

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 016

MODELES D'ETUDE DE L'ARTHROSE CHEZ LES MOYENS ET GRANDS ANIMAUX : DESCRIPTION ET CRITERES DE CHOIX.

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 28 juin 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GRAND Cloé

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 016

MODELES D'ETUDE DE L'ARTHROSE CHEZ LES MOYENS ET GRANDS ANIMAUX : DESCRIPTION ET CRITERES DE CHOIX.

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 28 juin 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GRAND Cloé

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (26-01-2022)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences Stagiaire
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	AERC
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences Stagiaire
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences Stagiaire
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGEANTET	Delphine	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements jury

A Madame le professeure Elvire SEVIEN,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon
Chef du pôle d'activité médico-chirurgical GH Nord, Hôpital de la Croix-Rousse
Chirurgie et médecine du sport
Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse et fait l'honneur de votre présence,
Hommages respectueux.

A Monsieur le docteur Thibaut CACHON,

Du campus vétérinaire de Lyon, VetAgro Sup
Service de chirurgie animaux de compagnie
Pour m'avoir confié cette recherche bibliographique, m'avoir accompagné et apporté des corrections à mon travail,
Sincères remerciements.

A Monsieur le professeur Olivier LEPAGE,

Du campus vétérinaire de Lyon, VetAgro Sup
Service de chirurgie équine
Pour avoir accepté d'assister à ma soutenance et d'être mon second assesseur de thèse,
Sincères remerciements.

A Madame la docteure Caroline BOULOCHER,

D'UniLaSalle Rouen
Directrice de projet d'Ecole Vétérinaire
Pour m'avoir aiguillé dans le choix de mon sujet et pour avoir accepté d'assister à ma soutenance en tant que membre invité,
Sincères remerciements.

Table des matières

Table des annexes	13
Table des figures	15
Table des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
PARTIE I - SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ARTHROSE ET LA RECHERCHE EN MÉDECINE HUMAINE	23
I. Prérequis sur l'arthrose.....	23
A. Conformation physiologique de l'articulation synoviale.....	23
1. Système de support.....	23
2. Système de glissement.....	24
B. Présentation générale de l'arthrose.....	28
1. Epidémiologie : prévalence et facteurs de risque	28
2. Etiopathogénie	31
3. Etude lésionnelle	34
4. Diagnostic.....	35
5. Traitements	36
II. La recherche sur l'arthrose.....	37
A. Présentation générale	37
1. Principaux objectifs de la recherche sur l'arthrose en médecine humaine	37
2. L'utilisation d'animaux dans la recherche en médecine humaine	38
3. Types d'études concernées	41
4. Pertinence de la recherche translationnelle	42
B. Caractéristiques d'un bon modèle en expérimentation animale	43
1. Le coût	43
2. Facilité d'étude	43
3. La disponibilité	44
4. La rapidité de progression de l'affection.....	44
5. La représentativité	45
6. La reproductibilité	45
C. Critères de suivi de l'arthrose.....	45
1. Evaluation de la douleur.....	45
2. Evaluation de la fonction.....	46

3. Marqueurs de progression de l'affection.....	47
PARTIE II - CRITERES DE CLASSIFICATION DES DIFFERENTS MODELES.....	55
I. Modèles spontanés, modèles induits.....	55
A. Modèles d'arthrose spontanée	55
1. Description	55
2. Indications des modèles d'arthrose spontanée	56
3. Avantages	56
4. Inconvénients	56
B. Modèles d'arthrose induite.....	56
1. Description	56
2. Indications des modèles d'arthrose induite.....	61
3. Avantages	61
4. Inconvénients	62
II. Autres critères de classification	62
A. Taille de l'espèce et taille de l'articulation.....	63
B. Articulation concernée	63
C. Utilisation de l'articulation et mécanique articulaire.....	63
D. Structure et épaisseur du cartilage	64
E. Durée de progression de l'arthrose	65
F. Métabolisme intrinsèque à l'espèce	65
PARTIE III : REVUE DE TOUS LES MODELES ; AVANTAGES, INCONVENIENTS ET	
INDICATIONS.....	67
I. Modèles canins.....	67
A. Caractéristiques.....	67
1. Considérations générales	67
2. Caractéristiques de l'articulation du chien.....	67
3. Avantages	68
4. Inconvénients	68
B. Revue des différents modèles canins.....	68
1. Modèles canins d'arthrose spontanée	68
2. Modèles canins induits chirurgicalement	70
3. Modèles canins d'arthrose induite chimiquement	74
II. Modèles équins	76
A. Caractéristiques.....	76
1. Considérations générales	76
2. Caractéristiques de l'articulation du cheval.....	76
3. Avantages	76

4.	Inconvénients	76
B.	Revue des différents modèles existant chez le cheval	77
1.	Modèles équins d'arthrose spontanée	77
2.	Modèles équins induits par chirurgie	77
3.	Modèles équins induits chimiquement	78
III.	Modèles de lapins	79
A.	Caractéristiques	79
1.	Considérations générales	79
2.	Caractéristiques de l'articulation du lapin	80
3.	Avantages	80
4.	Inconvénients	80
B.	Revue des différents modèles existant chez le lapin	80
1.	Modèles d'arthrose spontanée	80
2.	Modèles de lapins induits par chirurgie	81
3.	Modèles induits chimiquement	84
IV.	Modèles caprins et ovins	86
A.	Généralités	86
1.	Considérations générales	86
2.	Caractéristiques de l'articulation	86
3.	Avantages	86
4.	Inconvénients	86
B.	Revue des différents modèles caprins	87
1.	Modèles caprins induits par chirurgie	87
2.	Modèles caprins induits chimiquement	87
C.	Revue des différents modèles ovins	88
1.	Déchirure méniscale radiale unilatérale	88
2.	Méniscectomie médiale unilatérale	88
3.	Méniscectomie latérale unilatérale	88
4.	Méniscectomie latérale bilatérale	89
5.	Ovariectomie	89
6.	Autres interventions chirurgicales	89
V.	Modèles porcins	90
A.	Généralités	90
1.	Considérations générales	90
2.	Caractéristiques de l'articulation	90
3.	Avantages	90
4.	Inconvénients	91

B.	Revue des différents modèles porcins	91
1.	Modèles d'arthrose spontanée	91
2.	Modèles induits par chirurgie	91
3.	Modèles induits chimiquement	91
VI.	Modèles félines	92
A.	Généralités	92
1.	Considérations générales	92
2.	Avantages	92
3.	Inconvénients	92
B.	Revue des différents modèles de chat	93
	Conclusion	95
	Bibliographie	97
	Annexes	109

Table des annexes

ANNEXE I - TABLEAU D'EVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LE CHIEN (CANINE BRIEF PAIN INVENTORY)	109
ANNEXE II - TABLEAU RECAPITULATIF DES AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE CHAQUE ESPECE ANIMALE EN TANT QUE MODELE D'ETUDE	111
ANNEXE III - TABLEAU RECAPITULATIF DES AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES MODELES D'ARTHROSE SPONTANEE ET DES MODELES INDUITS.....	112

Table des figures

FIGURE 1 - STRUCTURE NORMALE D'UNE ARTICULATION SYNOVIALE	23
FIGURE 2 - STRUCTURE DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE	25
FIGURE 3 - STRUCTURE EN COUCHES DU CARTILAGE ARTICULAIRE	26
FIGURE 4 - LE PHENOMENE DE POMPE ARTICULAIRE	27
FIGURE 5 - MECANISMES A L'ORIGINE DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE LORS D'INSTABILITE ARTICULAIRE	30
FIGURE 6 - CAUSES CONNUES D'ARTHROSE CHEZ LE CHIEN	32
FIGURE 7 - FACTEURS IMPLIQUES DANS L'HOMEOSTASIE DU CARTILAGE ET LEUR ROLE DANS L'APPARITION DE L'ARTHROSE	32
FIGURE 8 - REPONSE DU CARTILAGE AU STRESS INFLAMMATOIRE ET MECANIQUE	33
FIGURE 9 - RADIOGRAPHIE DU GENOU ARTHROSIQUE D'UN CHIEN POINTER DE 10 ANS	35
FIGURE 10 - IMPACTS SOCIAUX-ECONOMIQUES DE L'ARTHROSE ; COUTS DIRECTS, INDIRECTS ET INTANGIBLES ..	37
FIGURE 11 - LA REGLE DES 3R.....	40
FIGURE 12 - DIFFERENTS GRADES (1 A 4) DE L'ARTHROSE DE LA HANCHE CHEZ L'HOMME, SELON LE SYSTEME DE KELLGREN-LAWRENCE	47
FIGURE 13 - OBSERVATION MACROSCOPIQUE DE GRASSETS DE LAPINS APRES COLORATION A L'ENCRE DE CHINE	53
FIGURE 14 - CLASSIFICATION DES MODELES D'ARTHROSE EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE CHEZ L'EQUIVALENT HUMAIN ETUDIE	55
FIGURE 15 - MODIFICATION DE LA BIOMECHANIQUE DU GRASSET SUITE A UNE MENISCECTOMIE LATERALE	58
FIGURE 16 - MODELE D'IMPACT TRANSARTICULAIRE CHEZ LE BEAGLE.....	59
FIGURE 17 - UTILISATION RELATIVE DES DIFFERENTES ESPECES UTILISEES POUR LES MODELES D'ARTHROSE ET UTILISATION RELATIVE DES PETITES ESPECES PAR RAPPORT AUX GRANDES ESPECES.....	62
FIGURE 18 - COMPARAISON ENTRE LE GRASSET CANIN (RANGEE DU HAUT) ET LE GENOU HUMAIN (RANGEE DU BAS) A LA RADIOGRAPHIE (A) ET PAR OBSERVATION MACROSCOPIQUE (B ET C).	67
FIGURE 19 - ARTHROSE SECONDAIRE A UNE DYSPLASIE DES HANCHES CHEZ L'HOMME ET CHEZ LE CHIEN	69
FIGURE 20 - RUPTURE DU LIGAMENT CROISE ANTERIEUR ET ARTHROSE DU GRASSET CHEZ LE CHIEN	70
FIGURE 21 - LIBERATION DU MENISQUE MEDIAN PAR ARTHROSCOPIE CHEZ UN CHIEN	71
FIGURE 22 - RADIOGRAPHIES EN VUE CRANIO-CAUDALE ET MEDIO-LATERALE D'UN GRASSET 12 SEMAINES APRES LIBERATION MENISCALE (A ET B) ET D'UN GRASSET SAIN TEMOIN (C ET D)	72
FIGURE 23 - OSTEOTOMIE TIBIALE EN VALGUS	73
FIGURE 24 - PLACEMENT DU BEAGLE DANS LE MODELE D'IMPACT TRANSARTICULAIRE	73
FIGURE 25 - LIGAMENT CROISE CRANIAL APRES ARTHROTOMIE ET AVANT SA TRANSECTION (A) ET LESIONS MACROSCOPIQUES DOUZE SEMAINES APRES INDUCTION PAR RUPTURE DU LIGAMENT CROISE CRANIAL (B) 81	81
FIGURE 26 - MODELE D'IMPACT TRANSARTICULAIRE CHEZ LE LAPIN	83
FIGURE 27 - MISE EN PLACE DU LAPIN ET DU DISPOSITIF	83

Table des tableaux

TABLEAU I - QUESTIONS PERMETTANT L'EVALUATION DE L'UTILITE POTENTIELLE D'UN MODELE ANIMAL D'ARTHROSE.....	43
TABLEAU II - SYSTEME DE GRADATION DE KELLGREN-LAWRENCE.....	47
TABLEAU III - METHODE D'EVALUATION DU GRADE HISTOPATHOLOGIQUE DU CARTILAGE ; METHODOLOGIE DE GRADATION.....	48
TABLEAU IV - PANEL RECOMMANDE DE BIOMARQUEURS DISPONIBLES DANS LE COMMERCE, LIES A L'ARTHROSE.....	52
TABLEAU V - SYSTEME DE NOTATION DES LESIONS MACROSCOPIQUES LE PLUS UTILISE CHEZ LE LAPIN.....	53
TABLEAU VI - CARACTERISTIQUES DU CARTILAGE ARTICULAIRE DU GRASSET DANS LES PRINCIPALES ESPECES DE MODELES ANIMAUX ET CHEZ L'HOMME.....	64
TABLEAU VII - AGE A LA MATURITE SQUELETTIQUE CHEZ DIFFERENTES ESPECES ANIMALES.....	65
TABLEAU VIII - TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTS MODELES PUBLIES CHEZ LE CHIEN ET LEURS INDICATIONS PRINCIPALES.....	75
TABLEAU IX - TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTS MODELES PUBLIES CHEZ LE CHEVAL ET LEURS PRINCIPALES INDICATIONS.....	79
TABLEAU X - TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTS MODELES PUBLIES CHEZ LE LAPIN ET LEURS PRINCIPALES INDICATIONS.....	85
TABLEAU XI - TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTS MODELES CAPRINS PUBLIES ET LEURS PRINCIPALES INDICATIONS.....	87
TABLEAU XII - TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTS MODELES OVINS PUBLIES ET LEURS PRINCIPALES INDICATIONS.....	89
TABLEAU XIII - TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTS MODELES PORCINS PUBLIES ET LEURS PRINCIPALES INDICATIONS.....	92

Liste des abréviations

AINS - Anti-inflammatoires non stéroïdiens

BLOAKS - Boston-Leeds OA Knee Score

BMP - Bone Morphogenetic Protein

FDA - Food and Drug Administration

IGF-1 - Insulin-like Growth Factor 1

IL-1 β - Interleukine 1 β

IRM - Imagerie à résonance magnétique

LCC - Ligament croisé crânial

LPS - Lipopolysaccharides

MOAKS - MRI OA Knee Score

NO - Oxyde nitrique

OARSI - Osteoarthritis Research Society International

PGE₂ - Prostaglandine E₂

POSC - Plaque osseuse sous chondrale

TGF- β - Transforming Growth Factor β

TNF- α - Tumor necrosis factor α

Introduction

L'arthrose est une maladie dégénérative des articulations synoviales touchant à la fois le cartilage, l'os et les tissus mous [1]. Il s'agit de la première maladie articulaire humaine dans le monde : l'arthrose est très fréquente dans la population humaine mais aussi chez les animaux domestiques [2]. C'est une affection d'importance majeure car elle est invalidante et coûteuse.

Bien que de nombreux mécanismes de l'arthrose aient été élucidés, ses facteurs de risque et sa pathogénie sont encore assez mal compris. De plus, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif contre l'arthrose [3]. Les traitements existants ont pour but de retarder l'évolution inéluctable de la maladie, et de lutter contre les symptômes : la douleur et l'impotence fonctionnelle.

Pour comprendre les mécanismes inhérents à l'arthrose et tester l'efficacité de nouvelles thérapeutiques, l'utilisation de modèles animaux d'arthrose est nécessaire [4]. Les premiers animaux utilisés dans la recherche sur les maladies articulaires dégénératives sont les petits mammifères : souris, rat et cochons d'Inde [5]. Les modèles de souris sont les plus anciens, les premières publications datant de 1964 [6]. Par la suite, des publications sont apparues sur l'utilisation de moyens et grands animaux [7]. Les modèles canins et de lapins apparaissent en 1972, suivis par les modèles ovins en 1985, puis par les autres espèces de grands animaux [6].

Le but de la présente thèse est de faire une revue de tous les modèles animaux publiés pour les espèces suivantes : le lapin, le chat, le chien, le porc (et mini-porc), la chèvre, le mouton et le cheval. Après avoir rappelé les bases nécessaires à la compréhension de l'arthrose, nous listerons pour chaque espèce et chaque type de modèle les avantages et inconvénients, mais aussi leurs utilisations possibles et indications dans la recherche sur l'arthrose.

PARTIE I - SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ARTHROSE ET LA RECHERCHE EN MÉDECINE HUMAINE

I. Prérequis sur l'arthrose

A. Conformation physiologique de l'articulation synoviale

L'articulation synoviale ou diarthrose est une jonction entre deux segments osseux permettant des mouvements larges et parfois dans différents plans de l'espace. Elle est constituée d'un système de support, d'un système de glissement, d'un système trophique et d'un système moteur (Figure 1).

