l'inflammation articulaire
		- De plus en plus utilisé par les vétérinaires sans preuves d'efficacité pour le SAD	
		Très prometteur mais manque encore de plus larges études prouvant l'efficacité et un consensus d'utilisation	
Prolothérapie : Dextrose	Administration	Intra-articulaire	
	Propriétés et efficacité	- Provoque une inflammation locale puis une régénération tissulaire - Diminution de la douleur et amélioration du fonctionnement articulaire - Stabilisation de l'évolution du SAD à la radiographie - Diminution de la perte cartilagineuse	- Efficacité non évaluée - Non utilisé

CONCLUSION

Un large répertoire thérapeutique est disponible pour le traitement du syndrome articulaire dégénératif (SAD). Celui-ci est d'ordre chirurgical ou non, notre travail ne s'intéresse qu'au répertoire thérapeutique des traitements pharmacologiques ou issus de composants naturels du cheval ou de l'homme.

La stratégie thérapeutique nécessite dans un premier temps le diagnostic du SAD, la définition de son stade d'évolution et la recherche de son étiologie. Pour cela des méthodes de diagnostic de plus en plus sensibles sont développées. Les nombreuses étiologies et expressions possibles du SAD expliquent, entre autre, qu'il n'existe pas de traitement capable à l'heure actuelle de régénérer une articulation dans son ensemble. Dans ce contexte, l'objectif du praticien est double : soulager les douleurs du patient qu'il soit équin ou humain et prévenir l'évolution de la maladie à moyen et long terme.

Chez l'homme comme le cheval, il en ressort une large utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) comme traitement systémique du SAD. Les glucocorticoïdes par administration intra-articulaire étant le traitement local le plus utilisé. Ils sont très fréquemment associés à l'acide hyaluronique chez l'homme et dans une moindre mesure en médecine équine.

Le sérum autologue conditionné est de plus en plus utilisé chez le cheval dans le cadre du traitement local du SAD. Quant aux cellules souches mésenchymateuses, seules ou utilisées dans le cadre de l'ingénierie tissulaire, elles représentent une perspective très intéressante mais il y a encore un manque de preuves sur l'efficacité. Pourtant ces thérapies sont d'ores et déjà utilisées par les vétérinaires sur le terrain même et cela même si le protocole d'utilisation optimal reste encore à définir. Chez l'homme, l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses en est au stade des essais pré-cliniques et cliniques.

Si les traitements médicaux sont un élément de la prise en charge d'une personne ou d'un cheval atteint du SAD, des mesures hygiéniques (exercice physique contrôlé et quotidien, perte de poids), et la physiothérapie doivent être intégrées dans la gestion quotidienne de cette affection dégénérative. Il faut aussi être vigilant au développement d'alternatives comme l'acupuncture, la phytothérapie, la mésothérapie ou encore la résonance énergétique par stimulation cutanée, et attendre d'obtenir des preuves scientifiques pour ensuite les intégrer éventuellement dans la stratégie thérapeutique d'un patient.

Thèse de Mme LEFEBVRE Maëlys

**Le Professeur responsable de
VetAgro Sup campus vétérinaire**

Pr. Olivier LEPAGE
Chirurgie & Orthopédie
Pôle Equin, ENVL
DMV, MSc, PD, DES, Dipl. ECVS

Le Président de la thèse

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le

05 JUIN 2014

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY**

**Le Directeur général de
VetAgro Sup**

Par délégation
Pr F. Grain - DEVE

VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

Professeur Thierry d'AMATO

Chef de Pôle - CH le Vinatier
Pôle EST

95, boulevard Pinel - 69677 BRON cedex

Tél. : 04 37 91 (51 00) ou (52 48)

Fax : 04 37 91 (51 02) ou (54 58)



Bibliographie

AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS (1991).

Guide for veterinary service and judging of equestrian events.

4th ed., Lexington (KY), 19p.

ACEBES C, ROMAN-BLAS JA, DELGADO-BAEZA E, PALACIOS I, HERRERO-BEAUMONT G (2009). Correlation between arthroscopic and histopathological grading systems of articular cartilage lesions in knee osteoarthritis.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 17, 205-212.

ALTMAN RD (1984).

Review of ibuprofen for osteoarthritis.

The American Journal of Medicine, 77, (1), 10-18.

ALTMAN R.D, AVEN A, HOLMBURG CE, PFEIFER LM, SACK M, YOUNG GT (1994).

Capsaicin cream 0.025% as monotherapy for osteoarthritis : a double-blind study.

Seminars in Arthritis and Rheumatism, 23, (6), 25-33.

AL FAQEH H. Yahya Nor Hamdan B. M. Chen H. C. Aminuddin B.S. Ruszymah Bt Hj I (2012).

The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model.

Experimental Gerontology, 47, 458-464.

AL NAHDI M (1992).

Efficacy and tolerability of long-term tenoxicam versus piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis.

Current Therapeutic Research, 52, (4), 639-645.

ALTMAN RD, GOLD GE (2007).

Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis revised.

Osteoarthritis and cartilage, 15, 1, A1-A56.

ANDERSSON DA, GENTRY C, ALENMYR L, KILLANDER D, LEWIS SE, ANDERSSON A et Al (2011). TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid δ -tetrahydrocannabinol. Nature Communication, 2, 551.

ANITUA E, Prado R. Sanchez M. Orive G (2012).

PRGF Endoret- Platelet-Rich Plasma- Preparation and Formulation.

Operative Techniques in Orthopaedics, 22, 25-32

ANTONACCI JM, SCHMIDT TA, SERVENTI LA, CAI MZ, SHU AL, SCHUMACHER BL et Al (2013). Effects of equine joint injury on boundary lubrication of articular cartilage by synovial fluid, role of hyaluronane. Arthritis and Rheumatism, 64, (9), 2917-2926.

AUW YANG K.G. Raijmakers N.J.H. Van Arkel E.R.A. Caron J.J. Rijk P. Willems W.J. Zijl

JAC et Al (2008). Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 16, (4), 498-505.

AVOUAC J, GOSSEC L, DOUGADOS M (2007).

Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis : a meta-analysis of randomized controlled trials.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 15, 8, 957-965.

AYRAL X (1996).

Diagnostic and quantitative arthroscopy : quantitative arthroscopy.
Baillière's clinical rheumatology, 10, 3, 477-494.

AYRAL X (2000).

Les traitements intra-articulaires de la gonarthrose.
Revue du Rhumatisme, 67, (3), 180-185.

BAKER KR, Matthan N.R. Lichtenstein A.H. Niu J. Guermazi A. Grainger A. et al.,(2012)
Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee : the MOST study. Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 20, 382-387.

BALTZER AWA, Moser C. Jansen S.A. Krauspe R (2009).

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, 17, 152-160.

BALTZER AWA, Ostapczuk M.S. Stosch D. Seidel F. Granrath M (2013).