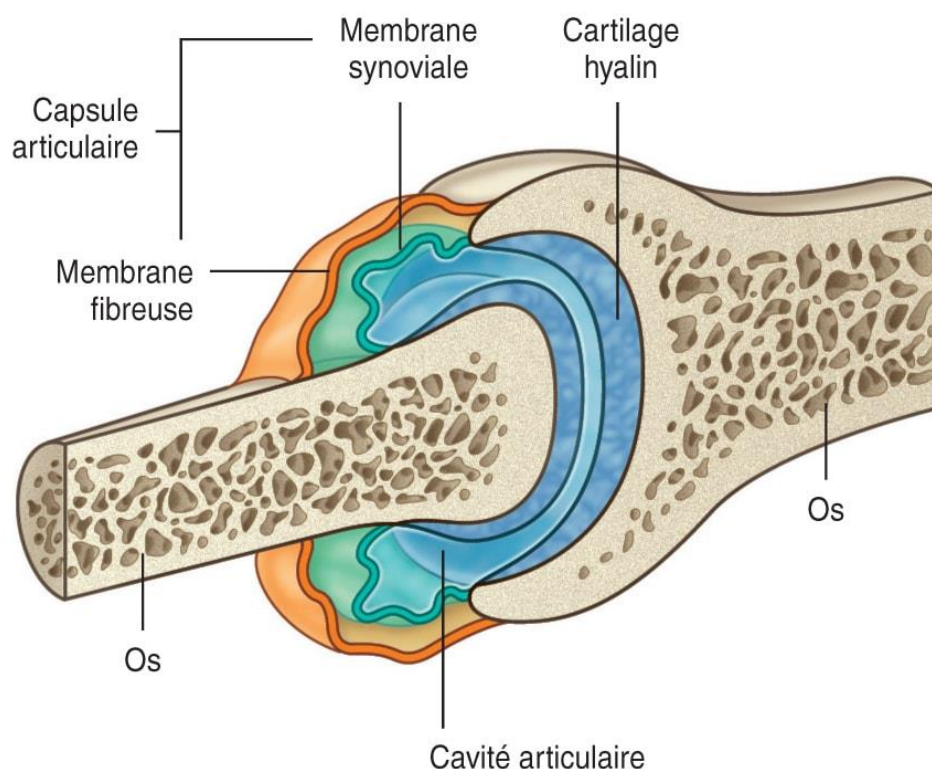


Figure 1 - Structure normale d'une articulation synoviale. Source : Delmas et al., 2019 [8].

1. Système de support
 - a) Les segments osseux

Les épiphyses des segments osseux impliqués dans l'articulation comprennent une zone renforcée localisée sous le cartilage articulaire ; il s'agit de l'os sous-chondral. La dernière couche du cartilage articulaire est calcifiée, et crée l'interface avec la plaque osseuse sous-chondrale (POSC), fine couche d'os cortical compact. En dessous se trouve une couche d'os trabéculaire spongieux, permettant l'amortissement des chocs s'exerçant sur le cartilage articulaire et siège de la vascularisation et de l'innervation [9], [10].

b) La capsule articulaire

La capsule articulaire comprend une membrane externe fibreuse et est tapissée sur sa face interne d'une membrane synoviale. La membrane fibreuse est constituée de fibres de collagène adhérentes à l'os, et dans la plupart des articulations, les ligaments (notamment les ligaments collatéraux) sont des épaissements de cette membrane. Elle forme un manchon épais englobant l'articulation et assurant sa contention. Elle joue également un rôle dans la stabilité car elle abrite des terminaisons nerveuses de la proprioception [10], [11].

c) Les ligaments

Les ligaments sont des faisceaux de collagène et d'élastine ancrés à l'os par leurs extrémités, assurant la stabilité passive de l'articulation. Ils ont la capacité de s'allonger sans se rompre lorsqu'une tension physiologique est appliquée au cours du mouvement articulaire normal. Si la plupart sont extra-articulaires, il existe également des ligaments intra-articulaires comme dans l'articulation de la hanche et du grasset. Certains ligaments sont inclus dans la partie fibreuse de la capsule articulaire et en constituent des renforcements [10], [11].

d) Les muscles péri-articulaires

Les muscles adjacents à certaines articulations jouent un rôle parfois plus important que les ligaments eux-mêmes : on parle de ligaments actifs. En effet, dans les articulations de la hanche et de l'épaule, l'intégrité et la stabilité sont assurées par la coordination de la contraction et du relâchement de groupes musculaires puissants [12].

2. Système de glissement

a) Le cartilage articulaire

L'intégralité de cette partie s'appuie sur l'article de Alice S. Fox, « The basic science of articular cartilage » [13] . Elle est volontairement plus développée que celles concernant les autres constituants de l'articulation car le cartilage est directement impliqué dans le processus d'apparition de l'arthrose.

Le cartilage articulaire est un cartilage hyalin, tissu conjonctif visco-élastique non vascularisé ni innervé. A l'échelle macroscopique, il est d'aspect lisse et de couleur blanc nacré. Il forme une couche dont l'épaisseur varie de 2 à 4 mm chez l'Homme, et est d'autant plus importante que le poids supporté par l'articulation en question est élevé. A l'échelle microscopique, il est constitué d'une matrice extracellulaire dense contenant de rares cellules mésenchymateuses hautement spécialisées, les chondrocytes.

La matrice est constituée à 80% d'eau, formant un gel macromoléculaire avec les protéoglycanes, reliés entre eux par l'acide hyaluronique. Ce gel confère une élasticité au cartilage et permet l'amortissement des forces. Le flux d'eau à travers le cartilage permet également le transport des nutriments aux chondrocytes. La matrice comprend aussi des fibres de collagène de type II entrelacées avec les protéoglycanes et qui enserrant le gel macromoléculaire (Figure 2). Cela confère au cartilage une grande souplesse ainsi qu'une résistance importante.

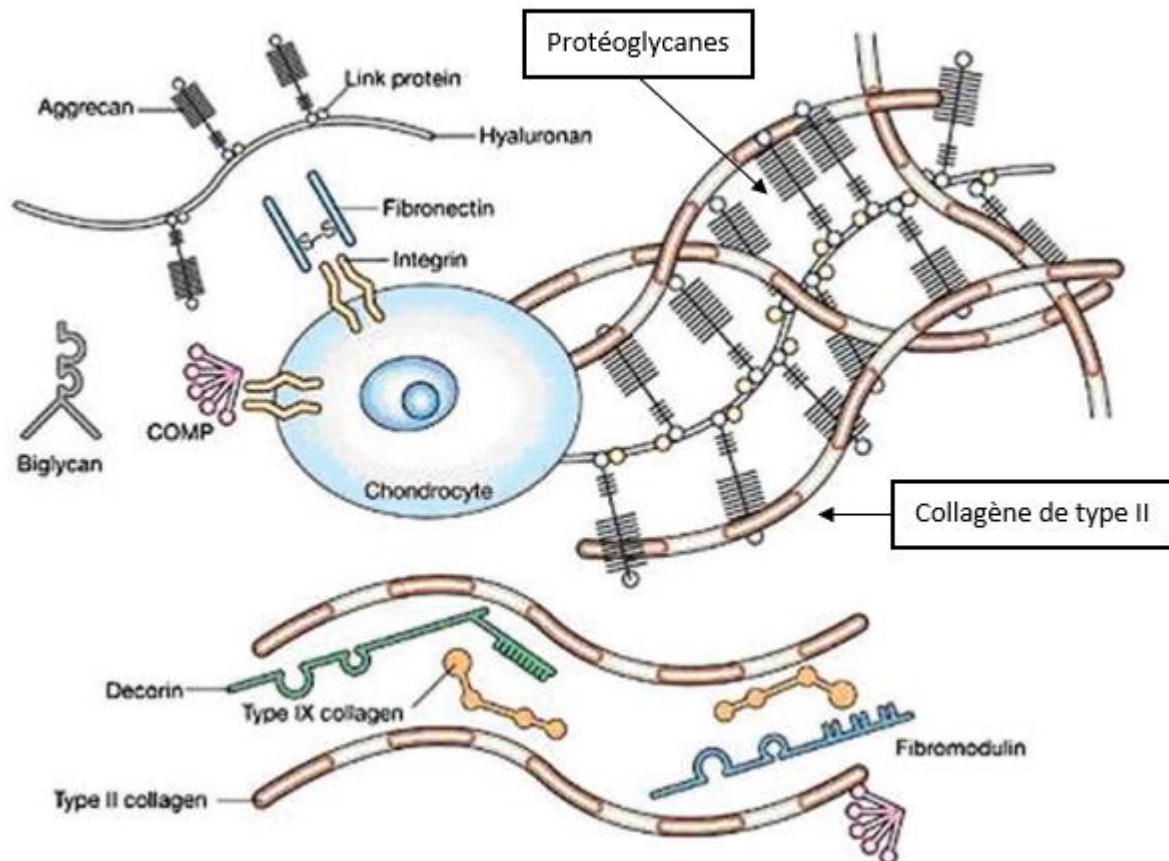


Figure 2 - Structure de la matrice cartilagineuse. Source : Fox et al., 2009 [13].

Les chondrocytes représentent 2% du volume du cartilage. Ils possèdent chacun un microenvironnement qui les empêche de migrer ailleurs dans le cartilage. Le potentiel de réplication des chondrocytes est limité et leur survie repose sur un environnement mécanique et chimique approprié. Ils sont capables de renouveler localement la matrice en synthétisant ses constituants, et régulent aussi sa dégradation via des protéases. De manière physiologique, les chondrocytes sont en homéostasie : il existe un équilibre entre synthèse et dégradation cartilagineuse, permettant l'adaptation du cartilage au stress mécanique. De nombreux facteurs de croissance et cytokines interviennent dans cette homéostasie : des facteurs anaboliques comme l'IGF-1, BMP et TGF- β et des facteurs cataboliques comme IL-1 β et TNF- α .

Le cartilage est constitué de quatre zones (Figure 3) :

- **Une zone superficielle** (10 à 20% de l'épaisseur) : elle est constituée de fibres de collagène très rapprochées et parallèles à la surface, et de chondrocytes aplatis. Elle protège les couches profondes des forces de cisaillement, de traction et de compression.
- **Une zone de transition** (40 à 60% de l'épaisseur) : elle est constituée de fibres de collagène épaisses et obliques, de protéoglycanes et de chondrocytes sphériques. Elle confère au cartilage sa résistance à la compression.
- **Une zone profonde** (30% de l'épaisseur) : elle comprend des fibres de collagène larges et perpendiculaires à la surface articulaire, des protéoglycanes et peu d'eau. Les chondrocytes sont organisés en colonnes parallèles aux fibres de collagène. Ici encore, il s'agit d'une zone conférant une grande résistance aux forces de compression.
- **Une zone calcifiée** : elle est séparée de la zone profonde par la « Tide Mark » et permet l'ancrage des fibres de collagène du cartilage à l'os sous-chondral. Elle est constituée de rares chondrocytes hypertrophiques.

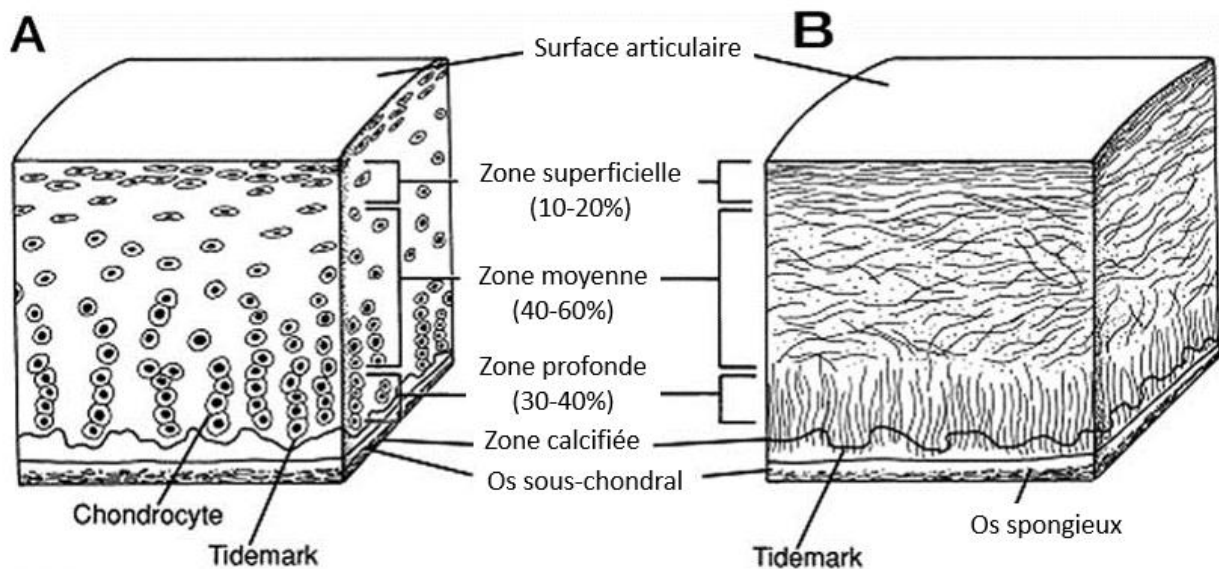


Figure 3 - Structure en couches du cartilage articulaire. Source : Fox et al., 2009 [13].
Sur le schéma A est représentée l'organisation des chondrocytes dans les différentes couches. Sur le schéma B, on peut observer l'organisation et l'orientation des fibres de collagène.

Le rôle du cartilage articulaire est de former une surface lubrifiée pour permettre le glissement des segments osseux entre eux, et de transmettre les forces à l'os sous-chondral. Il est capable de résister à des charges élevées sans subir de dommages. Le cartilage est constitué d'une phase fluide (eau et ions) et d'une phase solide (matrice extracellulaire poreuse), ce qui lui permet de fonctionner comme un système de pompe : lorsque des charges de contact articulaire sont appliquées au cours d'un mouvement, la pression des fluides contenus dans le cartilage augmente ce qui entraîne la sortie de l'eau hors de la matrice extracellulaire et permet de former un film lubrifiant. Lorsque la compression cesse, le liquide retourne dans le tissu (Figure 4). Ce système de pompe permet également la nutrition du cartilage et le rejet des déchets via l'imbibition par le liquide synovial. En l'absence de mouvement, ce système est non fonctionnel et le métabolisme des chondrocytes est dérèglé, ce qui induit un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage par ces derniers.

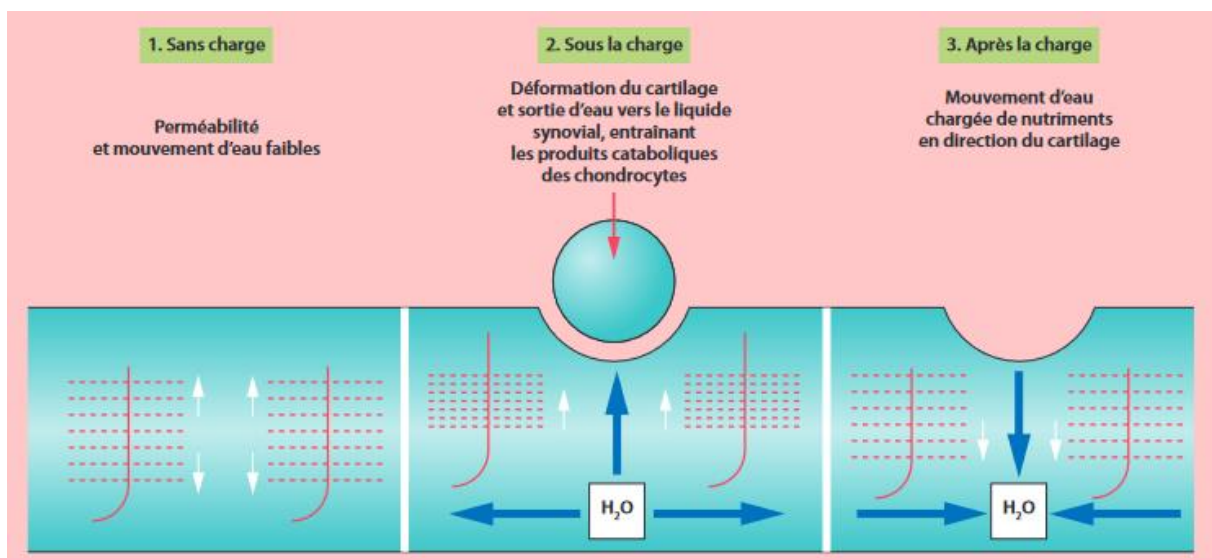


Figure 4 - Le phénomène de pompe articulaire. Source : Boire, 2012 [14].

Le cartilage hyalin possède des capacités de réparation limitées du fait de son caractère avasculaire, et du fait que les chondrocytes soient immobiles et incapables de proliférer [15]

b) La membrane synoviale

La membrane synoviale tapisse l'intégralité des éléments contenus dans la cavité articulaire excepté le cartilage : elle forme des manchons autour des ligaments, tendons, vaisseaux et nerfs traversant l'articulation. Elle peut également former des bourses ou des gaines synoviales lorsqu'elle s'étend au-delà de la couche fibreuse. La membrane synoviale présente de nombreuses villosités, à fonction de sécrétion et de résorption. Elle est

constituée de deux couches ; la couche stromale externe ou sub-intima est un tissu conjonctif lâche abritant les vaisseaux et les nerfs. La couche interne, ou intima, est quant à elle composée de synoviocytes de type A, cellules dérivées de macrophages à rôle phagocytaire, et de synoviocytes de type B, cellules dérivées de fibroblastes produisant de l'acide hyaluronique. Les rôles principaux de la membrane synoviale sont la phagocytose des produits de la dégénérescence cartilagineuse et la régulation de la composition du liquide synovial [10].

c) Le liquide synovial

A l'intérieur de la cavité articulaire, on trouve entre 0,2 et 2 mL de liquide synovial, liquide visqueux jaune clair et limpide. Il s'agit d'un dialysat sanguin composé d'acide hyaluronique sécrété par les synoviocytes de type B de la membrane synoviale, mais aussi d'albumine, de gouttelettes lipidiques et de cellules. Sa composition quantitative dépend de la vascularisation du tissu sous-jacent. Le rôle du liquide synovial est la lubrification des surfaces articulaires mais aussi la nutrition et l'élimination des déchets du cartilage articulaire par diffusion. Il permet également la circulation de leucocytes qui phagocytent les débris de dégradation du cartilage [11].

B. Présentation générale de l'arthrose

1. Epidémiologie : prévalence et facteurs de risque

a) Prévalence

L'arthrose est décrite chez l'animal comme chez l'Homme. Sa prévalence dans la population humaine est non négligeable [16]. En France, 10 millions de personnes seraient concernées par cette pathologie, dont 65% des plus de 65 ans et 80% des plus de 80 ans, contre 3% des moins de 45 ans [17]. C'est la pathologie articulaire la plus courante dans le monde [1].

En ce qui concerne l'espèce canine, peu de données récentes sont disponibles : une étude de 1996 basée sur des données récupérées chez 200 vétérinaires d'Amérique du Nord estime que 20% des chiens de plus de 1 an montreraient des signes d'arthrose [18]. Les chats ne seraient pas épargnés, avec une prévalence supérieure à 60% chez les chats âgés de plus de 6 ans, et supérieure à 80% chez les chats âgés de plus de 14 ans [19]. Les chevaux quant à eux ont 50% de risques de présenter de l'arthrose au-delà de 15 ans, et 80 à 90% au-delà de 30 ans [20]. Chez les autres espèces de rente, peu de données épidémiologiques sont disponibles.

b) Facteurs de risque

Divers facteurs de risque sont identifiés mais nous ne parlerons ici que des principaux. Pour cette partie, nous nous limiterons aux études réalisées en médecine humaine et canine.

i. La génétique

Chez l'Homme, l'arthrose possède une composante génétique : il existe plus de 90 régions chromosomiques associées à un risque de développement d'arthrose. Il s'agirait pour la plupart de gènes exprimés dans le cartilage, mais aussi de gènes responsables de modifications lors de la croissance à l'origine d'une altération de la biomécanique articulaire, prédisposant à l'arthrose. Les mécanismes sont cependant assez mal connus, et l'impact de chaque loci sur le risque de développement arthrosique est assez faible [21]. Chez le chien, des études sur le génome ont de la même manière permis d'identifier des gènes impliqués dans cette maladie. Ils ont la plupart du temps un rôle dans le développement et la croissance, et sont similaires aux gènes identifiés en médecine humaine [22].

ii. La conformation

Ce facteur de risque est surtout décrit chez le chien, dont la multiplicité des races offre une grande diversité morphologique [22].

La conformation musculosquelettique, notamment les angles articulaires et la répartition des masses musculaires périarticulaires, peut expliquer une prédisposition à l'arthrose. Plusieurs standards de race exigeant une constitution particulière présentent donc un risque accru de développement d'arthrose [22].

iii. L'âge

Les mécanismes liés au vieillissement contribuent à l'apparition d'arthrose, en favorisant un état catabolique pro-inflammatoire [23].

iv. L'obésité

Le surpoids et l'obésité ont été mis en cause dans l'apparition d'arthrose chez l'animal comme chez l'Homme. L'élévation de la masse corporelle augmente les contraintes s'exerçant sur les articulations dites « porteuses », ce qui accroît le risque de développement arthrosique. Cependant, ce n'est pas le seul facteur car des articulations non impliquées dans le support de la masse corporelle sont également touchées. En effet, l'obésité engendre un état inflammatoire chronique. La quantité d'adipocytes augmente avec l'état d'embonpoint et ces derniers produisent des adipokines, hormones participant à la dégradation du cartilage. Elles génèrent une inflammation chronique et augmentent le stress oxydatif, par élévation des taux de radicaux libres [24]. La plus importante et la plus étudiée de ces adipokines est la leptine, dont le rôle catabolique vis-à-vis du cartilage articulaire a été démontré [25].

v. Les traumatismes et l'instabilité articulaire

Les traumatismes articulaires (fractures, entorses, rupture des ligaments croisés...) sont un facteur de risque pour l'apparition d'arthrose : on parle d'arthrose post-traumatique. Elle pourrait être due à une diminution de l'activité sur le membre concerné par la blessure, une augmentation de la laxité articulaire, ou alors des dégâts tissulaires suffisants pour initier un processus dégénératif. L'altération de la biomécanique articulaire est à l'origine d'une modification de la répartition des charges : des zones de cartilage normalement non chargées peuvent le devenir et cela peut engendrer une usure accrue (Figure 5) [26], [27].

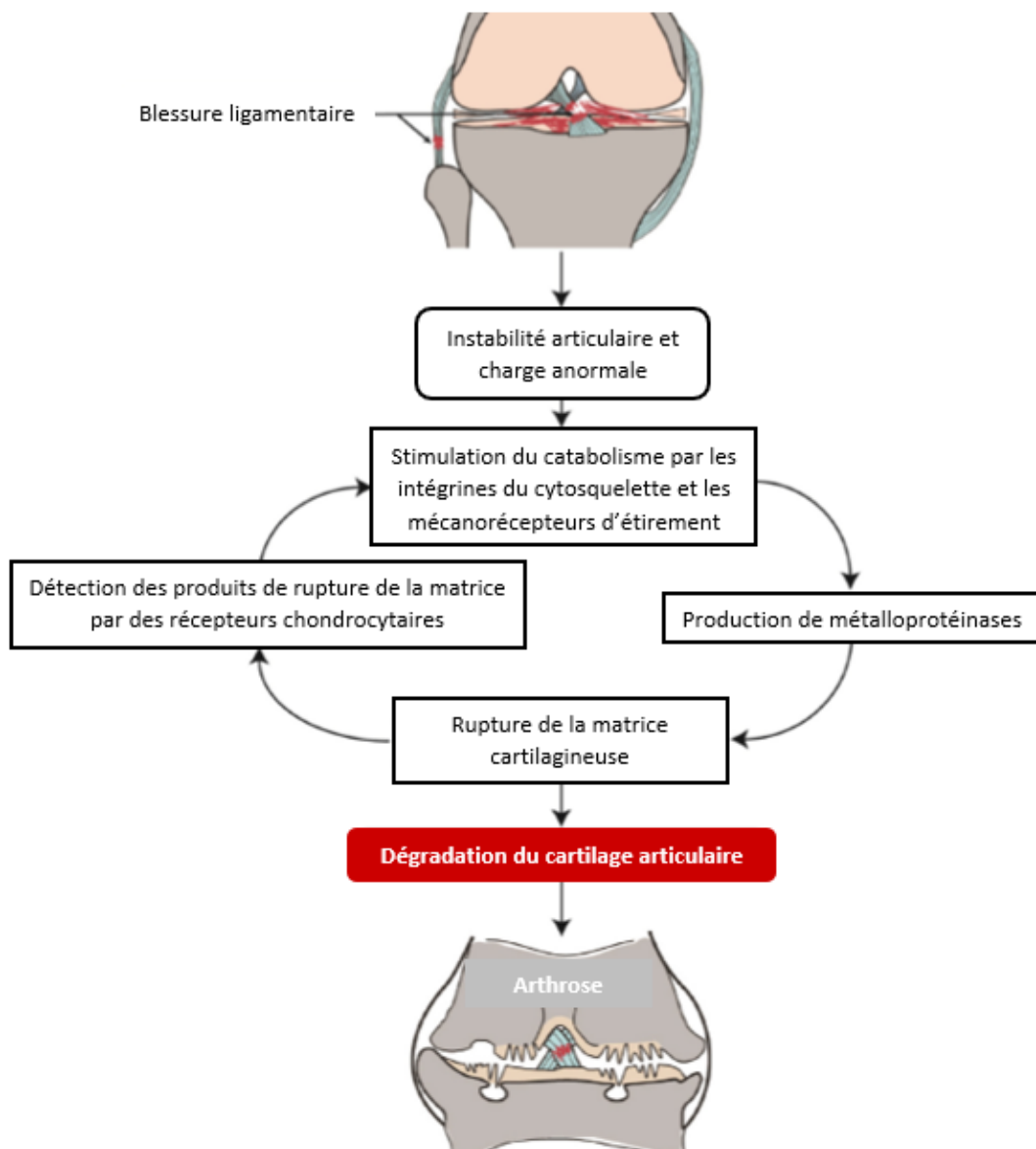


Figure 5 - Mécanismes à l'origine de la dégradation du cartilage lors d'instabilité articulaire. Source : Blalock et al., 2015 [10].

i. L'exercice

Chez l'Homme, les mouvements répétitifs à l'origine de la mobilisation récurrente d'une ou plusieurs articulations augmente la probabilité de développement d'arthrose au niveau de ces dernières [28]. Le lien avec l'exercice intense est pour l'instant moins évident et il n'y a pas de preuve d'une éventuelle corrélation entre l'intensité de l'exercice physique et l'apparition d'arthrose. Chez le chien, une activité physique intense lors du jeune âge pourrait être corrélée à l'apparition d'arthrose mais cela n'a pas été prouvé. Des exercices à haute intensité lorsque les articulations sont en cours de développement prédisposent surtout à la dysplasie des hanches, étroitement reliée à l'arthrose car elle en est une cause [29].

2. Etiopathogénie

a) Etiologie

L'arthrose est multifactorielle : des causes mécaniques, inflammatoires et métaboliques sont décrites. On distingue l'arthrose primaire, idiopathique, favorisée par les facteurs de risques décrits précédemment, et l'arthrose secondaire à des troubles musculosquelettiques. Cette dernière survient sur une articulation fragilisée par un traumatisme : rupture des ligaments croisés, fracture intra-articulaire, atteinte méniscale, inflammation articulaire... Chez le chien, cela s'observe également lors de dysplasie coxo-fémorale, d'ostéochondrite disséquante et de luxation de rotule [30].

Dans la majorité des cas, l'arthrose est initiée par une chondrose, c'est-à-dire une destruction du cartilage, provenant d'un déséquilibre entre les propriétés mécaniques de ce dernier et les contraintes appliquées. On parle alors selon les cas d'arthrose fonctionnelle (ou mécanique) ou d'arthrose structurale [14].

i. L'arthrose fonctionnelle

On parle d'arthrose fonctionnelle lorsque le cartilage articulaire est initialement sain mais subit des contraintes anormales, c'est-à-dire d'intensité trop faible ou trop élevée, dont la fréquence est anormale ou dont la répartition est inhabituelle. Ces contraintes anormales peuvent s'expliquer par une instabilité articulaire, une incongruence articulaire, un traumatisme, une immobilisation ou un état d'embonpoint élevé (Figure 6) [14].

ii. L'arthrose structurale

On parle d'arthrose structurale lorsqu'au contraire, les contraintes appliquées sur le cartilage sont normales mais c'est le cartilage qui ne l'est pas. Ce dernier peut être altéré par des anomalies du métabolisme, une synovite chronique, l'âge avancé, une maladie auto-immune ou encore une ostéochondrose (Figure 6) [14].

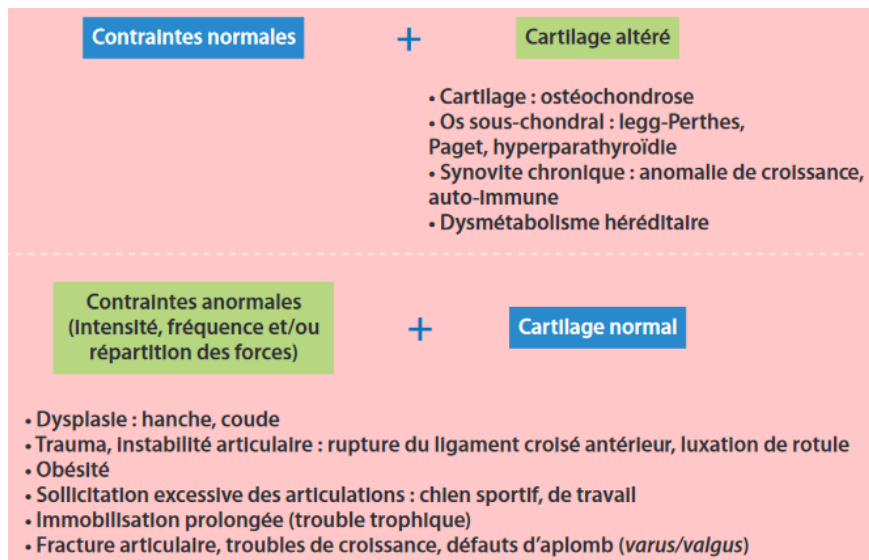


Figure 6 - Causes connues d'arthrose chez le chien. Source : Boire, 2012 [14].

b) Pathogénie

i. La chondrose

Au début du processus arthrosique, les chondrocytes se multiplient pour limiter les lésions cartilagineuses. Ils produisent du collagène de type I ou IIa, caractéristiques d'un cartilage immature. Progressivement, un déséquilibre entre anabolisme et catabolisme, dû à un stress mécanique trop important et/ou un stress inflammatoire, apparaît (Figure 7). Il y a donc une dégradation excessive du cartilage et/ou une biosynthèse insuffisante. Les chondrocytes arthrosiques produisent plus de facteurs pro-cataboliques, comme des facteurs pro-inflammatoires et des métalloprotéinases matricielles. Ces dernières peuvent être des collagénases, des gélatinases ou des aggrecanases, et sont à l'origine de la destruction de la substance fondamentale. Les facteurs pro-inflammatoires produits par les chondrocytes, les synoviocytes et les macrophages de la membrane synoviale, sont majoritairement l'IL-1 β , NO et PGE₂. Ces molécules stimulent l'activité des métalloprotéinases et induisent l'apoptose des chondrocytes. Le PGE₂ est responsable de la douleur et l'inflammation [1].

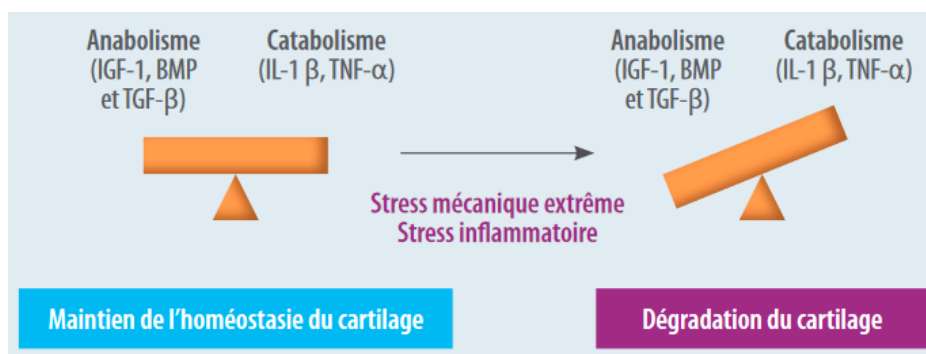


Figure 7 - Facteurs impliqués dans l'homéostasie du cartilage et leur rôle dans l'apparition de l'arthrose. Source : Hayek et al., 2013 [1].

ii. Les modifications osseuses

Les chondrocytes arthrosiques, sous l'effet du stress mécanique ou inflammatoire, accélèrent la production de l'os sous-chondral. De plus, l'application répétée de charges que le cartilage abîmé ne peut plus amortir induit des micro-fractures dans l'os sous-chondral, et la cicatrisation de ces dernières donne un os rigide qui absorbe moins efficacement les chocs. L'os sous-chondral s'épaissit, et participe à son tour à la progression de l'arthrose : ses capacités d'amortissement sont moindres et il provoque une augmentation de la pression s'exerçant sur le cartilage sus-jacent ce qui en favorise l'érosion (Figure 8) [31]. Certaines études suggèrent que la modification de l'os sous-chondral peut être la première modification dans le processus arthrosique, avant même que le cartilage ne présente de lésions [32].