A new treatment for hip osteoarthritis : clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum.
Orthopedic Reviews, 5, (13), 59-64.

BANNWARTH B (2000).

Le traitement médicamenteux symptomatique de la gonarthrose.
Revue du rhumatisme, 67 (3), 176-179.

BANNWARTH B (2005).

Traitements anti-inflammatoires : place des AINS classiques et des coxibs.
EMC-Médecine, 2, 524-531.

BANNWARTH B (2006).

Acetaminophen or NSAIDs for the treatment of osteoarthritis.
Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 20, (1), 117-129.

BARBANOJ MJ, ANTONIJOAN RM, GICH I (2001).

Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen.
Clinical Pharmacokinetics, 40, (4), 245-262.

BARBUCCI R, LAMPONI S, BORZACCHIELLO A, AMBROSIO L, FINI M, TORRICELLI P, GIARDINO R (2002).

Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of the osteoarthritis.
Biomaterials, 23, 4503-4513.

BARTHEL HR, HASEWOOD D, LONGLEY S, GOLD MS, ALTMAN RD (2009).

Randomized Controlled Trial of Diclofenac Sodium Gel in Knee Osteoarthritis.
Semin Arthritis Rheum, 39, 203-212.

BELLAMY N, BUCHANAN WW, GOLDSMITH CH, CAMPBELL J, STIT LWJ (1995).

Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee.
Journal of Rheumatol, 15, 1833-1840.

BELLAMY N, KEAN WF, BUCHANAN WW, GERECZ-SIMON E, CAMPBELL J (1992).

Double blind randomized controlled trial of sodium meclofenamate (Meclomen) and diclofenac sodium (Voltaren): post validation reapplication of the WOMAC Osteoarthritis Index.
Journal of Rheumatol, 19, (1), 153-159.

BERENBAUM F (2009).

Targeted therapies in osteoarthritis : a systematic review of the trials.
Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 24, 107-119.

- BERETTA C, GARAVAGLIA G, CAVALLI M (2005).
COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam : an *in vitro* analysis.
Pharmacological Research, 52, 302-306.
- BERNOTIENE E, DENKOVSKIJ J, BAGDONAS E, KUSLEVICIUTE I, PORVANECKAS I, UNGURYTE A et Al. (2014).
Annals of the rheumatic diseases, 73, 1, A63-A64.
- BERTHELOT JM, GLEMAREC J, GUILLOT P, MAUGARS Y (2002).
Complications des traitements locaux en rhumatologie.
Revue du Rhumatisme, 69,434-452.
- BERTHELOT JM, LE GOFF B, MAUGARS Y (2013).
Nouveautés concernant les effets secondaires des injections locales de corticoïdes.
Revue du Rhumatisme, 80, 345-349.
- BERTIN P, KEDDAD K, JOLIVET-LANDREAU I (2004).
Le paracétamol dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose.
Revue du rhumatisme, 71, S57-S66.
- BLACK LL, Gaynor J.G. Gahrin D. Adams C. Aron D. Harman S. et Al (2007).
Effect of adipose-derived mesenchymal stem and régénérative cells on Lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints : a randomized, double-blinded, multidenter, controlled trial.
Veterinary Therapeutics, 8, (4), 272-283.
- BORGES FV, IMAMURA M, PAIM CP, VAZ HH (2012).
The potential role of local anesthetics and injections to decrease pain in knee osteoarthritis : a literature review of controlled clinical trials.
Physical medicine and rehabilitation, 4, (10), S318-S319.
- BOURIN P, GADELORGE M (2007).
Les espoirs des cellules souches mésenchymateuses en médecine réparatrice.
Transfusion Clinique et Biologique, 14, 120-126.
- BREUHAUS BA, DEGRAVES FJ, HONORE EK, PAPICH MG (1999).
Pharmacokinetics of ibuprofen after intravenous and oral administration and assessment of safety of administration to healthy foals.
American Journal of Veterinary Research, 60, (9), 1066-1073.
- BRIEN S, PRESCOTT P, BASHIR N, LEWITH H, LEWITH G (2008).
Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis.
Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 16, 1277-1288.
- BRIEN S, PRESCOTT P, LEWITH G (2009).
Meta-analysis of the related nutritional supplements dimethyl sulfoxide and methylsulfonylmethane in the treatment of osteoarthritis of the knee.
Evidence-Based Complementary and alternative Medicine, 2011, 1-12.
- BRUN P, Zavan B. Vindigni V. Schiavinato A Pozzuoli A. Lacobellis C. Abatangelo G (2012).
In vitro response of osteoarthritic chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes to a 500–730 kDa hyaluronan amide dérivative.
Journal of Biomedical Materials Research B : Applied Biomaterials, 100B, (8), 2073-2081.

BURBA DJ, COLLIER MA, DEFAULT L, HANSON-PAINTON O, THOMPSON Jr, HOLDER CL (1993).

In vivo kinetic study on uptake and distribution of intramuscular tritium-labeled polysulfated glycosaminoglycan in equine body fluid compartments and articular cartilage in an osteochondrial defect model.

Journal of equine Veterinary Science, 13, (12), 696-703.

CADET C, MAHEU E (2010).

Évaluation radiographique de l'arthrose - critères et indices.

Revue du rhumatisme monographies, 77, 135-143.

CALDWELL JR, RAPOPORT RJ, DAVIS JC, OFFENBERG HL, MARKER HW, ROTH SH et Al. (2002). Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial.

Journal of Pain and Symptom Management, 23, (4), 278-291.

CAMONA JU, ARGUELLES D, CLIMENT F, PRADES M (2007).

Autologous platelet concentrates as a treatment of horses with osteoarthritis : a preliminary pilot clinical study. Journal of Equine Veterinary Science, 27, (4), 167-170.

CAMPBELL J, BELLAMY N, GEE T (2007).

Differences between systematic reviews/ meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronane/hylan in osteoarthritis of the knee.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 15, 1524-1536.

CAMUS L (2013).

Etude des tests d'abduction et d'adduction des membres pelviens chez le cheval à l'aide d'un système d'objectivation de la boiterie basé sur des capteurs inertiels.

Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, 124p.

CARON JP, EBERHART SW, NACHREINER R (1991).

Influence of polysulfated glycosaminoglycan on equine articular cartilage in explant culture.

American Journal of Veterinary Research, 52, (10), 1622-1625.

CARON JP (2005).

Intra-Articular Injections for Joint Disease in Horses.

Veterinary Clinics Equine Practice, 21, 559-573.

CARON JP (2006).

Le traitement de l'arthropathie du cheval.

La médecine vétérinaire des grands animaux, 6, (7), 1-6.

CARUSO I, PIETROGRANDE V (1987).

Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen, and placebo in the treatment of degenerative joint disease.

The American Journal of Medicine, 83, (5A) 66-71.

CASTADENA S, ROMAN-BLAS JA, LARGO R, HERRERO-BEAUMONT G (2012).

Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment.

Biochemical Pharmacology, 83, 315-323.

CERCIELLO S, Beitzel K, Homlett N, Russell R.P, Apostolakos J, McCarthy M.B. et Al (2013).

The use of platelet-rich plasma preparations in the treatment of musculoskeletal injuries in orthopaedic sports medicine.

Operative Techniques in Orthopaedics, 23, 2, 69-74.

- CHAN F.KL, Lanas A, Scheiman J, Berger M, Nguyen H, Goldstein J (2010).
Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR)- a randomised trial.
The Lancet, 376, 173-179.
- CHEVALIER X (2005).
Analgésie multimodale dans l'arthrose.
Douleurs, 6, (3), 4S12-4S14.
- COLUCCI M, MAIONE F, BONITO MC, PISCOPO A, DI GIANNUARIO A, PIERETTI S (2008).
New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation.
Pharmacological Research, 57, 419-425.
- CHEVALIER X (2000).
La thérapie cellulaire des lésions du cartilage : mise au point et applicabilité à l'arthrose.
Revue du Rhumatisme, 67, 688-695.
- CHRISTENSEN R, BARTELS EM, ASTRUP A, BLIDDAL H (2008).
Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients : a méta-analysis of randomized controlled trials.
Osteoarthritis and Cartilage, 16, 399-408.
- CLOUET J, VINATIER C, MERCERON C, POT-VAUCEL M, MAUGARS Y, WEISS P et Al (2009).
From osteoarthritis treatments to future regenerative therapies for cartilage.
Drug Discovery Today, 14, (19/20), 913-925.
- CLUTTON RE (2010).
Opioid Analgesia in Horses.
Veterinary Clinics Equine, 26, 493-514.
- COLLETTE C, ROSSIGNOL M (2013).
Utilisation de la prolothérapie dans le traitement des affections musculosquelettiques chroniques.
Bibliothèque et Archives du Québec. 46p
- COURDY V, THIBAUD D, RICCIO B, AUDIGIE F, DIDIERLAURENT D, DENOIX JM (2007).
Efficacy of tiludronate in the treatment of horse with signs of pain associated with osteoarthritis lésions of the toracolumbar vertébral column.
American Journal of Veterinary Research, 68, (3), 329-337.
- CONAGHAN P.G, O'Brien C.M, Wilson M, Schofield J.P (2011).
Transdermal buprenorphine plus oral paracetamol vs an oral codeine-paracetamol combination for osteoarthritis of hip and or knee.
Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 19, 930-938.
- CONROZIER T, FLIPO R-M (2003).
La prise en charge thérapeutique de l'arthrose en ce début de 3e millénaire. 1re partie : le traitement pharmacologique.
La revue de médecine interne, 24, 183-188.
- CREAMER P, HUNT M, DIEPPE P (1996).
Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee- effect of intraarticular anesthetic.
The journal of Rheumatology, 23, (6), 1031-1036.

CUNIBERTI B, ODORE R, BARBERO R, CAGNARDI P, BADINO P, GIRARDI C, RE G (2011).

In vitro and *ex vivo* pharmacodynamics of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in equine whole blood.

The Veterinary Journal, 191, 327-333.

CUSTERS RJH, CREEMERS LB, VERBOUT AJ, VAN RIJER MHP, DHERT WJA, SARIS DBF et Al (2007). Reliability, reproducibility and variability of the traditional Histologic et Histochemical Grading System vs the new OARSI Osteoarthritis Cartilage Histopathology Assessment System.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 15, 1241-1248.

DeCHELLIS DM, CORTAZZO MH (2011).

Regenerative medicine in the field of pain médecine : Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy. Theory and evidence.

Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 15, (2), 74-80.

DELGUSTE C, AMORY H, DOUCET M, PICCOT-CREZOLLET C, THIBAUD D, GARNERO P, DETILLEUX J, LEPAGE OM (2007a).

Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization, Bone, 41, 414-421.

DELGUSTE C, LEPAGE OM, AMORY H et DOUCET M (2007b).

Pharmacologie clinique des bisphosphonates : revue de littérature axée sur le tiludronate chez le cheval.

Annales de Médecine Vétérinaire, 151, 269-280.

DE LA MATA J (2013).

Platelet rich plasma. A new treatment tool for the rheumatologist ?.

Reumatologia Clinica, 9, (3), 166-171.

DEMOS CH, BECKLOFF GL, DOMIN MN, OLIVER PO (1967).

Dimethyl sulfoxide in musculoskeletal disorders.

Annals of New York Academy of Sciences, 141, 517-523.

DERENDORF H, MOLLMANN H, GRUNER A, HAACK D, GYSELBY G (1986).

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspension.

Clinical Pharmacology and Therapeutics, 39, (3), 313-317.

DER-YUAN C (2007).

Updated therapy in elderly patients with knee osteoarthritis.

International journal of gerontology, 1, (1), 31-39.

DISTEL LM, BEST T (2011).

Prolotherapy : a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain.

American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 3, S78-S81.

DRIESSEN B (2007).

Pain : systemic and local/régional drug therapy.

Clinical Techniques in Equine Practice, 6, 135-144.

DOUCET M, BERTONE A, HENDRICKSON D, HUGHES F, MacALLISTER C, McCLURE et Al (2008). Comparison of efficacy and safety of paste formulations of firocoxib and phenylbutazone in horses with naturally occurring osteoarthritis.

Journal of the American Veterinary Medical Association, 232, (1), 91-97.

DOWLING PM (2002).

Adverse drug reactions in horse.

Clinical techniques in equine practice, 1, (2), 58-67.