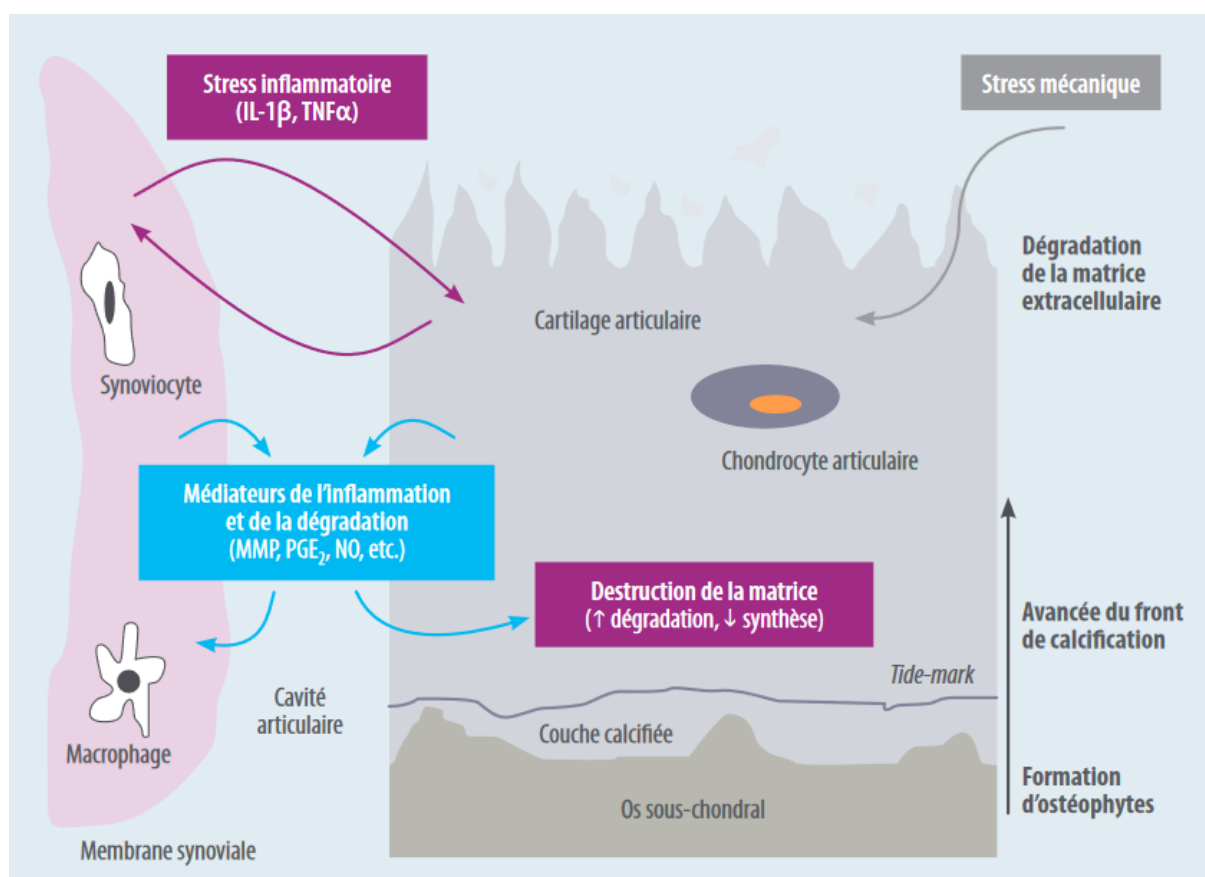


Figure 8 - Réponse du cartilage au stress inflammatoire et mécanique. Source : Hayek et al., 2013 [1].

Le stress inflammatoire et le stress mécanique induisent le déséquilibre entre dégradation et biosynthèse, et augmentent la production des médiateurs de l'inflammation. Cela aboutit à la destruction de la matrice. Le front de calcification augmente également au cours de l'arthrose et induit la production d'ostéophytes.

Les facteurs pro-inflammatoires stimulent les ostéoclastes, ce qui induit une déminéralisation de certaines zones de l'os-sous chondral donc la formation de géodes et de lacunes. Des ostéophytes, excroissances ostéo-cartilagineuses, apparaissent à la jonction entre le cartilage et la membrane synoviale, à partir de progéniteurs squelettiques périostés et synoviaux distincts. Ces progéniteurs sont stimulés par TGF- β et BMP, facteurs pro-anaboliques impliqués dans la réparation osseuse et cartilagineuse [33].

iii. La synovite

Les débris de la dégradation du cartilage sont libérés dans la cavité articulaire où ils stimulent la synthèse de facteurs pro-inflammatoires (notamment IL-1 β et PGE₂) : cela conduit à une synovite aiguë. S'ensuit une diminution de la résorption du liquide synovial, les sécrétions sont ralenties et la composition en acide hyaluronique diminue. La viscosité du liquide synovial est réduite, ce qui altère les capacités de glissement des surfaces articulaires et limite la nutrition des chondrocytes, eux-mêmes déjà en dégénérescence. Le processus évolue vers la chronicité, caractérisée par une hyperplasie et une fibrose de la membrane synoviale. La synovite est également à l'origine de la libération de métalloprotéinases par les chondrocytes et les synoviocytes : le processus s'auto-aggrave [14]. Certaines études montrent que la synovite peut être à l'origine de la dégradation du cartilage, donc le point d'entrée dans le cercle vicieux de l'arthrose [34].

L'arthrose correspond donc à une dégradation progressive du cartilage, s'accompagnant de modifications osseuses (épaississement de la POSC et formation d'ostéophytes) puis dans la phase clinique, d'une inflammation de la membrane synoviale. Il s'agit d'un cercle vicieux, dont le point d'entrée est le plus souvent la chondrose mais peut également être la synovite ou les modifications osseuses, le tout n'ayant aucune tendance à l'amélioration du fait de son auto-entretien [31].

3. Etude lésionnelle

Le cartilage ramollit et fibrille : on parle de chondromalacie. Les fissures progressent vers la profondeur, puis l'érosion conduit à terme à la disparition du cartilage. La plaque osseuse sous-chondrale est dévoilée, on parle alors d'éburnation [14]. Des remaniements osseux sont observables : épaississement de la POSC, géodes, lacunes, ostéophytes... L'os sous chondral peut à terme être abrasé. En ce qui concerne la membrane synoviale, elle s'hypertrophie et les villosités gonflent notamment au niveau des récessus articulaires. De la fibrose peut également être observée dans les stades avancés [14].

4. Diagnostic

a) Diagnostic clinique

La présentation clinique de l'arthrose est variable et dépend des articulations atteintes. Le principal symptôme décrit est la douleur, associée à une raideur et une instabilité articulaires. La douleur se manifeste suite à une utilisation prolongée ou des mouvements amples de l'articulation. Elle est épisodique en début de maladie et peut évoluer en douleur constante, même au repos, ou se manifester par des crises algiques aiguës lors de mouvements à la suite d'une période de repos prolongé (douleurs de déblocage articulaire). Chez l'animal, une boiterie est observée, initialement d'origine algique et compliquée par des modifications structurales induisant une gêne fonctionnelle : la fibrose capsulaire et l'incongruence articulaire sont à l'origine d'une raideur de l'articulation, l'amplitude articulaire diminue et à terme, une ankylose peut s'installer. Localement, on peut entendre des crépitements à la manipulation de l'articulation, observer une déformation articulaire, une amyotrophie en périphérie et une distension capsulaire liée à la synovite [35].

b) Diagnostic radiographique

La radiographie est la technique d'imagerie préférentiellement utilisée dans la démarche diagnostique de l'arthrose. Elle permet de visualiser les structures osseuses mais pas le cartilage. Les principales anomalies radiographiques caractéristiques d'un processus arthrosique sont le rétrécissement de l'interligne articulaire, la sclérose de la POSC et la présence d'ostéophytes (Figure 9). A cela peuvent s'ajouter des structures kystiques dans l'os sous-chondral, un gonflement des tissus mous périphériques et des déformations osseuses [36].



*Figure 9 - Radiographie du genou d'un chien Pointer de 10 ans. Source : Richard, 2009 [37]
On observe en effet de nombreux ostéophytes (A), un épaississement de la POSC (B) et un pincement de l'interligne articulaire (C). L'arthrose est ici très avancée.*

D'autres techniques d'imagerie moins utilisées peuvent être utiles au diagnostic, notamment l'échographie ou l'imagerie à résonance magnétique (IRM), technique la plus sensible [38].

5. Traitements

Le but du traitement est la lutte contre la douleur et l'amélioration fonctionnelle. L'arthrose étant une pathologie auto-aggravante, le but n'est pas d'obtenir une rémission mais de retarder l'évolution de la pathologie. La plupart du temps, le traitement est multimodal et repose sur l'association de traitements pharmacologiques, non-pharmacologiques voire chirurgicaux [3], [39], [40]. Nous en ferons une présentation non-exhaustive.

a) Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique de choix repose sur l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Chez le chien et le chat par exemple, on utilisera le carprofène, le firocoxib et le meloxicam, qui limitent l'inflammation locale et la douleur [41]. On les emploie plutôt au besoin que de manière systématique [40]. Chez l'homme, le paracétamol et l'aspirine sont largement utilisés. On peut avoir recours aux opioïdes lorsque les AINS sont insuffisants. Il existe aussi de la crème de capsaïcine utilisée en médecine humaine, en application locale au niveau de l'articulation arthrosique. Des injections intra-articulaires de corticoïdes présentent également un intérêt anti-inflammatoire et antalgique chez l'animal et chez l'homme [3].

b) Options non pharmacologiques

Le contrôle du poids est primordial dans la gestion de cette pathologie. De plus, il est nécessaire de rétablir une activité physique car la mobilité est bénéfique pour le cartilage : la physiothérapie et la kinésithérapie sont donc préconisées. Les chondroprotecteurs, utilisables en prévention seulement car ils nécessitent la présence de chondrocytes sains, permettent de limiter la dégradation de la matrice cartilagineuse. Chez les animaux de compagnie, la chondroïtine et la glucosamine sont les plus utilisées. Chez l'Homme, il existe des procédés de stimulation électrique nerveuse transcutanée utilisés pour limiter la douleur. L'acupuncture est également employée chez l'animal et l'homme contre la douleur chronique [3].

c) Prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale intervient en dernier recours, lorsque les autres solutions thérapeutiques ne suffisent plus à contrôler la pathologie. Elle peut correspondre à l'ablation d'un morceau d'os ou de cartilage (ostéochondrite disséquante, non-union du processus anconé), à une arthrodèse ou encore à la pose d'une prothèse articulaire [40].

II. La recherche sur l'arthrose

A. Présentation générale

1. Principaux objectifs de la recherche sur l'arthrose en médecine humaine

a) Les impacts sociaux-économiques de l'arthrose en médecine humaine

L'arthrose est une affection fréquente en médecine humaine, présentant de nombreux impacts sur la qualité de vie des personnes atteintes, mais aussi un impact économique non négligeable (Figure 10) [42].

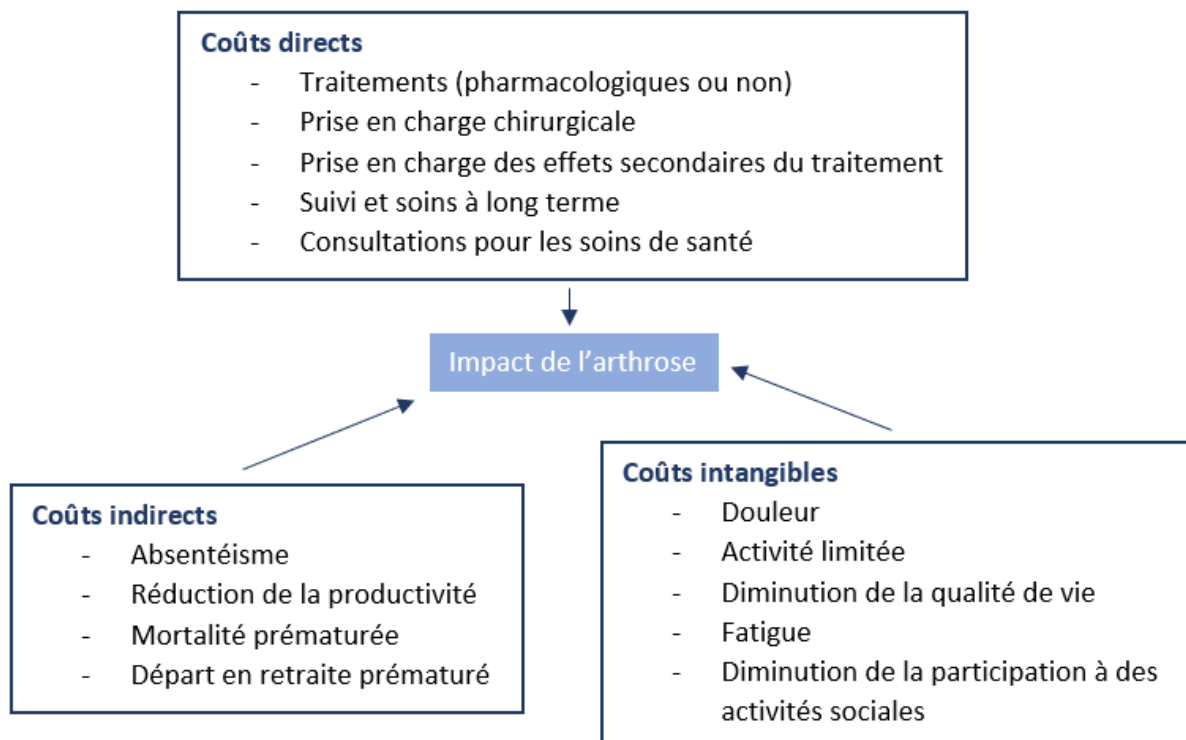


Figure 10 - Impacts sociaux-économiques de l'arthrose ; coûts directs, indirects et intangibles. D'après Hunter et al., 2014 [42].

i. Impacts sociaux

L'arthrose est une pathologie douloureuse qui touche le plus souvent des articulations porteuses (les genoux et les hanches) donc qui est à l'origine d'une invalidité importante. L'arthrose des mains quant à elle peut interférer avec de nombreuses activités du quotidien [43]. Les individus souffrant de douleurs chroniques connaissent également une altération de leur moral ainsi que des difficultés à dormir, impactant largement leur qualité de vie [42].

Les individus souffrant d'arthrose peuvent devenir dépendant d'autres personnes pour réaliser des tâches du quotidien ; par exemple, une étude de 1994 montre que 7,3% des patients atteints d'arthrose du genou nécessitent une assistance pour faire leurs courses au quotidien [44].

ii. Impacts économiques de l'arthrose

On distingue des impacts économiques directs et indirects. Les coûts directs correspondent aux dépenses liées aux soins médicaux pour les patients souffrant d'arthrose : les visites chez le médecin généraliste, les médicaments, les coûts du diagnostic (imagerie, notamment l'IRM) mais surtout les séjours à l'hôpital et les chirurgies orthopédiques. Les coûts indirects quant à eux correspondent aux pertes engendrées par l'absentéisme, par la diminution de la productivité liée à l'impact de l'affection sur le travail ou encore aux départs en retraite anticipés [42].

D'après une étude de 1997, les coûts engendrés par l'arthrose étaient compris entre 1 et 2,5 % du produit intérieur brut national, en France, aux Etats-Unis, en Australie, au Canada et au Royaume-Uni [45]. De plus, une étude de 2005 estime à 12 200 \$ en moyenne les coûts annuels engagés pour un patient atteint d'arthrose [46].

b) Principaux axes de la recherche sur l'arthrose

L'importance de cette affection et de ses impacts, cités précédemment, justifie que de nombreuses recherches soient menées à ce sujet. La pathogénie de l'arthrose est difficile à étudier car les signes cliniques apparaissent lorsque les lésions sont avancées, et l'examen post-mortem ne permet pas d'avoir accès à des lésions récentes [47]. La recherche sur l'arthrose a pour objectif de mieux comprendre sa physiopathologie, ses facteurs de risque, et de déterminer les traitements pouvant moduler sa progression ou limiter ses symptômes. A l'heure actuelle, le seul traitement curatif est la pose de prothèse articulaire (traitement chirurgical lourd), les autres options sont uniquement palliatives ou symptomatiques et retardent l'aggravation inéluctable de la pathologie. Cependant, certains individus y sont réfractaires et chez ces derniers, la douleur est permanente. A terme, le but est de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques, qui jouent sur la douleur, sur l'altération de la fonction articulaire et sur la progression de la pathologie [7].

2. L'utilisation d'animaux dans la recherche en médecine humaine

a) Importance

Les animaux sont utilisés dans la recherche depuis très longtemps, et depuis le XVIII^{ème} siècle, l'utilisation de modèles animaux s'est largement répandue, notamment avec des scientifiques tels que Pasteur. Leur utilisation a permis de nombreuses avancées dans la compréhension de l'anatomie humaine et animale, mais aussi de la physiologie, la pathologie et la pharmacologie. On considère que 90% des Prix Nobel de Physiologie ou Médecine ont utilisé des expérimentations animales pour aboutir à leurs découvertes. Des avancées majeures ont été permises par l'utilisation de modèles animaux, notamment la

création d'un vaccin contre la poliomyélite, infection contagieuse paralysante irréversible de l'enfant. Des vaccins humains, mais aussi des médicaments, des techniques chirurgicales et des protocoles anesthésiques ont pu être mis au point grâce à l'expérimentation animale [48].

b) Réticences et questionnements éthiques

L'expérimentation animale est un sujet qui fait débat et suscite la controverse. Des associations militent depuis longtemps contre l'utilisation d'animaux dans la recherche scientifique, mais aussi dans l'éducation ou la recherche pour la création de produits cosmétiques. On peut citer par exemple une association basée à Londres, la National Anti-Vivisection Society, fondée en 1875. Les principales questions soulevées par cette association concernent le non-respect du bien-être animal. La vie en cage notamment pose problème, car elle ne respecte pas les besoins physiologiques des animaux d'expérimentation et induit un stress important. L'association dénonce aussi la souffrance psychologique ou parfois physique provoquée par les expériences effectuées. De plus, les échecs thérapeutiques lors de la transposition de traitements à la médecine humaine sont très fréquents (95% des médicaments testés) ; l'organisation parle donc de sacrifices inutiles [49]. Cette vision des choses est finalement partagée partiellement ou totalement par d'autres associations mais également par une partie du grand public.

c) Règlementation de l'expérimentation animale

Le parlement britannique établit en 1876 un premier cadre à l'utilisation d'animaux dans la recherche, le « Cruelty to animal act » [48]. Plus tard, c'est la règle des trois « R » qui permet d'encadrer l'expérimentation animale. Cette dernière est publiée pour la première fois en 1959 dans un ouvrage de Russel et Burch's, *The principles of Humane experimental Technique* [50]. Elle permet d'améliorer la qualité de vie des animaux d'expérimentation à travers trois termes : remplacement, réduction et raffinement.