- DRAGOO JL, Korotkova T, Wasterlain A.S, Pouliot M.A, Kim H.J, Golish S.R (2012).
Age-Related Changes of Chondrogenic Growth Factors in Platelet-Rich Plasma.
Operative Techniques in Orthopaedics, 2, (2), 49-55.
- DYSON S (2011).
Can Lameness be graded reliably ?.
Equine veterinary journal, 43, 4, 379-382.
- EKER HE, COK YO, ARIBOGAN A, ARSLAN G (2008).
Intra-articular lidocaine injection in chronic knee pain due to osteoarthritis : preliminary clinical
expérience in 18 patients.
Regional anesthesia and Pain Medicine, 33, (5S), e217
- EKER HA, COK AY, ARIBOGAN A, ARSLAN G (2011).
Intra-articular lidocaine injection in chronic knee pain due to osteoarthritis.
European Journal of Pain, S5, (1), 38.
- EMERY P, KONCZ T, SHARON P, LOWRY S (2008).
Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip
requiring joint replacement surgery: a 12 week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-
group, double-dummy, noninferiority study.
Clinical Therapeutics, 30, (1), 70-83.
- Faculté de médecine de Montpellier-Nîmes (2010).
Lésions élémentaires de l'articulation [en ligne].
Disponible http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIC/Ressources_locales/Locom/anapath_lesion-articulation.pdf (consulté le 03/04/2014)
- FAURE S (2009).
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Actualités pharmaceutiques, 489, 53-58.
- FERRANTE M, ANDREETA A, LANDANI MF (2010).
Effect of different penetration enhancers on diclofenac permeation across horse skin.
The veterinary Journal, 186, 312-315.
- FLIPO RM, CONROZIER T (2003).
La prise en charge thérapeutique de l'arthrose en ce début de 3e millénaire. Seconde partie : les
traitements non médicamenteux.
La revue de médecine interne, 24, 243-252.
- FOX BA, STEPHENS MM (2010).
Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine®-derived autologous conditioned serum.
Expert review of Clinical Immunology, 6, (3), 335-345.
- FREYRIA AM, COURTES S, MALLEIN-GERIN F (2008)
Différenciation des cellules souches mésenchymateuses adultes humaines : effet chondrogénique
de la BMP-2. *Pathologie Biologie*, 56, 326-333
- FRISBIE DD, Kawcak C.E, Werpy N.M, Park R.D, Mellwraith C.W (2007a).
Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous
conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis.
American Journal of Veterinary Research, 68, (3), 290-296.
- FRISBIE DD, HAGUE BA, KISIDAY JD (2007b).
Stem cells as a treatment for osteoarthritis.
In proceedings, American College of Veterinary Surgeons, 39-42

- FRISBIE DD, KAWCAK CE, McILWRAITH CW, WERPY MM (2009a).
Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan or sodium hyaluronan administered intra-articularly for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis.
American Journal of Veterinary Research, 70, (2), 203-209.
- FRISBIE DD, Kisiday J.D. Kawcak C.E. Werpy N.M. McIlwraith (2009b).
Evaluation of adipose-derived stromal vascular fraction or bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis.
Journal of Orthopaedic Research, 27, (12), 1675-1680.
- FRISBIE DD, McILWRAITH CW, KAWCAK CE, WERPY MM (2013).
Evaluation of intra-articular hyaluronan, sodium chondroitin sulfate and N-acetyl-D-glucosamine combination versus saline (0.9% NaCl) for osteoarthritis using an equine model.
The Veterinary Journal, 197, 824-829.
- FRISBIE DD, BARRETT MF, McILWRAITH CW, ULLMER JEFF (2014).
Diagnostic stifle joint arthroscopy using a needle arthroscope in standing horses.
Veterinary Surgery, 43, 12-18.
- GABAY O, GABAY C (2013).
Arthrose de la main état des lieux.
Revue du Rhumatisme, monographies, 80, 12-17.
- GAZI M.B. Sakata R.K. Issy A.M (2008).
Intra-articular morphine versus bupivacaine for knee motion among patients with osteoarthritis : randomized double-blind clinical trial.
Sao Paulo Medicine Journal, 126, (6), 309-313.
- GEORGE E (2012).
Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis.
Annals of the Rheumatic Diseases, 57, 637-640.
- GELSE K, SCHNEIDER H (2006).
Ex-vivo gene therapy approaches to cartilage repair.
Advanced Drug Delivery Reviews, 58, 259-284.
- GHOSH P (1999).
The Pathobiology of Osteoarthritis and the Rationale for the Use of Pentosan Polysulfate for Its Treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28, 4, 211-287.
- GHOSH P, GUIDOLIN D (2002).
Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis : are the effects molecular weight dependent.
Seminars in Arthritis and Rheumatism, 32, (1), 10-37.
- GHOSH P, EDELMAN J, MARCH L, SMITH M (2005).
Effects of pentosane polysulfate in osteoarthritis of the knee : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study.
Current Therapeutic Research, 66, (6), 552 – 571.
- GOBBI A, KARNATZIKOS G, SANKINEANI SR (2014).
One step surgery with multipotent cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. *American Journal of sports Medicine*, 42, (3), 648-657.
- GOEI HS, LUND B, DISTEL MR, BLUHMKL E (1997).
A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee.
Osteoarthritis Research Society, 5, 283-288.

- GOODRICH LR, NIXON AJ (2004).
Medical treatment of osteoarthritis in the horse : a review.
The veterinary journal, 171, 51-69.
- GOUGH MR, THIBAUD D, SMITH RKW (2010).
Tiludronate infusion in the treatment of bone spavin : a double blind placebo-controlled trial.
Equine Veterinary Journal, 42, 5, 381-387.
- GRAUW JC, VAN DE LEST CHA, BRAMA PAJ, RAMBAGS BPB, VAN WEEREN PR (2009).
In vivo effects of meloxicam on inflammatory mediators, MMP activity and cartilage biomarkers in equine joints with acute synovitis ».
Equine Veterinary Journal, 41, 7, 693-699.
- GREGORY PJ, SPERRY M, WILSON F (2008).
Dietary Supplements for Osteoarthritis.
American Family Physician, 77, (2), 178-184.
- GROSENBAUGH DA, REINEMEYER CR et FIGUEIREDO MD (2011).
Pharmacology and therapeutics in donkeys.
Equine Veterinary Education, 23, (10), 523-530.
- GUTIERREZ-NIBEYRO SD (2011).
Commercial cell-based therapies for musculoskeletal injuries in horses.
Veterinary Clinics Equine, 27, 363-371.
- HACKETT CH, FORTIER LA (2011).
Embryonic stem cells and iPS cells : sources and characteristics.
Veterinary Clinics Equine, 27, 233-242.
- HAYNES S, GEMMELL H (2007).
Topical treatments for osteoarthritis of the knee.
Clinical Chiropractic, 10, 126-138.
- HEADLEY S, Coverdale J. Jenkins T. Boone L. Sharp J. Vernon K (2011).
Dietary supplementation of conjugated linoleic acid in horses.
Journal of Equine Veterinary Science, 31, 1.
- HENROTIN Y, MARTY M, APPELBOOM T, AVOUAC B, BERENBAUM F, BRIOLE V et al (2009). Traduction française des recommandations de l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) sur la prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose.
Revue du rhumatisme, 76, 279-288.
- HENROTIN Y, LAMBERT C, COUCHOUREL D, RIPOLI C, CHIOTELLI E (2011).
Nutraceuticals : do they represent a new era in the management of osteoarthritis ? : a narrative review from the lessons taken with products.
Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 19, 1-21.
- HEQUET O (2011).
Les différentes modalités de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques.
Transfusion Clinique et Biologique, 18, 230-234.
- HESS H, ROTHHAAR J, THIEL W, (1982).
Clinical studies of intra-articular injections of Arterparon : retrospective study following the treatment of 754 patients. 100, (35), 1624-1627.
- HOCHBERG MC (2012).
Osteoarthritis year 2012 in review : clinical.
Osteoarthritis and cartilage, 20, 1465-1469.

HODGE RH (1985).

Double-blind crossover comparison of piroxicam and naproxen in the treatment of active osteoarthritis.