Le remplacement correspond à l'utilisation de modèles autres que des modèles animaux, s'ils sont disponibles. Il peut s'agir de remplacement relatif, c'est-à-dire que des animaux sont utilisés mais qu'ils ne souffrent pas durant l'expérimentation, ou absolu lorsqu'aucun animal n'est requis. Des animaux moins sensibles comme des invertébrés peuvent être utilisés, mais aussi des modèles informatiques *in silico* ou encore des cultures cellulaires ou tissulaires *in vivo* [50].

La réduction correspond à une diminution du nombre d'animaux utilisés dans les protocoles expérimentaux. La majorité des organes et tissus des animaux sacrifiés doit être utilisée à des fins de recherche. Une attention est portée à la qualification du personnel pour réduire

le risque d'échecs techniques donc le nombre d'animaux nécessaires pour obtenir les résultats souhaités [50].

Le raffinement quant à lui correspond à une diminution de l'incidence et/ou de la sévérité des procédures réalisées sur les animaux, afin d'améliorer leur bien-être. Les protocoles expérimentaux doivent à ce titre être précis, pour ne pas engendrer de souffrances inutiles. Parmi les techniques permettant d'éviter le stress et la douleur, on peut citer l'enrichissement de l'environnement (notamment des cages) ou l'utilisation d'analgésiques pendant ou à la suite des procédures [51].

Aujourd'hui, l'expérimentation est encadrée par la directive européenne n°2010/63/UE, appliquée en France depuis le 1^{er} Janvier 2013, et qui s'appuie toujours sur la règle des trois R (Figure 11) [52].

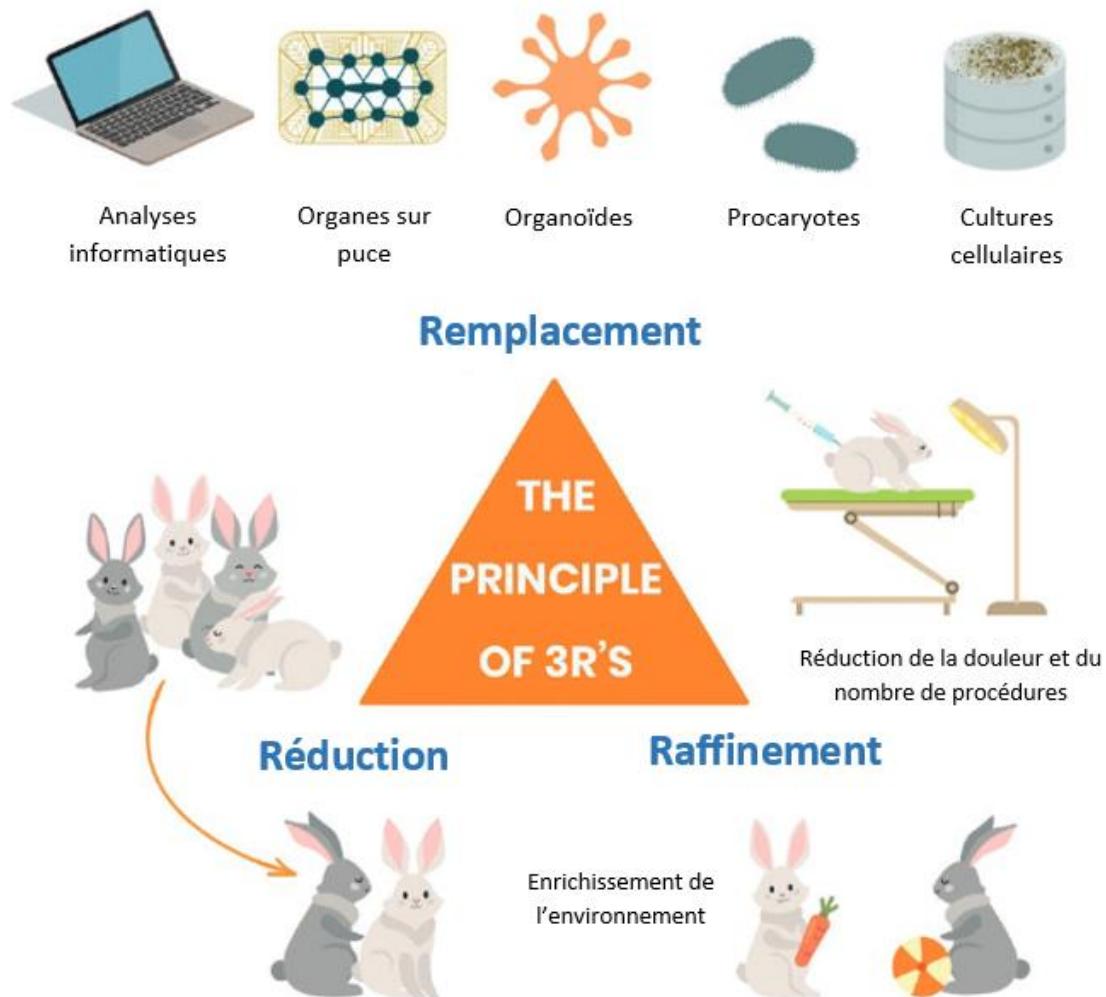


Figure 11 - La règle des trois R. D'après Diaz et Al, 2020 [51].

d) Pourquoi l'utilisation d'animaux est-elle indispensable ?

Malgré la réduction de l'emploi d'animaux dans les protocoles expérimentaux, leur utilisation reste indispensable. En effet, les méthodes de substitution constituent en général des modèles simplifiés pas toujours adaptés au fonctionnement complexe du corps humain. L'étude de mécanismes systémiques tels que le fonctionnement des hormones dans le corps ou encore le métabolisme nécessite un organisme complet et vivant, pour pouvoir obtenir des résultats exploitables. De plus, il est impossible de tester directement des médicaments ou des nouveaux procédés directement sur l'homme, le risque d'effets indésirables étant bien trop important. Par ailleurs, pour des raisons éthiques, il n'est pas envisageable de réaliser des opérations invalidantes ou douloureuses sur l'homme dans des buts de recherche [53].

e) Limites de l'expérimentation animale

Bien que très utiles, les modèles animaux présentent toutefois des limites. Ces derniers ne parviennent parfois pas à reproduire le fonctionnement de l'être humain, ce qui génère des résultats incohérents et non exploitables. En particulier, l'expérimentation animale présente souvent des difficultés à reproduire les troubles du comportement humain, par exemple lors d'études concernant la dépression. Des différences persistent entre les animaux et l'Homme, que ce soit au niveau anatomique, métabolique, physiologique ou encore comportemental. L'extrapolation à l'Homme et l'obtention de résultats exploitables repose donc sur l'utilisation du bon modèle, mais ce dernier ne se trouve pas toujours à disposition des chercheurs. Elle est à priori d'autant plus aisée que la proximité phylogénétique entre l'homme et le modèle est importante [54].

3. Types d'études concernées

a) Etudes pré-cliniques

Les modèles animaux d'arthrose sont utilisés en majorité dans l'industrie pharmaceutique. Des études pré-cliniques sont réalisées, notamment pour l'évaluation de l'efficacité de nouvelles thérapies. Elles correspondent à l'évaluation des effets d'un médicament *in vivo*, chez un être vivant non humain, avant de le tester chez l'Homme [55]. Elles permettent d'acquérir des informations sur les propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques d'une molécule [56]. Les études pré-cliniques soutiennent des essais cliniques pour des médicaments contre l'arthrose et les résultats de ces études sont comparés à ceux des études cliniques [55], [56].

b) Etudes de la pathogénie et des facteurs de risque

Ces études utilisent plusieurs techniques telles que l'imagerie, l'histopathologie, le dosage de biomarqueurs... Des échantillons histologiques sont utilisés pour visualiser la dégénérescence du cartilage articulaire et son évolution dans un modèle animal, permettant de définir différents stades de l'arthrose. La radiographie permet l'étude du remodelage osseux sous-chondral et la diminution de l'interligne articulaire. L'IRM est également largement utilisée chez des modèles animaux dans la recherche sur l'arthrose : elle permet d'observer la dégénération du cartilage, la perte des protéoglycanes, la disparition de la trame de collagène, l'épaississement de la membrane synoviale, les kystes intra-osseux, l'infiltration macrophagique... Les biomarqueurs quant à eux permettent de mesurer la dégénérescence cellulaire et l'inflammation ; leur taux dans le liquide synovial est corrélé aux changements arthrosiques. L'utilisation conjointe de ces différentes techniques permet une bonne caractérisation de la pathogénie de l'arthrose chez les animaux et chez l'Homme [57].

Les facteurs de risque sont étudiés en faisant varier les conditions environnementales dans lesquelles évoluent les modèles animaux d'arthrose (obésité, contraintes appliquées sur les articulations concernées, modifications de la mécanique articulaire en induisant des traumatismes...) [58].

4. Pertinence de la recherche translationnelle

La recherche translationnelle dans le domaine de l'arthrose est pertinente, tout d'abord car c'est une affection fréquemment rencontrée chez l'animal ; les modèles animaux d'arthrose naturelle sont donc relativement accessibles. Dans la plupart des cas, les arthropathies dégénératives humaine et animales présentent des analogies au niveau microscopique, macroscopique, physiologique, pathogénique, au niveau des facteurs de risque et au niveau des symptômes. Les modifications observées au niveau du cartilage, des tissus périarticulaires et au niveau osseux sont les mêmes [59]. La douleur est le symptôme dominant chez les différentes espèces atteintes d'arthrose comme chez l'Homme, et c'est ce facteur ainsi que les pertes fonctionnelles en découlant que les traitements vont cibler. Chez le chien par exemple, des grilles d'évaluation de la douleur arthrosique ont été mises en place afin de faciliter les études translationnelles chez l'homme : le « Canine Brief Pain Inventory » utilisé pour quantifier la sévérité de la douleur ainsi que son impact chez le chien a été conçu pour être l'analogue du « Brief Pain Inventory », utilisé chez l'Homme dans le même but [59].

De plus, un système de notation caractérisant la possibilité d'une translation des recherches menées sur des animaux à l'Homme a été développé. Il permet de prédire l'utilité et l'efficacité d'un modèle animal pré-clinique dans les futurs essais cliniques menés chez l'Homme. Différents indicateurs participent à cette notation : les résultats des recherches *in vitro*, les données de la génétique humaine, la disponibilité des biomarqueurs, les résultats des essais cliniques en phase précoce... [60] En 1999, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) publie dans un guide pour le développement de traitements contre l'arthrose, cinq questions sur un modèle animal donné d'arthrose (Tableau I). Les réponses à ces questions sont prédictives du résultat thérapeutique dans les essais cliniques et dans la pratique médicale. Cela permet de choisir un modèle animal dont le niveau de translation à l'homme pour un objectif de recherche donné est le meilleur [55].

Tableau I - Questions permettant l'évaluation de l'utilité potentielle d'un modèle animal d'arthrose. D'après Diaz et Al, 2020 [51].

1	Avec quelle précision le modèle reproduit-il l'arthrose humaine ?
2	Quels sont les déterminants structuraux de la douleur et de la perte de fonction ?
3	Est-ce que les changements structuraux (identifiés grâce à l'IRM ou la radiographie) sont corrélés avec les indicateurs cliniques (douleur, mouvement, répartition du poids, démarche...) ou biochimiques (composition du cartilage, activité enzymatique, médiateurs de la douleur, expression de récepteurs) ?
4	Est-ce que le modèle est utile pour étudier les stratégies de prophylaxie ou pour étudier l'arrêt de la progression structurale ou la réversion ?
5	Est-ce que le modèle peut être utilisé pour évaluer la toxicité à long terme ?

B. Caractéristiques d'un bon modèle en expérimentation animale

1. Le coût

Une des principales caractéristiques d'un bon modèle animal est son coût : on recherche une espèce animale dont le coût d'acquisition, d'entretien et d'alimentation est le plus faible possible [61].

2. Facilité d'étude

Un bon modèle animal est facile à étudier. Par exemple, une espèce de petite taille sera plus simple à manipuler, les prélèvements histologiques seront plus aisés mais les lésions macroscopiques seront plus difficilement observables et le prélèvement de liquide articulaire est beaucoup plus compliqué. L'espèce doit donc être de suffisamment grande

taille pour permettre la réalisation d'interventions chirurgicales ou d'injections intra-articulaires dans le cas d'arthrose induite, mais aussi la réalisation des analyses (radiologie, IRM, prélèvement de fluides corporels, analyse du liquide synovial, histopathologie, etc...). Un modèle animal est également d'autant plus simple à étudier que l'on dispose de données sur son génome, sur son anatomie, son métabolisme et sa physiologie. Le modèle doit permettre des analyses quantitatives et qualitatives de symptômes tels que la douleur, les anomalies de la démarche ou le gonflement articulaire. Une espèce docile, peu dangereuse et modérément peureuse est manipulée plus aisément. Enfin, il est plus pratique d'utiliser une espèce facile à détenir, dont les conditions de vie ne sont pas compliquées à reproduire, dont l'alimentation est peu contraignante et qui prend peu de place [61].

3. La disponibilité

Les espèces utilisées doivent être facilement disponibles ; il doit être aisé et autorisé de s'en procurer. Un modèle d'arthrose naturelle est d'autant plus disponible que la fréquence de l'arthrose dans cette espèce est importante. Si l'affection est rare ou inexistante dans une espèce, elle ne constitue pas un bon modèle car il sera compliqué de s'en procurer [61].

4. La rapidité de progression de l'affection

La durée d'une étude doit être raisonnable afin d'être moins coûteuse et pour avoir des résultats rapides. On considère que pour le développement d'un nouveau médicament contre l'arthrose, le laps de temps optimal d'évolution de la maladie serait de 1 à 12 mois depuis l'induction jusqu'à l'apparition de signes cliniques significatifs [62]. Un modèle animal dont la durée de développement de l'arthrose est convenable permet une étude de l'intégralité du processus arthrosique en un temps restreint. Les bons modèles sont donc ceux dont l'arthrose naturelle évolue en un laps de temps court ou dont l'apparition de l'arthrose clinique après une induction provoquée par un expérimentateur est suffisamment précoce [61]. Cela s'oppose aux propriétés de l'arthrose humaine, dont la progression est plus lente, de l'ordre de plusieurs décennies. Il n'est pas possible de reproduire le développement de l'arthrose sur 10 à 20 ans chez un modèle animal (dont la durée de vie n'est pas équivalente). Il faut donc se méfier lors de l'interprétation des résultats, ils seront moins représentatifs et certains composés inefficaces dans une maladie animale à évolution rapide pourront s'avérer utiles dans la lutte contre l'arthrose humaine [62]. Enfin, la progression de la maladie dans un modèle animal doit être reproductible pour pouvoir évaluer la physiopathologie précoce, moyenne et tardive. Cela signifie que chaque individu d'un modèle animal donné présente la même durée de progression arthrosique et la même cinétique. Lorsque la progression est trop rapide vers la phase finale de l'affection, les effets de l'arthrose ne sont pas correctement détectés [62].

5. La représentativité

L'utilisation de modèles animaux repose sur le principe d'analogie entre le modèle animal étudié et l'animal cible (l'Homme dans ce cas). Un modèle animal est d'autant plus pertinent que sa proximité phylogénétique avec l'Homme est importante, que le métabolisme, la physiologie, l'anatomie, la biomécanique articulaire, la génétique... sont proches [63]. L'histopathogénie de l'arthrose doit être similaire entre l'Homme et le modèle animal utilisé : le processus arthrosique survenant dans le modèle doit être le reflet du processus existant chez l'Homme. Comme nous l'avons vu précédemment, la capacité d'un modèle à prédire l'efficacité d'un traitement chez l'Homme est un critère important [62].

6. La reproductibilité

Les résultats obtenus doivent être reproductibles entre les individus d'un même modèle animal. Par exemple, la réponse à un médicament chez plusieurs animaux traités de la même manière et au même moment dans l'évolution de la pathologie doit être similaire. La reproductibilité est d'autant plus importante que la variabilité génétique au sein des individus de l'espèce étudiée est faible [62].

Le modèle animal optimal est donc un modèle peu coûteux, disponible, reproductible, facile à étudier et à manipuler, sur lequel les interventions chirurgicales sont aisément réalisables, et dont la proximité avec l'Homme permet d'obtenir des résultats transposables à ce dernier. Bien entendu, le modèle idéal n'existe pas donc en fonction des objectifs d'études, certains critères sont prioritaires dans le choix du modèle [62].

C. Critères de suivi de l'arthrose

1. Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur est une étape nécessaire dans la réalisation d'études sur l'arthrose à l'aide de modèles animaux. En effet, la sévérité de la douleur ou son évolution (aggravation ou au contraire atténuation) permettent de caractériser la progression de l'arthrose mais aussi d'évaluer les effets d'un traitement. Il est difficile d'évaluer objectivement la douleur en raison de la variabilité individuelle de sensibilité à la douleur mais aussi de son expression. De plus, il existe peu de corrélation entre les marqueurs objectifs de l'arthrose (tels que les modifications radiographiques) et la douleur ressentie par l'individu. La plupart du temps, la caractérisation de la douleur consiste en une évaluation comportementale directe ou indirecte, que nous décrivons ici pour les moyens et grands animaux [64].

Les mesures d'évaluation indirectes correspondent à l'observation des répartitions statique et dynamique des charges sur les articulations, la position des pattes, l'analyse de la démarche et des mouvements spontanés. Ces mesures sont facilitées chez les grands animaux par l'utilisation de systèmes d'analyse du mouvement via des plateformes de force, permettant de calculer automatiquement les paramètres de la démarche. Les mesures d'évaluation directes comprennent le test de retrait du membre postérieur, l'observation de l'œdème tissulaire au niveau de l'articulation, l'angle seuil de lutte pour l'extension du genou, les vocalisations après la stimulation du genou affecté et l'imagerie cérébrale [64].

Il existe des échelles d'évaluation subjectives de la douleur chez le chien, notamment le « Canine Brief Pain Inventory » cité précédemment (Annexe I). Il s'agit d'une grille remplie par le propriétaire de l'animal, qui attribue à onze critères une note comprise entre 0 (absence de douleur ou absence d'interférence avec la fonction) et 10 (douleur extrême ou interférence importante avec la fonction). Parmi les critères, on retrouve des critères de douleur (comme la moyenne de douleur des sept derniers jours, la douleur la plus importante au cours des sept derniers jours...) et des critères de fonction (activité générale, capacité du chien à se relever...) [59].

2. Evaluation de la fonction

L'étude des altérations fonctionnelles permet de mettre en évidence les démarches compensatoires liées au processus arthrosique. Encore une fois, le degré d'impotence fonctionnelle ou l'amélioration de la fonction permettent de caractériser l'arthrose ou l'effet d'un médicament. L'analyse de la marche offre un potentiel important pour l'évaluation des altérations fonctionnelles de l'arthrose. Cependant, une anomalie de la démarche peut témoigner d'une anomalie fonctionnelle de l'articulation mais aussi d'une douleur. D'un point de vue strictement fonctionnel, une boiterie peut témoigner d'une anomalie de la mécanique articulaire, une incongruence articulaire ou un défaut de laxité articulaire (voire une ankylose de l'articulation). Comme nous l'avons vu précédemment, des plateformes de force sont utilisées chez les moyens et grands animaux pour évaluer la démarche. Nous pouvons citer l'« Animal walkway system » ou encore l'« Equine hoof system ». Ces dispositifs utilisent des capteurs et un logiciel recueillant les écarts entre les profils de pression de chaque patte et les forces de réaction au sol (notamment la force verticale maximale) [64]. Plus simplement, la locomotion peut être étudiée par observation de la boiterie apparente ou la mesure de la longueur de la foulée à partir d'empreintes de pattes encrées [7]. Localement, les anomalies fonctionnelles sont évaluées par la manipulation de l'articulation : l'impotence fonctionnelle est due à la raideur articulaire (causée par la fibrose capsulaire et l'incongruence articulaire) et à une diminution de l'amplitude articulaire [35].

3. Marqueurs de progression de l'affection

a) L'imagerie

i. Marqueurs radiographiques

Les changements structurels observés sur les radiographies font partie des principales variables d'évaluation de la progression de l'arthrose. Cette évaluation est indispensable pour comprendre les mécanismes qui influencent le processus arthrosique mais aussi pour le développement de traitements [65]. Bien qu'il ne soit pas standardisé ni validé chez l'animal, le système de classification de Kellgren-Lawrence permet l'évaluation de la progression radiographique de l'arthrose chez l'Homme (Figure 12). Ce dernier définit cinq grades de l'arthrose, répertoriés dans le tableau suivant (Tableau II) [36].

Tableau II - Système de gradation de Kellgren-Lawrence. D'après Little et Smith, 2008 [62].

GRADE	OBSERVATIONS RADIOGRAPHIQUES
0	Aucune caractéristique radiographique de l'arthrose n'est présente.
I	Rétrécissement douteux de l'espace interarticulaire et possible lèvre ostéophytique.
II	Ostéophytes bien définis et possible rétrécissement de l'espace interarticulaire.
III	Multiples ostéophytes, rétrécissement bien défini de l'espace interarticulaire, petites zones pseudo-kystiques avec des parois sclérotiques et une possible déformation des contours osseux.
IV	Ostéophytes de grande taille, rétrécissement marqué de l'espace interarticulaire, sclérose sous-chondrale sévère et déformation des contours osseux.

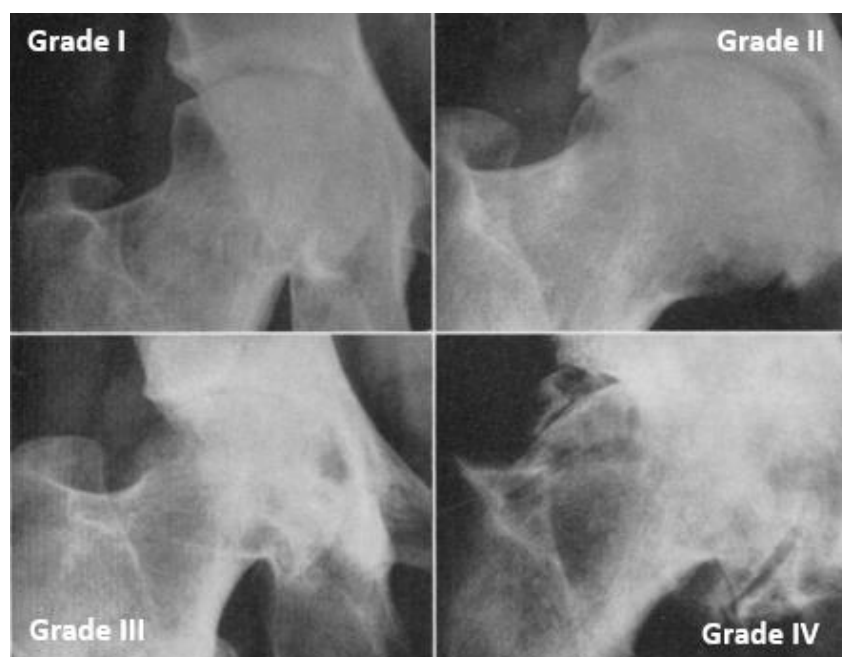


Figure 12 - Différents grades (I à IV) de l'arthrose de la hanche chez l'homme, selon le système de Kellgren-Lawrence. Source :s Kellgren et Lawrence, 1957 [36].

Il est important de noter que la radiographie ne permet pas de visualiser certaines altérations du cartilage (ce dernier n'étant pas directement observable) et elle ne permet qu'une visualisation tardive de l'arthrose. Elle reste cependant largement utilisée pour évaluer la progression du processus [7].

ii. Marqueurs à l'IRM

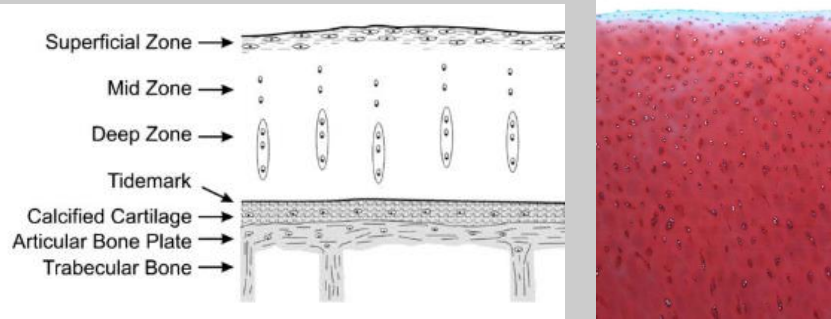
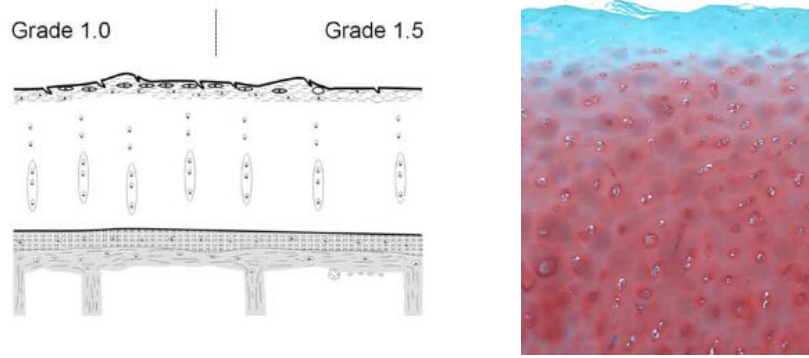
Des techniques d'imagerie plus récentes comme l'IRM (mais aussi le scanner) permettent également le suivi de la progression de l'arthrose et surtout une détection des modifications précoces [7]. Le cartilage, les ligaments et les ménisques sont visibles à l'IRM [57]. Cette technique permet la détection des modifications de l'épaisseur de la matrice cartilagineuse, de la synovite et des modifications structurales précoces, osseuses et des tissus mous périarticulaires, qui accompagnent la progression de l'arthrose [7]. Sont également observables les modifications des teneurs en protéoglycanes dans la matrice ainsi que l'infiltration macrophagique et le flux de molécules d'eau à travers le cartilage [57]. Des scores établis à partir des observations à l'IRM existent : le « Boston-Leeds OA Knee Score » (BLOAKS), le « MRI OA Knee Score » (MOAKS) [57]...

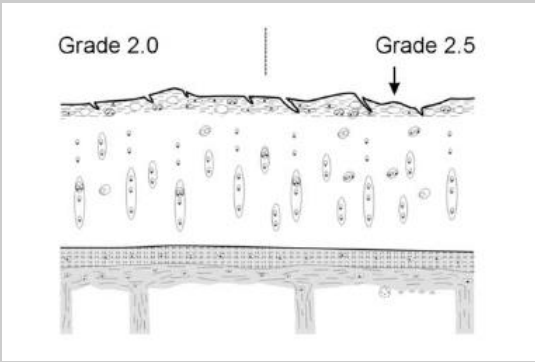
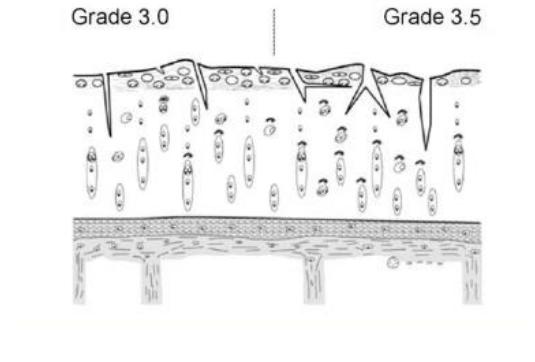
b) Marqueurs histologiques

Bien que l'arthrose ne soit pas seulement une maladie du cartilage, l'histopathologie du tissu cartilagineux permet l'évaluation et la classification de l'arthrose chez les modèles animaux. Elle permet de visualiser la progression de l'arthrose mais aussi les potentiels effets bénéfiques des traitements sur la structure du cartilage. Il existe plusieurs systèmes de gradation histologique de l'arthrose et nous nous appuyerons sur celui de la société internationale de recherche sur l'arthrose (OARSI). Ce dernier a été mis en place en 2000 et se base sur les caractéristiques histologiques de la progression de l'arthrose (Tableau III). Une section est réalisée au niveau d'une surface articulaire et des tissus sous-jacents, d'un bout à l'autre de l'articulation et de la surface articulaire jusqu'à la plaque osseuse sous-chondrale [66]. Les sections sont ensuite observées au microscope optique et les caractéristiques histologiques relevées permettent de définir un grade. Ce dernier se définit comme la progression de l'arthrose en profondeur dans le cartilage et caractérise la sévérité et l'étendue du processus arthrosique [67].

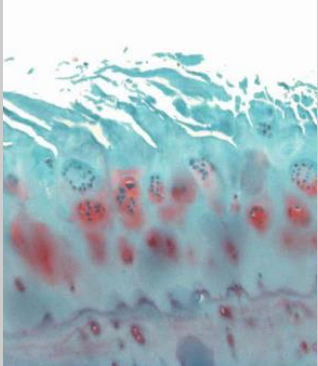
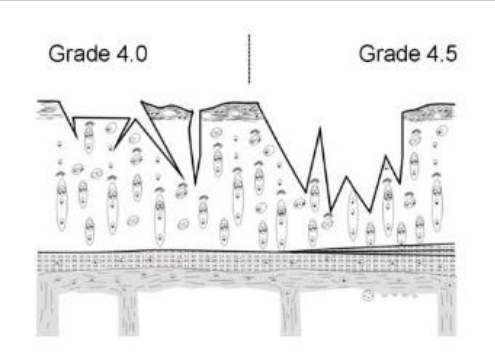
Tableau III - Méthode d'évaluation du grade histopathologique du cartilage ; Méthodologie de gradation. D'après Pritzker et al, 2010 [66].

Pour chaque grade, la première figure (à gauche) correspond à l'architecture du cartilage, la seconde (à droite) correspond à la matrice cartilagineuse colorée à la Safranine O au grossissement x5.

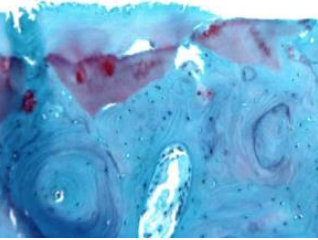
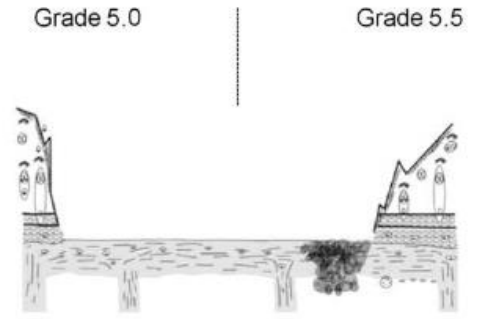
GRADE	CRITERES ASSOCIES (REACTION TISSULAIRE)	HISTOLOGIE
Grade 0 : surface articulaire intacte, morphologie cartilagineuse intacte.	Matrice : architecture normale. Cellules : intactes, orientation adéquate.	
Grade 1 : surface intacte.	Matrice : zone superficielle intacte, œdème et/ou fibrillation superficielle (abrasion), condensation matricielle superficielle focale. Cellules : mort cellulaire, prolifération, hypertrophie, réaction de la zone superficielle plus importante qu'une simple fibrillation.	

<p>Grade surface discontinue.</p>	<p>2 : Mêmes critères que précédemment + Discontinuité de la matrice dans la zone superficielle (fibrillation profonde) + Appauvrissement de la matrice par coloration Cationique (Safranine O ou Bleu de Toluidine) supérieur à 1/3 du cartilage + Augmentation focale de la coloration péri-chondrale (zone médiane) + Désorientation des colonnes chondrales Cellules : mort cellulaire, prolifération ou hypertrophie.</p>	 <p>The diagram shows a cross-section of cartilage with labels for 'Grade 2.0' and 'Grade 2.5'. The Grade 2.5 section shows a significant loss of surface matrix and deep fibrillation. To the right is a corresponding histological image showing a transition from a smooth surface to a highly fibrillated and eroded surface, with arrows pointing to the 'Fibrillation'.</p>
<p>Grade fissures verticales.</p>	<p>3 : Mêmes critères que précédemment Fissures verticales matricielles dans la zone médiane, fissures ramifiées + Appauvrissement de la matrice par coloration Cationique dans les 2/3 inférieurs du cartilage (zone profonde) + Néoformations de collagène (microscopie en lumière polarisée, coloration au Rouge de Picro-Sirius) Cellules : mort cellulaire, régénération, hypertrophie.</p>	 <p>The diagram shows a cross-section of cartilage with labels for 'Grade 3.0' and 'Grade 3.5'. The Grade 3.5 section shows deep vertical fissures and a severely eroded surface. To the right is a corresponding histological image showing deep vertical cracks and a severely eroded surface, with a large area of blue-stained matrix.</p>

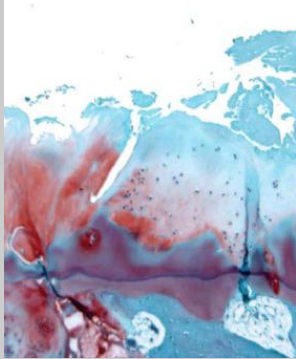
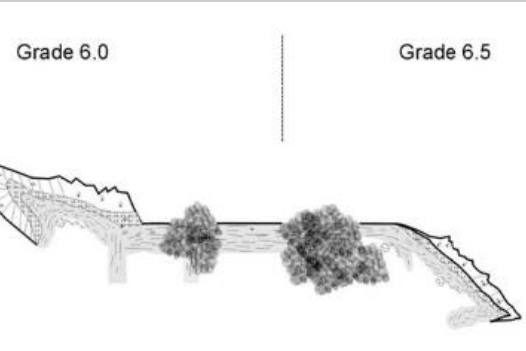
Grade érosion. 4 : Perte de la matrice cartilagineuse : délamination de la couche superficielle, formation de kystes dans la couche moyenne. Excavation, perte de la couche superficielle et de la zone médiane de la matrice.