Seminars in arthritis and Rheumatism, 14, (3), 3-6.

IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, DERAY G (2004).

Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Revue du Rhumatisme, 71, S167-S172.

JACKSON CG, PLASS AH, SANDY JD, HUA C, KIM-ROLAND S, BARNHILL JG et Al (2010).

The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 18, 297-302.

JENNINGS MB (1996).

A comparison Study of Piroxicam and Ibuprofen in Osteoarthritis of the Foot.

The Foot, 6, 58-62.

JING X-H, YANG L, DUAN XJ, XIE B, CHEN W, LI Z et TAN HB (2008).

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, 75, 613-618.

JO CH, LEE YG, SHIN WH, KIM H, CHAI JW, JEONG EC (2014).

Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. Stem cells

JORGENSEN C (2013).

Les cellules souches mésenchymateuses : applications dans la maladie arthrosique.

Revue du rhumatisme, 80, 544-546.

KAMM L, McILWRAITH W, KAWACK C (2008).

A Review of the Efficacy of Tiludronate in the Horse.

Journal of Equine Veterinary science, 28, (4), 209-214.

KASASHIMA Y, Ueno T, Tomita A, Goodship AE, Smith RK (2011).

Optimisation of bone marrow aspiration from the equine sternum for the safe recovery of mesenchymal stem cells. Equine Veterinary Journal, 43, (3), 288-294.

KENNEDY AC, MULLEN BJ, ROTH SH, GERMAIN BF, BONEBRAKE RA, WEI N et Al (1994).

A double-blind comparison of the efficacy and safety of ketoprofen extended-release (200 mg once daily) and diclofenac (75 mg twice daily) for treatment of osteoarthritis.

Current Therapeutic Research : clinical and expérimental, 55, (2), 119-132.

KIM LS, AXELROD LJ, HOWARD P, BURATOVICH N, WATERS RF (2006).

Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee a pilot clinical trial.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 14, 286-294.

KOH YG, CHOI YJ, KWON SK, KIM YS, YEO JE (2013).

Clinical results and second look arthroscopic findings after treatment with adiposed derived stem cells for knee osteoarthritis.

Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy,

KNOTT L, AVERY NC, HOLLANDER AP, TARLTON JF (2011).

Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 19, 1150-1157.

KONIG B (1987).

A Long-Term (Two Years) Clinical Trial with S-Adenosylmethionine for the Treatment of Osteoarthritis. *The American Journal of Medicine*, 83, (5A), 89-94.

KVATERNICK V, Pollmeier M, Fischer J, Hanson P.D (2007).

Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 30,208-217.

LANGFORD R, McKENNA F, RATCLIFFE S, VOJTASSAK J, RICHARD U (2006).

Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial.

Arthritis Rheum, 54, (6), 1829-1837.

LAPANE K.L. Sands M.R. Yang S. Mcalindon T.E. Eaton C.B (2012).

Use of complementary and alternative medicine among patients with radiographic-confirmed knee osteoarthritis. *Journal of the Osteoarthritis Research Society International*, 20, 22-28.

LECOURT S (2006).

Caractérisation phénotypique, capacités de différenciation et capacité immunosuppressives des cellules souches mésenchymeuses (saines ou pathologiques) et musculaires.

Mémoire d'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, Sciences de la Vie et de la Terre SVT, 29p.

LEES P, TOUTAIN PL (2013).

Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, toxicology and residues of phenylbutazone in humans and horses.

The Veterinary Journal, 196, 294-303.

LEGRE V, BOYER T, FICHEZ O (2007).

Gestes locaux en pathologie sportive : anesthésiques, glucocorticoïdes.

Revue du Rhumatisme, 74, 602-607.

LEPAGE OM, FRANCOIS RJ (1988).

L'emploi d'un bisphosphonate (APD) dans la prévention des exostoses chez le poney Shetland; Etude préliminaire.

Annales de Médecine Vétérinaire, 132, 391-399.

LOPEZ HL (2012).

Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I : focus on fatty acids and macronutrients. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, 4, S145-S154.

LI P, RAITCVHEVA D, HAWES M, MORAN N, YU X, WANG F, MATTHEWS GL (2012).

Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms.

Osteoarthritis and Cartilage, 20, 1336-1346.

LO WC, Chen W-H. Lin T-C. Hwang S-M. Zeng R. Hsu W-C. et Al (2013).

Preferential therapy for osteoarthritis by cord blood MSCs through regulation of chondrogenic cytokines.

Biomaterials, 34, 4739-4748.

MACCAGNO A, Di Giorgio E.E. Caston O.L. Sagasta C.L (1987).

Double-blind controlled clinical trial of oral S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis.

The American Journal of Medicine, 83, (5A), 72-77.

MacMAHON PJ, EUSTACE S, KAVANAGH AC (2009).

Injectable corticosteroid and local anesthetic preparations.

Review for Radiology, 252, (3), 647-661.

- MAHEU E (2009).
Pathologie articulaire du genou. Les injections intra-articulaires dans le traitement de la gonarthrose.
La revue du praticien, 59, 1250-1253.
- MALONE ED (2002).
Managing chronic arthritis.
The Veterinary Clinics Equine Practice, 18, 411-437.
- MARTINAUD C, Thepenier C. Trouillas M. Peltzer J. Uzan G. Le Bousse M-C. et Al (2010).
Les cellules souches mésenchymateuses : des cellules pour la médecine régénérative du futur.
Revue Francophone des Laboratoires, 427, 47-59.
- MAZIERES B, MANSAT P (2012).
Arthrose du coude.
Revue du Rhumatisme monographies, 79, 188-192.
- McILWRAITH CW, FRISBIES DD, KAWCAK CE (2001).
Current Treatments for Traumatic Synovitis, Capsulitis, and Osteoarthritis.
Proceedings of the annual Convention of the AAEP, 47, 179-204.
- McILWRAITH CW, FRISBIES DD, KAWCAK CE, FULLER CJ, HURTIG M, CRUZ A (2010a).
The OARSI histopathology initiative e recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse.
Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 18, S93-S105.
- McILWRAITH CW (2010b).
The use of intra-articular corticosteroids in the horse : what is known on a scientific basis.
Equine Veterinary Journal, 42, (6), 563-571.
- McILWRAITH CW, Frisbie D.D., Rodkey W.G, KISIDAY JD, WERPY NM, KAWCAK CE, STEADMAN JR (2011).
Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects. Arthroscopy.
The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, 27, (11), 1552-1561.
- McILWRAITH CW, FRISBIES DD, KAWCAK CE (2012).
Evaluation of intramuscularly administered sodium pentosan polysulfate for treatment of experimentally induced osteoarthritis in horses.
American Journal of veterinary Research, 73, (5), 628-633.
- MESSENGER KM, DAVIS JL, LAFEVERS DH, BARLOW BM, POSNER LP (2011).
Intravenous and sublingual buprenorphine in horses- pharmacokinetics and influence of sampling site.
Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 38, 374-384.
- MICHALEK J, KRISTKOVA Z, SKOPALIK J, DUDASOVA Z, DARINSKAS A, MOSTER R (2014).
Stem Cell Therapy of Osteoarthritis Using Vascular Fraction Cells. 19th Annual ISCT Meeting, S11.
- MUIR WW (2010).
Pain : Mechanisms and Management in Horses.
Veterinary Clinics Equine, 26, 467-480.
- MOSER C. Baltzer A.W. Jansen S.A. Krauspe R. Wehling P (2007)
Efficacy of Autologous conditioned Serum (ACS-Orthokine) in Osteoarthritis of the Knee at Two year Follow-up. The German Orthokine Osteoarthritis Trial. Osteoarthritis and Cartilage, 15, C233.

- MOSKOWITZ RW (2000).
Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease.
Seminars in Arthritis and Rheumatism, 30, (2), 87-89.
- NAKAMURA H (2011).
Application of glucosamine on human disease : osteoarthritis.
Carbohydrate Polymers, 84, 835-839.
- NGUYEN RT, Borg-Stein J, Mcinnis K (2011).
Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports médecine : an évidence based approach. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 3, 226-250
- NOURISSAT G, Mainard D, Kelberine F (2013).
Current concept for the use of PRP in arthroscopic surgery.
Orthopaedics & Traumatology Surgery & Research, 99S, S407-S410.
- ORSINI J, RYAN W, CARITHERS D, BOSTON R, MITCHELLE R (2012).
Evaluation of oral administration of firocoxib for the management of musculoskeletal pain and lameness associated with osteoarthritis in horses.
American Journal of Veterinary Research, 73, (5), 664-671.
- PARSONS AM, NIELSEN BD, ROBISON CI, HALL R, WAGNER AI.
Effect of type and amount of omega-3 fatty acids in the diets of exercising horses.
Journal of Equine Veterinary Science, 33, 1.
- PEARSON R, KURIEN T, SHU K, SCAMMELL B (2011).
Histopathology grading systems for characterisation of human knee osteoarthritis e reproducibility, variability, reliability, correlation, and validity.
Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 19, 324-331.
- PEKAREK B, OSHER L, BUCK S, BOWEN M (2011).
Intra-articular corticosteroid injections : a critical literature review with up-to-date findings.
The Foot, 21, 66-70.
- PERONI JF, BORJESSON DL (2011).
Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Activities of Stem Cells.
Veterinary Clinics Equine, 27, 351-362.
- PERPIGNANO G, BOGLIOLO A, PUC CETTI L (1994).
Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee.
International Journal of Clinical Pharmacology Research, 14, (5-6), 203-216.
- PERTUISET E (2002).
Efficacité thérapeutique des chondroïtines sulfates dans l'arthrose : méta-analyse différenciée du Chondrosulf®, mise au point sur la structure, la sulfatation et le mode d'action.
Revue du Rhumatisme, 69, (4), 157-170.
- PETRICK TJ, BOVENKERK WE (1992).
Multicenter studies in the United States and Canada of meclufenamate sodium in osteoarthritis of the hip and knee : double-blind comparison with placebo and long-term experience.
Arzneimittelforschung, 19, (1), 153-159.
- PHAM T (2010).
Critères de diagnostic et de suivi de l'arthrose.
Revue du rhumatisme monographies, 77, 128-134.

- PIAT P, BEAUCHAMP RH, LAVERTY S (2012).
In vivo effects of a single intra-articular injection of 2% lidocaine or 0.5% bupivacaine on articular cartilage of normal horses.
The American College of Veterinary Surgery, 41, 1002-1010.
- PINCTUS T, KOCH GG, SOKKA T, LEFKOWITH J, WOLFE F, JORDAN JM et Al (2001).
A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee.
Arthritis Rheum, 44, 1587–1598.
- POILEY JE (1995).
Nabumetone versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: A six-month trial.
American Journal of Veterinary Research, 56, (8), 1075-1080.
- POPOT MA, BONNAIRE Y, GUECHOT J, TOUTAIN PL (2004).
Hyaluronan in horses : physiological production rate, plasma and synovial fluid concentrations in control conditions and following sodium hyaluronate administration.
Equine Veterinary Journal, 36, (6), 482-487.
- PORTIER K (2008).
Le principe du traitement de la douleur chez le cheval.
Bulletin des GTV, 45, 55-69.
- PORTRON S, Merceron C. Maillard N. Wiess P. Grimandi G. Vinatier C. et al (2012).
Cellules souches et biomatériaux injectables pour la médecine régénératrice du cartilage : le consortium « chondrograft ».
IRBM, 33, 92-97.
- PROUSE PJ, BEVIS PJ, Bluhmki E, DISTEL M (1996).
Evaluation of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Meloxicam Tablets in Patients with Osteoarthritis. Clinical Therapeutics, 18, (3), 429-439.
- PYNE D, IOANNOU Y, MOOTOO R, BHANJI A (2004).
Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate.
Clinical Rheumatology, 23, (2), 116-120.
- QVISTGAARD E, CHRISTENSEN T, TORP-PEDERSEN S, BLIDDAL H (2006).
Intra-articular treatment of hip osteoarthritis- a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline.
Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 14, 163-170.
- RABAGO D, KIJOWSKI R, WOODS M, PATTERSON JJ, GRETTIE J, ZGIERSKA A et Al (2012). Association between disease-specific quality of life and magnetic resonance imaging outcomes in a clinical trial of prolotherapy for knee osteoarthritis.
Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 94, (11), 2075-2082.
- RABAGO D, FORTNEY L, KIJOWSKI R, WOODS M, MUNDT M, ZGIERSKA A et Al (2013).
Clinical and magnetic resonance outcomes in a study of prolotherapy for knee osteoarthritis: evidence for a potential mechanism of action.
American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 5, 9S, S225.
- RAMAN R, Dutta A. Day N. Sharma H.K. Shaw C.J. Johnson G.V (2008).
Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee : a prospective randomized clinical trial.
The knee, 15, 318-324.

RAMEY DW, EDDINGTON N, THONAR E, LEE M (2002).
An analysis of glucosamine and chondroitine sulfate content in oral joint supplement products.
Journal of Equine Veterinary science, 22, (3), 125-127.

RAUCK R, Rapoport R, Thippawong J (2013).
Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS®
hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic
osteoarthritis.
Pain Practice, 13, (1), 18-29.

RCP (Page consultée entre le 1 octobre 2013 et le 31 mars 2014).
Site de l'ANSES-ANMV, [en ligne].
Adresse URL : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>
Résumés des caractéristiques du produit consultés pour les substances suivants: Adequan®,
Ekyflogyl®, Ketofen®, Metacam®, Pentosan Equin® et Tildren®.