Grade dénudement. 5 : Surface : os sclérotique ou tissu de régénération y compris du fibrocartilage dans la surface dénudée. Microfractures avec réparation limitée à la surface de l'os.



Grade déformation. 6 : Remodelage osseux (plus important que la formation d'ostéophytes seule) : microfractures avec réparation fibrocartilagineuse et osseuse s'étendant au-dessus de la surface d'origine.



c) Marqueurs moléculaires

Les biomarqueurs moléculaires d'inflammation et de dégénérescence cellulaire peuvent être utiles pour mesurer la progression de la maladie ou les effets d'un traitement. Ce sont des molécules dont les taux dans le sérum, l'urine ou le liquide synovial sont corrélés aux modifications articulaires arthrosiques. L'arthrose correspondant à un processus de dégradation et de renouvellement, les biomarqueurs sont la plupart du temps des composés anaboliques ou cataboliques (produits de dégradation des protéoglycanes ou du collagène par exemple) [7]. Les biomarqueurs prélevés directement dans le liquide synovial sont plus utiles car dans l'urine ou le sérum, les taux de ces composés peuvent être influencés par des maladies métaboliques ou par la croissance. Ils ne sont malheureusement pas toujours accessibles, notamment chez les animaux dont les articulations sont trop petites pour effectuer un prélèvement intra-articulaire. Pour cette raison, les biomarqueurs sont plus développés chez les moyens et grands animaux [57]. Dans un rapport de consensus datant de 2011, l'OARSI et la FDA publient un tableau contenant les biomarqueurs informatifs disponibles et recommandés pour les études sur l'arthrose (Tableau IV) [68].

Tableau IV - Panel recommandé de biomarqueurs disponibles dans le commerce, liés à l'arthrose. D'après Kraus et al, 2011 [68].

BIOMARQUEUR	PROCESSUS	TISSUS D'ORIGINE
CTX-II urinaire	Dégradation du collagène de type II	Cartilage minéralisé ou non, plaque de croissance.
COMP sérique	Dégradation du cartilage	Cartilage en majorité, mais aussi les tendons, ménisques, ostéoblastes, parois artérielles et synovie.
HA sérique	Synovite	Cartilage, ménisques, synovie et ubiquitaire dans l'organisme.
C1,2C sérique et urinaire	Dégradation du collagène de types I et II	Cartilage, os et synovie.
C2C sérique et urinaire	Dégradation du collagène de type II	Cartilage
Coll2-1 et Coll2-1 NO₂ sérique et urinaire	Dégradation du collagène de type II	Cartilage
CPII ou PIICP sérique	Synthèse de collagène de type II	Cartilage
PIIANP	Synthèse de collagène de type II	Cartilage
NTX-1 urinaire et sérique	Résorption osseuse	Renouvellement osseux
CTX-1 urinaire et sérique	Résorption osseuse	Renouvellement osseux
CS846 sérique	Synthèse et renouvellement des agrécanes cartilagineux	Cartilage
MMP-3 sérique	Stromélysine impliquée dans la dégradation du tissu et dans l'inflammation articulaire	Synovie et cartilage

d) Observations macroscopiques post-mortem

Dans la plupart des études employant des modèles animaux, les individus sont sacrifiés après un délai donné et des observations macroscopiques de l'articulation concernée sont réalisées [69]. Une coloration à l'encre de Chine, se fixant au cartilage fissuré, peut être réalisée afin de mieux visualiser les lésions (Figure 13) [70].



Figure 13 - Observation macroscopique de grassetts de lapins après coloration à l'encre de Chine.
Source : Laverty et al, 2010 [70].

La photographie A montre une surface articulaire normale ne retenant pas l'encre de Chine, la B des fissures discrètes (flèche blanche) et la C des fissures un peu plus sévères.

Il existe plusieurs systèmes de notation pour l'évaluation macroscopique des surfaces articulaires, qui diffèrent selon les espèces. Par exemple, le plus fréquemment utilisé dans les modèles de lapins est basé sur la classification d'Outerbridge, méthode de classification du cartilage par coloration à l'encre de Chine (Tableau V) [70].

Tableau V - Système de notation des lésions macroscopiques le plus utilisé chez le lapin. D'après Laverty et al, 2010 [70].

SCORE	OBSERVATIONS
1 - Surface intacte	La surface articulaire est normale et ne retient pas l'encre de Chine
2 - Fibrillation minime	La surface articulaire retient l'encre de Chine sous forme de taches allongées ou de taches gris clair
3 - Fibrillation excessive	Zones d'aspect velouté retenant l'encre sous forme de taches noires intenses
4 - Erosions ou ulcérations a. Erosion de 0 à 2 mm b. Erosion de 2 à 5 mm c. Erosion supérieure à 5 mm	Perte de cartilage exposant l'os sous-jacent

Il existe donc un certain nombre de marqueurs pour étudier la progression de l'arthrose chez un modèle animal. Plusieurs systèmes de gradation et de classification de l'arthrose existent et s'appuient soit sur des marqueurs observables à l'imagerie, sur des marqueurs histologiques, macroscopiques ou encore moléculaires. Il faut cependant garder à l'esprit que tous ces marqueurs ne sont pas toujours strictement corrélés à la sévérité clinique de l'arthrose. Une arthrose de grade élevé selon le système de Kellgren-Lawrence (dont la sévérité des signes radiographiques est importante) peut s'accompagner de signes cliniques discrets. De la même manière, le score de douleur d'un individu peut être très important alors que les modifications structurales observées à l'histologie ou à l'imagerie sont peu importantes. Il faut donc rester prudent quant à l'utilisation de ces marqueurs. D'autres méthodes d'évaluation peuvent être utilisées pour caractériser l'arthrose dans une articulation comme un examen orthopédique ou encore l'échographie articulaire.

PARTIE II - CRITERES DE CLASSIFICATION DES DIFFERENTS MODELES

I. Modèles spontanés, modèles induits

L'arthrose est classée en arthrose primaire (idiopathique) et secondaire. Les modèles animaux d'étude sont classés suivant ces deux catégories, en modèles d'arthrose spontanée et en modèles d'arthrose induite (Figure 14) [57].

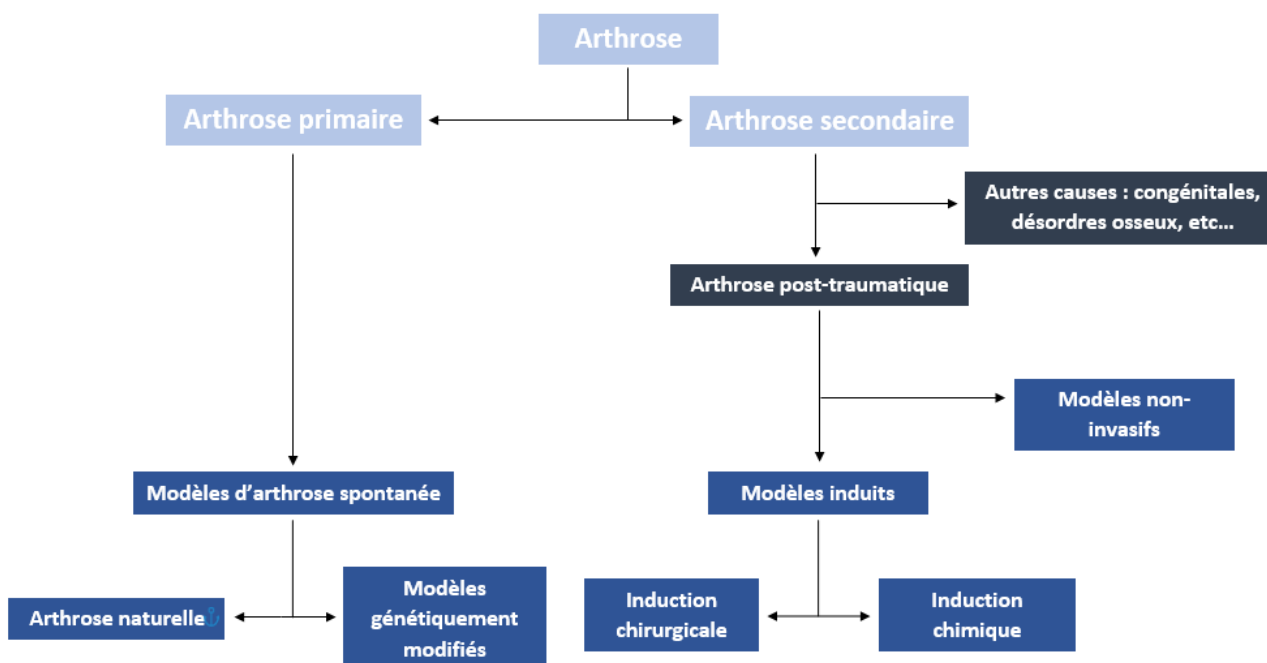


Figure 14 - Classification des modèles d'arthrose en fonction de l'étiologie chez l'équivalent humain étudié. D'après Kuyinu et al, 2016 [57].

A. Modèles d'arthrose spontanée

1. Description

a) Arthrose spontanée naturelle

Les modèles d'arthrose spontanée naturelle sont des modèles sur lesquels aucune intervention n'est réalisée pour déclencher ou accélérer la progression de l'arthrose. L'apparition de la maladie se fait donc spontanément, et cette dernière évolue lentement, ce qui simule la progression naturelle de l'arthrose primaire chez l'Homme. Les animaux chez lesquels l'arthrose naturelle existe sont le lapin, le chien, le mouton, le cheval, mais aussi la souris et le cobaye, modèle d'arthrose naturelle le plus utilisé [57].

b) Modèles avec anomalies génétiques

Les modèles génétiquement modifiés sont des individus transgéniques possédant une mutation les rendant particulièrement sensibles à l'arthrose ou au contraire les protégeant de cette affection. La plupart du temps, il s'agit de souris donc ces modèles ne seront pas présentés en détail dans cette thèse. Ils ont été particulièrement utiles dans la

compréhension des bases moléculaires de l'arthrose et l'identification des contributions génétiques spécifiques à la pathogénèse de l'arthrose [57].

2. Indications des modèles d'arthrose spontanée

Les modèles d'arthrose spontanée sont indiqués pour étudier l'arthrose liée au vieillissement, pour étudier la réparation du cartilage articulaire, le remodelage osseux (dont la formation d'ostéophytes et de kystes osseux) et peuvent être utiles dans les essais pré-cliniques d'interventions thérapeutiques. Ils permettent l'étude pathogénique de l'arthrose dégénérative. Ces modèles permettent la comparaison entre l'arthrose spontanée et induite : par exemple, dans un modèle présentant une arthrose du genou induite chirurgicalement, l'arthrose spontanée peut se développer dans l'articulation controlatérale et ainsi permettre une comparaison directe [57].

3. Avantages

Ces modèles sont capables de reproduire fidèlement la progression de l'arthrose chez l'Homme : en effet, ils imitent les changements lents et d'apparition progressive observés dans l'arthrose humaine. Ils développent des lésions très similaires aux sujets humains [57].

4. Inconvénients

L'inconvénient majeur de ces modèles est la durée de développement de l'affection : en effet, les animaux utilisés doivent être suivis jusqu'à leur maturité squelettique avant que l'on puisse observer l'apparition d'arthrose. Cela ne permet pas la réalisation d'études à court terme et par conséquent, le coût de l'expérimentation augmente car les animaux doivent être entretenus sur une période prolongée [57]. Les résultats des études menées sur ces modèles spontanés sont plus variables que sur des modèles induits ; par conséquent, le nombre d'animaux nécessaires pour établir un plan d'étude puissant est plus important [6]. Enfin, l'arthrose survenant de manière naturelle n'a pas une incidence de 100%, contrairement à certains modèles induits chirurgicalement [62].

B. Modèles d'arthrose induite

1. Description

Les modèles d'arthrose induite miment l'arthrose secondaire observée chez l'homme : il s'agit d'un processus qui survient en présence de causes ou de facteurs de risque spécifiques. La plupart du temps, l'arthrose est secondaire à un traumatisme articulaire. Pour cette raison, les modèles d'arthrose induite les plus fréquents sont des modèles induits par chirurgie : l'articulation est lésée par un procédé chirurgical, cela modifie les contraintes et la répartition des charges appliquées sur l'articulation ce qui la déstabilise. Les autres

modèles d'arthrose induite correspondent aux modèles induits par injection intra-articulaire ou par accélération de la progression de l'arthrose [57].

- a) Arthrose induite par chirurgie invasive
 - i. *Transsection du ligament croisé crânial*

Il s'agit du modèle d'arthrose induite par chirurgie le mieux connu et le plus utilisé dans la recherche aujourd'hui [57]. La rupture du ligament croisé crânial (LCC) provoque une déstabilisation aiguë de l'articulation du grasset conduisant à une arthrose post-traumatique, perpétuée par des réponses inflammatoires secondaires à la présence des résidus de ligament au sein de l'articulation [71]. La section du ligament est réalisée par visualisation directe, incision à l'aveugle ou lors d'une arthroscopie [72]. Elle peut parfois être combinée à d'autres techniques d'induction comme la méniscectomie [7]. Des lésions apparaissent au niveau des condyles fémoraux et des plateaux tibiaux médial et latéral. La particularité de ce modèle est la présence de nombreux ostéophytes de grande taille au niveau des sillons rotuliens, une fibrillation cartilagineuse fréquente, une hypercellularité liée au clonage cellulaire et une matrice relativement intacte [73]. Les lésions d'arthrose dans ce modèle apparaissent plus lentement que dans les modèles de méniscectomie, rendant possible les études pharmaceutiques. Les symptômes, notamment la boiterie, sont également plus sévères car l'instabilité induite dans ce type de modèle est la plus importante [7], [72].

- ii. *Méniscectomie partielle ou totale*

Les ménisques sont des fibro-cartilages en forme de croissant localisés entre le fémur et le tibia. Ils jouent un rôle d'absorption des chocs dans l'articulation du grasset [74]. La méniscectomie partielle provoque une déstabilisation de l'articulation et une augmentation des contraintes appliquées sur les surfaces articulaires (Figure 15) à l'origine d'une dégénérescence du cartilage et de lésions dans la région du ménisque manquant, plus importantes que celles induites par la transsection du ligament croisé crânial [57]. Le cartilage articulaire subit une surcharge et des modifications biochimiques, telles qu'une perte en protéoglycanes dans la matrice [74]. La chirurgie est réalisée sur le ménisque médial ou latéral en fonction de l'espèce. En effet, l'alignement du genou en varus provoque une charge médiale plus importante, tandis que l'alignement en valgus provoque une prépondérance de la charge latérale. De ce fait, l'Homme ou le chien qui sollicitent généralement le côté médial du genou développent une arthrose le plus souvent médiale. Le lapin a la particularité de solliciter davantage le ménisque latéral, donc l'arthrose induite par une méniscectomie ipsilatérale est plus sévère [57]. Les blessures induites par une méniscectomie totale sont similaires mais induisent des modifications arthrosiques beaucoup plus précoces et plus sévères [74].

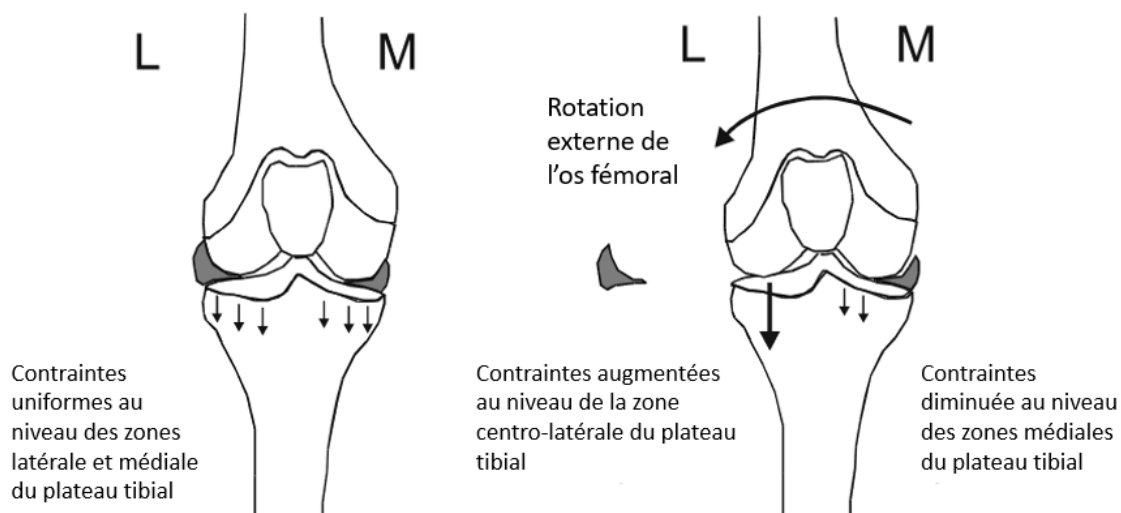


Figure 15 - Modifications de la biomécanique du grasset suite à une méniscectomie latérale. D'après Appleyard et al, 2003 [75].