REEVES KD, HASSANEIN K (2000).
Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for
knee osteoarthritis with or without ACL laxity.
Alternative Thérapies, 6, (2), 68-80.

REMY C, MARRET R, BONNET F (2006).
Actualité du paracétamol.
Evaluation et traitement de la douleur 2006, 639-648.

RICCIO B (2006).
Evaluation de l'effet du tiludronate par voie intra-articulaire chez le cheval : aspects
pharmacologiques et cliniques.
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Creteil, 456p.

RUDOPHI K, GERWIN N, VERZIIL N, VAN DER KRAAN P, VAN DEN BERG W (2003).
Pralnacasan an inhibitor of interleukin-1beta converting enzyme, reduces joint damage in two
murine models of osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage, 11, (10), 738-746.

RUSSELL RGG (2011).
Bisphosphonates : the first 40 years.
Bone, 49, 2-19.

RUTJES AWS, NUESCH E, REICHENBACH S, JUNI P (2009).
S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip.
The Cochrane Collaboration, 4, 1-34.

SARZI-PUTTINI P, CIMMINO MA, SCARPA R, CAPORALI R, PARAZZINI F,
ZANINALLI A et Al (2005).
Osteoarthritis : an overview of the disease and its treatment strategies.
Semin arthritis rheum, 35, (1), 1-10.

SCHAFFLER A, BUCHLER C (2007).
Adipose tissue-derived stromal cells : basic and clinical implications for novel cell-based
therapies.
Stem Cells, 25, 818-827.

SCHNABEL LV, Fortier L.A. McIlwraith C.W. Nobert K.M (2013).
Therapeutic use of stem cells in horses : which type, how, and when.
The Veterinary Journal, 197, 570-577.

SCHNITZER T, MORTON C, COKER (1994).
Topical Capsaicin Therapy for Osteoarthritis Pain- Achieving a Maintenance Regimen.
Seminars in Arthritis and Rheumatism, 23, (6), 33-40.

- SEINO KK, FOREMAN JH, GREENE SA, GOETZ TE, BENSON GJ (2003).
Effects of topical perineural capsaicin in a reversible model of equine foot Lameness.
Journal of Veterinary Internal Medicine, 17, (4), 563-566.
- SEIRAFI M, ITEN A, HADENGUE A (2007).
Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque.
Revue Médicale Suisse, 3, (129), pages 2345-2349
- SHERMAN AL, OJEDA-CORREAL G, MENA J (2012).
Use of Glucosamine and Chondroitin in Persons With Osteoarthritis.
American Academy of physical Medicine and Rehabilitation, 4, S110-S116.
- SNOW DH, BAXTER P, WHITING B (1981).
The pharmacokinetics of meclofenamic acid in the horse.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 4, (2), 147-156.
- SOCIETE FRANCAISE D'HEMATOLOGIE (2003).
Guide de bonnes pratiques des ponctions médullaires (page consultée le 7 avril 2014). Site de la société Française d'Hématologie [en ligne].
Adresse URL :
http://sfh.hematologie.net/fr/telechargements/Pratiques_Professionnelles/Guide_Bonnes_Pratiques.pdf
- SOMA LR, UBOH CE, RUDY JA, PERKOWSKI SZ (1995).
Plasma and synovial fluid kinetics, disposition, and urinary excretion of naproxen in horses.
American Journal of Veterinary Research, 56, (8), 1075-1080.
- SOMA LR, UBOH CE, MAYLIN GM (2011).
The use of phenylbutazone in the horse.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 35, 1-12.
- SOMA LR, UBOH CE, LIU Y, LI X, ROBINSON MA, BOSTON RC, COLAHAN PT (2013).
Pharmacokinetics of dexamethasone following intra-articular, intravenous, intramuscular, and oral administration in horses and its effects on endogenous hydrocortisone.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 36, (2), 181-191.
- SPANEVERELLO M (2013).
Notions sur la médecine régénérative via les concentrés plaquettaires et les cellules souches issues de la moelle osseuse dans la dégénérescence articulaire du cheval.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 85p.
- SPIERINGS ELH, Fidelholtz J, Wolfram G, Smith M.D, Brown M.T, West C.R (2013).
A phase III placebo and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee.
Pain, 154, 1603-1612.
- STEIN A, Yassouridis A, Szopko C, Helmke K, Stein C (1999).
Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis.
Pain, 83, 525-532.
- STEINERT AF, MIDDLETON KK, ARAUJO PH, FU FH (2012).
Platelet-Rich Plasma in Orthopaedic Surgery and Sports Medicine : Pearls, Pitfalls, and New Trends in Research.
Operative Techniques in Orthopaedics, 2, (2), 91-103.
- STEINMEYER J, KONTTINEN YT (2006).
Oral treatment options for degenerative joint disease : presence and future.
Advanced Drug Delivery Reviews, 58, 168-211.

- STEWART MC, STEWART AA (2011).
Mesenchymal stem cells : characteristics, sources, and mechanisms of action.
Veterinary Clinics Equine, 27, 243-261.
- STRALENTINOLI G (1987).
Pharmacologic Aspects of S-Adenosylmethionine.
The American journal of Medicine, 83, 35-42.
- TAMBA G (2005).
Le diagnostic de l'arthrose du membre du cheval.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse 3, 88 p.
- TAYLOR SE, CLEGG PD (2011).
Collection and propagation methods for mesenchymal stromal cells.
Veterinary Clinics Equine, 27, 263-274.
- TEMPLE A, BENSON G, ZINSENHEIM J, SCHWEINLE JE (2006).
Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6-12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis.
Clinical therapeutics, 28, (2), 222-235
- TEXTOR J (2011).
Autologous Biologic Treatment for Equine Musculoskeletal Injuries- Platelet-Rich Plasma and IL-1 Receptor Antagonist Protein.
Veterinary Clinics Equine, 27, 275-298.
- THUREL C (2008).
Le médecin généraliste face aux . . . douleurs de l'arthrose.
Douleurs Evaluation – Diagnostic - Traitement, 9, 311-314.
- THIEFIN G, BANNWARTH B (2004).
Prise en charge du risque digestif chez les patients traités par AINS : synthèse et perspectives.
Gastroentérologie clinique et biologique, 28, C96-C102.
- TRUMBLE TN (2005).
The Use of Nutraceuticals for Osteoarthritis in Horses.
Veterinary Clinics Equine Practice, 21, 575-597.
- UNIVERSITE DE MEDECINE DE TOULOUSE (2007).
L'arthrose [en ligne].
Disponible sur : http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/57_poly_arthrose.pdf
(consulté le 03/04/2014)
- VANDEBOSSCHE GM, BOUCKAERT S, DE MUYUNCK C, MOMMENS G, VAN ZEVEVEREN A, REMON JP (1992).
Bioavailability of two ibuprofen oral paste formulations in fed or nonfed ponies.
American journal of veterinary research, 53, (4), 528-531.
- VAN LENT PL, SCHELBERGEN RF, VAN DAALEN S, TER HUURNE M, BLOM AB, ROTH AB et Al (2014).
Synovial activation drives anti-inflammatory effects of adipose-derived stem cells after local administration in experimental oa which is reflected by levels in the serum.
Annals of rheumatic diseases, 73, (1), A95-A96.
- VAN VIVJEN JPJ, Luijsterburg P.A.J. Verhagen A.P. Van Osch G.J.V.M. Kloppenburg M. Bierma-Zeinstra S.M.A (2012).
Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis : a systematic review. Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 20, 809-821.

- VAN WEEREN PR, DE GRAUX JC (2010).
Pain in Osteoarthritis.
Veterinary Clinics Equine, 26, 619-642.
- VARELA A, LEPAGE OM, DOUCET M, MARCOUX M et GARNERO P (2002).
Tiludronate chez le cheval: Tolerance et effets à court terme sur le métabolisme osseux.
Annales de Médecine Vétérinaire, 147, 123-130.
- VERGNE-SALLE P, LAROCHE F, BERA-LOUVILLE A, MARTY M, JAVIER RM, PERROT S (2012).
Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses.
Douleurs Evaluation diagnostic traitement, 13, 259-275.
- VERONESI F, Maglio M. Tschon M. Aldini N.N. Fini M (2013).
Adipose-derived mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering : state of the art in in vivo studies. Journal of Biomedical Materials Research, 00A, 00, 1-19.
- VIDAL 2014: Le dictionnaire (2014). 89ème édition,
Edition Vidal, 3356 pages.
- VILLARINO NF, VISPO TJ, LANDONI MF (2006).
Inefficacy of Topical Diclofenac in Arthritic Horses.
American Journal of Animal Veterinary Research, 1, (1), 8-12.
- VINARDELL T et DAVID F (2012a).
Les nouvelles thérapies biologiques visant à traiter les tissus ostéo-articulaires.
Pratique vétérinaire Equine, 44, (175), 21-28.
- VINARDELL T, DAVID F (2012b).
Un œil critique sur les nouvelles thérapies biologiques : introduction.
Pratique vétérinaire Equine, 44, (175), 7-11.
- VINARDELL T, DAVID F (2012c).
Prélèvement de moelle osseuse.
Pratique vétérinaire Equine, 44, (175), 29-31.
- VINARDELL T, DAVID F (2012d).
Prélèvement de tissu adipeux.
Pratique vétérinaire Equine, 44, (175), 32-33.
- VINARDELL T, MADDENS S, DAVID F (2012e).
Prélèvement du cordon ombilical et d sang placentaire.
Pratique vétérinaire Equine, 44, (175), 34-36.
- VORA A, BORG-STEIN J, NGUYEN RT (2012).
Regenerative injection therapy for osteoarthritis: fundamental concepts and evidence-based review; dextrose et PRP.
American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, 4, (5S), S104-S109.
- WEHLING P, Moser C. Frisbie D. McIlwraith C.W. Kawcak C.E. Krauspe R. Reinecke J.A (2007).
Autologous Conditioned Serum in the Treatment of Orthopedic Diseases.
Biodrugs, 21, (5), 323-332.
- WEISS C (2002).
Viscousupplementation in the older patient with osteoarthritis.
Operative Techniques in Ortopaedics, 12, (2), 124-130.

WHITE GW, FREGIN GF, SELDEN JR (2007).

Effect of prophylactic intramuscular administration of polysulfated glycosaminoglycan on developmental and traumatic joint injuries in thoroughbred foals.

Journal of Equine Veterinary Science, 27, (3),107-111.

YOVICH JV, TROTTER GW, McILWRAITH CW, NORRDIN RW (1987).

Effects of polysulfated glycosaminoglycan on chemical and physical defects in equine articular cartilage. American Journal of veterinary Research, 48 (9), 1407-1414.

YSUDA T (2012).

A type II collagen peptide activates P38 mitogen-activated protein kinase and its inhibition by hyaluronan via ICAM-1 in articular chondrocytes.

Osteoarthritis and Cartilage, 20, S133.

YSUDA T (2013).

Hyaluronan inhibits nuclear factor- κ B activation by type II collagen peptide in osteoarthritic chondrocytes via CD44 and ICAM-1.

Osteoarthritis and Cartilage, 21, S126.

ZHANG W, JONES A, DOHERTY M (2004).

Does paracétamol (acétaminophène) reduce the pain of osteoarthritis ? : a méta-analysis of randomised controlled trials.

Annals of the Rheumatic Diseases, 63, 901-907.

ZHANG W, DOHERTY M, LEEB B, ALEKSEEVA L, ARDEN N, BIJLSMA J et Al (2007).

Eular évidence based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis : report of a task fore of the Eular standing Commitee for international clinical studies including thepeutics.

In : Eular Congress, 13 au 16 juin 2007, Barcelone. Kinesithérapie la revue 2009, 91, p 9.

ZHU Y, Yuan M. Meng H.Y. Wang A.Y. Guo Q.Y. Wang Y. Peng J (2013).

Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis.

Journal of the Osteoarthritis Research Society International, 21, 1627-1637.

LEFEBVRE MAËLYS

COMPARAISON DES AVANCEES THERAPEUTIQUES DU SYNDROME
ARTICULAIRE DEGENERATIF ENTRE MEDECINE HUMAINE ET
MEDECINE EQUINE

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 27 juin 2014

RESUME :

Un large répertoire thérapeutique est disponible pour le traitement du syndrome articulaire dégénératif (SAD). Cette thèse a pour but de réaliser une revue et une comparaison des différents traitements médicaux disponibles pour le SAD chez l'homme et chez le cheval. La première partie de ce travail est une synthèse sur le diagnostic et le suivi de l'évolution du SAD. La deuxième partie aborde les traitements médicaux non régénératifs et la troisième les traitements médicaux régénératifs. A la fin de chaque grand chapitre, un résumé présente le cadre d'utilisation et l'efficacité clinique obtenue des différents traitements disponibles pour les praticiens.

Chez l'homme comme le cheval, il en ressort une large utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) comme traitement systémique de cette affection. Les glucocorticoïdes par administration intra-articulaire étant le traitement local le plus utilisé. Ils sont très fréquemment associés à l'acide hyaluronique chez l'homme et dans une moindre mesure en médecine équine.

Le sérum autologue conditionné est de plus en plus utilisé chez le cheval pour le traitement local du SAD. Quant aux cellules souches mésenchymateuses, seules ou utilisées dans le cadre de l'ingénierie tissulaire, elles représentent une perspective très intéressante mais il y a encore un manque de preuves sur l'efficacité.

MOTS CLES :

- Rhumatologie
- Arthrose
- Cheval
- Homme

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Thierry D'Amato
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur Olivier Lepage
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur Eric Viguiier

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 27 juin 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR :

276 rue des Ecorchats
01120 Montluel