L : Latéral ; M : Médial.

iii. Déchirure du ménisque médial ou latéral

Ces modèles sont obtenus par la transection des ligaments collatéraux médiaux, respectivement latéraux, du genou, ce qui permet l'exposition du ménisque puis son incision. L'abord se fait par arthrotomie complète, mini-arthrotomie ou arthroscopie [76]. Cela provoque une dégénérescence du cartilage caractérisée par une perte de chondrocytes et de protéoglycanes, une fibrillation et la formation d'ostéophytes [57], [73]. D'un point de vue biomécanique, cela provoque des altérations de la transmission des charges articulaires et de la stabilité articulaire, équivalentes à celles induites par une méniscectomie. La progression de l'arthrose est très rapide : de l'ordre de trois à six semaines chez le rat [73]. C'est une méthode d'induction chirurgicale surtout utilisée chez les petites espèces : rat, souris et cobaye [57].

iv. Rainure articulaire

Chez l'Homme, un défaut localisé de cartilage articulaire conduit au développement d'arthrose ou à une régénération selon le site touché, la taille de la lésion et l'âge de l'individu. Chez le chien par exemple, un défaut chondral de 1,5mm de diamètre et 0,5mm de profondeur dans les deux condyles fémoraux est suivi du développement de modifications arthrosiques trois semaines plus tard. En revanche, un défaut de petite taille sera suivi d'une cicatrisation spontanée du cartilage. Ce modèle est peu inflammatoire, peu douloureux et induit une arthrose plus proche de l'arthrose humaine que le modèle de transection du ligament croisé crânial [72].

v. Ovariectomie

Afin d'explorer le déficit en œstrogènes en tant que facteur de risque d'arthrose, un modèle animal par ovariectomie a été développé. Chez la femme, la ménopause provoque une ostéoporose conduisant à l'apparition d'arthrose, ce qui suggère que les œstrogènes auraient une fonction de protection contre cette affection [57]. Chez le rat, des lésions arthrosiques discrètes apparaissent neuf semaines post-intervention au niveau du grasset. Ce sont des modèles utilisés pour étudier la pathogénie de l'arthrose et comprendre l'arthrose post-ménopause chez la femme, mais ils ne sont pas recommandés pour des études thérapeutiques en raison de l'absence de connaissance de la physiopathologie [72].

D'autres techniques existent pour déstabiliser l'articulation ; la patellectomie, l'ostéotomie de varus ou de valgus, les myectomies...

b) Arthrose induite de manière non-invasive

Ces modèles correspondent à des modèles d'arthrose induite par impact transarticulaire. Ils permettent de limiter l'inflammation induite par un éventuel processus septique survenant lors d'une chirurgie invasive, qui pourrait fausser les résultats. Un impact est créé au niveau de l'articulation concernée à l'aide d'une machine, sans solution de continuité de la peau (Figure 16). Cela engendre le développement de modifications arthrosiques comparables à celles engendrées par d'autres méthodes d'induction. Chez l'Homme, l'arthrose post-traumatique survient généralement après un traumatisme articulaire externe donc à l'aide de ce type de modèle, la biomécanique de la blessure humaine peut être reproduite [57].

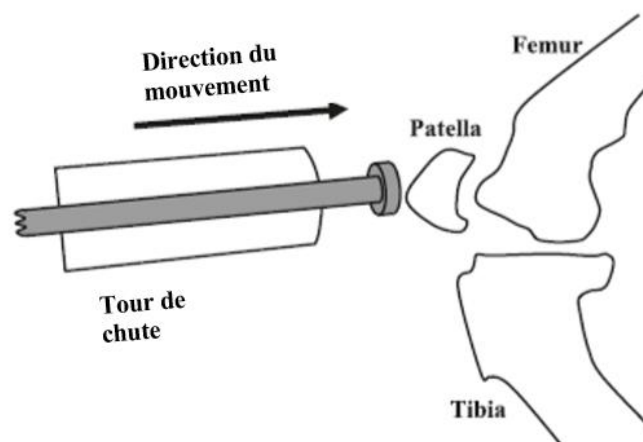


Figure 16 - Modèle d'impact transarticulaire chez le Beagle. D'après Kuyinu et al, 2016 [57]. Une charge est lâchée sur l'articulation du grasset, maintenue immobile.

c) Arthrose induite par injection intra-articulaire

Un composé toxique ou inflammatoire est injecté dans l'articulation du grasset : il s'agit la plupart du temps de papaïne, monoiodoacétate de sodium, quinolone ou collagénase [57].

i. Monoiodoacétate de sodium

Il s'agit du composé le plus couramment utilisé pour l'induction chimique de l'arthrose. Son injection dans l'articulation provoque la mort des chondrocytes par inhibition du cycle de Krebs (voie cellulaire de la glycolyse), donc la dégradation du cartilage articulaire et la formation d'ostéophytes de grande taille [73]. Les modifications histologiques et morphologiques résultant de cette induction sont proches de celles observées dans l'arthrose humaine [72]. Dans les un à trois jours après injection, une inflammation et une douleur durant sept jours apparaissent, puis à partir du dixième jour post-injection, des douleurs musculosquelettiques chroniques sont objectivables [57]. La molécule provoque une sensibilisation des nerfs afférents primaires à l'origine d'une douleur spontanée et d'une hyperalgésie. Différents degrés de dégénérescence peuvent être atteints en fonction du protocole utilisé (concentration, fréquence...) [72].

ii. Papaïne

La papaïne est une enzyme protéolytique assez rarement utilisée aujourd'hui, mais employée autre fois pour dégrader les protéoglycanes présents dans le cartilage articulaire et libérer de la chondroïtine sulfate, inflammatoire, provenant de la matrice [57]. En fonction de la dose administrée, l'injection de papaïne permet d'étudier différents stades de la progression du processus arthrosique [72].

iii. Collagénases

L'injection de collagénases dans l'articulation provoque une dégradation du collagène de type I présent dans le cartilage mais aussi dans les tendons et les ligaments, ce qui aboutit à une instabilité du grasset et donc à la formation d'arthrose [57]. Chez les souris, les lésions apparaissent trois semaines après l'injection et la sclérose sous-chondrale apparaît six semaines post-injection [72].

iv. Quinolones

Les quinolones sont des molécules antibiotiques dont l'administration par voie orale chez les enfants provoque des défauts de croissance dus à une action sur les cartilages de croissance. L'injection par voie systémique de ces molécules pendant la phase de croissance provoque un tendinopathie et une déplétion des protéoglycanes de la matrice et des chondrocytes, donc une dégradation du cartilage et l'apparition d'arthrose [57].

d) Accélération de la progression de l'arthrose

Des méthodes d'accélération de la progression de l'arthrose peuvent être utilisées pour réduire la durée, et donc le coût, des études sur les modèles d'arthrose induite. En revanche, l'ajout d'un facteur permettant d'accélérer la pathologie introduit une autre variable dans le processus pathogénique modélisé. Parmi ces méthodes, on peut citer l'exercice de haute intensité, l'immobilisation de l'articulation ou encore l'obésité [57].

i. Exercice de haute intensité

Dans un contexte de déstabilisation articulaire préalablement provoquée par une méthode d'induction chirurgicale ou non, l'ajout d'un exercice forcé à haute intensité est corrélé à l'accélération de la progression de l'arthrose [57].

ii. Immobilisation

L'immobilisation du grasset pendant un certain temps permet de mimer l'arthrose au moins superficiellement en privant le cartilage de sa nutrition [62]. Cela engendre des changements dégénératifs du cartilage notamment des modifications atrophiques dont de la nécrose, une perte des protéoglycanes de la matrice, une fibrillation et un amincissement [77]. Cette méthode est peu utilisée car les modifications observées sont en partie des modifications que l'on ne retrouve pas dans un cartilage arthrosique [62].

iii. Obésité

L'obésité fait partie des facteurs de risque de l'arthrose ; via une surcharge sur les articulations porteuses et des mécanismes humoraux, elle permet d'accélérer la progression de l'arthrose chez les modèles animaux [57].

2. Indications des modèles d'arthrose induite

Les modèles d'arthrose induite chirurgicalement sont utilisés pour étudier les effets d'un traitement sur la progression de l'affection, pour étudier la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique et les lésions et stades de l'arthrose. Les modèles d'arthrose induite chimiquement sont utilisés pour étudier les effets d'un traitement sur l'inflammation, la douleur ou la structure du cartilage [57].

3. Avantages

Le principal avantage de ces modèles est la rapidité de l'induction, qui permet des études en un temps plus restreint, mais ce sont également des modèles produisant des résultats hautement reproductibles [57]. Ils présentent des lésions d'arthrose généralement sévères. Ils sont la plupart du temps moins coûteux car bien que la chirurgie ou tout autre

intervention d'induction puisse engendrer des coûts, la durée d'étude restreinte limite les frais engagés [72]. L'induction chimique est plus simple et moins invasive que l'induction chirurgicale [57].

4. Inconvénients

Ces modèles imitent moins bien les changements naturels dégénératifs de l'arthrose étant donné la rapidité d'apparition et de progression de la maladie : on ne peut pas les utiliser pour étudier la pathogénie de l'arthrose dégénérative [72]. De plus, ils ne permettent pas de reproduire les interactions complexes entre la génétique, les facteurs environnementaux et iatrogènes spécifiques à la maladie [78]. Les premiers stades de développement de l'arthrose passent parfois inaperçus et ne peuvent par conséquent pas être suivis ni étudiés lorsque l'évolution de l'affection est trop rapide [57]. Les modèles d'arthrose induite chimiquement quant à eux n'offrent aucune corrélation avec tout type d'arthrose humaine [72].

II. Autres critères de classification

On distingue les petits, moyens et grands animaux (Figure 17). Nous ne parlerons ici que des moyens et grands animaux donc seront volontairement exclus le rat, la souris et le cobaye. Nous excluons également les primates non-humains dont la proximité avec l'Homme engendre des problèmes éthiques, qui présentent un coût de soins important et une durée d'étude de l'ordre de plusieurs années [57].

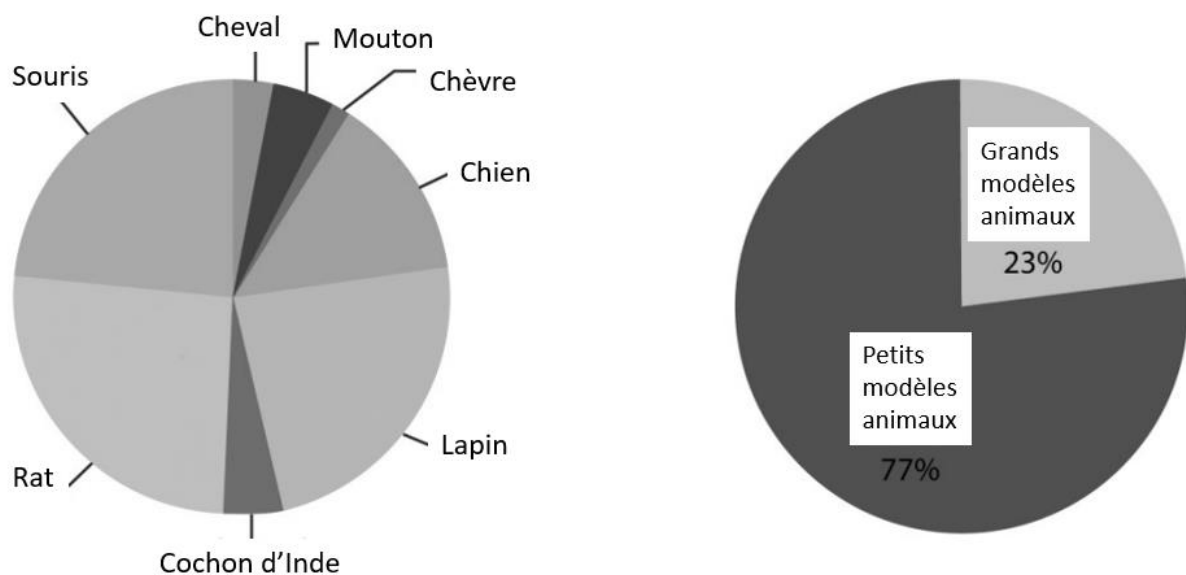


Figure 17 - Utilisation relative des espèces utilisées pour les modèles d'arthrose et utilisation relative des petites espèces par rapport aux grandes espèces. D'après Mc Coy et al, 2015 [6].

A. Taille de l'espèce et taille de l'articulation

Les petites espèces étant plus simples à manipuler, moins coûteuses et plus disponibles, les études préliminaires sont généralement réalisées sur ces dernières. Les résultats sont ensuite vérifiés à l'aide de modèles de plus grande taille, généralement plus proches de l'Homme en terme d'anatomie, de physiopathogénie, de structure du cartilage, etc... [7] Chez les petites espèces, qui sont la plupart du temps des proies, la douleur est moins objectivable que chez les grands modèles. Sur les grands animaux, les tests sont plus facilement réalisables et leur durée de vie est plus longue ce qui permet de ralentir la progression de la maladie. Cependant, l'utilisation de grandes espèces génère des considérations éthiques plus importantes [61].

La taille de l'articulation arthrosique étudiée, le plus souvent le grasset, est corrélée à la taille de l'animal. Une articulation de petite taille rend compliqués les prélèvements de liquide synovial, et les échantillons de tissus prélevés seront de petite taille, donc moins facilement exploitables [61].

B. Articulation concernée

L'articulation la plus utilisée pour étudier l'arthrose est l'articulation fémoro-patellaire (le genou) [57]. Chez le cheval, les articulations métacarpo-phalangiennes et carpaux médiales sont également très utilisées, dans les modèles d'arthrose spontanée comme induite [79].

C. Utilisation de l'articulation et mécanique articulaire

Dans cette partie, nous nous intéresserons surtout à l'articulation du grasset (genou chez l'Homme), la plus utilisée pour modéliser l'arthrose. Des différences existent tout d'abord à propos des mouvements permis par l'articulation ; seule l'articulation de l'Homme autorise une extension complète, aucun quadrupède n'atteint un angle plat (0°). Le lapin, après l'Homme, est l'espèce dont le grasset permet l'extension significativement la plus importante. En ce qui concerne la flexion, l'angle de flexion du chien et du lapin est plus élevé que chez l'Homme et que chez les autres espèces. Il existe des différences dans l'anatomie de l'articulation, concernant notamment la longueur et la largeur des ligaments croisés, leur site d'insertion sur le tibia, la taille et les sites d'insertions des ménisques... influençant les charges et les forces de cisaillement s'appliquant sur les structures intra-articulaires [80]. Comme énoncé précédemment, la distribution des forces au sein du genou diffère selon l'alignement osseux du membre postérieur. Chez l'Homme comme chez le chien, le cheval... etc, les forces s'appliquent majoritairement au niveau du compartiment médial du genou, tandis que chez le lapin lors du saut, les forces les plus importantes

s'appliquent au niveau du compartiment médial [81]. Il existe des variations de congruence et de laxité relative de l'articulation, d'angle d'appui, de pente tibiale et de poussée tibiale. La biomécanique articulaire et la répartition des charges au sein de l'articulation influence la distribution des sites de développement de l'arthrose [67].

D. Structure et épaisseur du cartilage

La structure et l'épaisseur du cartilage varient selon l'espèce animale considérée, et ce sont des critères pris en compte dans le choix du modèle d'étude. Le choix du cartilage le plus proche possible de celui de l'Homme, dans sa composition comme dans son épaisseur, permet de mener des études plus représentatives. Les principales caractéristiques du cartilage articulaire des différentes espèces utilisées pour l'étude de l'arthrose sont répertoriées dans le tableau ci-dessous [6].

Tableau VI - Caractéristiques du cartilage articulaire du grasset dans les principales espèces de modèles animaux et chez l'Homme. D'après Mc Coy et al, 2015 [6].

ESPECE	EPAISSEUR MOYENNE DU CARTILAGE	TAILLE CRITIQUE DE DEFAUT DE CARTILAGE	ANATOMIE DU CARTILAGE
Lapin	0,2-0,7mm	3mm (4-5mm recommandé)	Densité de chondrocytes dans le cartilage supérieure à celle des autres espèces. Epaisseur et cellularité des zones de transition et radiale des chondrocytes très variables même au sein d'une seule articulation.
Chien	0,6-1,3mm	4mm (> 5mm recommandé)	La zone de transition se divise en une zone externe (plus fine) et une zone interne. La taille des cellules et leur concentration est plus importante dans la zone externe.
Mouton	0,4-0,5mm	6-7mm	Anatomie similaire à celle de la chèvre sauf pour l'épaisseur du cartilage non calcifié.
Chèvre	0,7-1,5mm	6-7mm	Anatomie similaire à celle du mouton sauf pour l'épaisseur du cartilage non calcifié.
Cheval	1,5-2,0mm	9mm	Structure cellulaire, composition biochimique et propriétés biomécaniques les plus proches du cartilage humain. Couche calcifiée facilement identifiable, d'environ 200µm d'épaisseur.
Homme	2,2-2,5mm		Couche de cartilage calcifiée < 10 % de l'épaisseur de la couche de cartilage non calcifiée. Zones distinctes de chondrocytes : superficielle, transitionnelle, radiale et profonde. Les zones superficielle et profonde de chondrocytes sont plus fines que les zones de transition et radiale.

E. Durée de progression de l'arthrose

Les petites espèces animales ont une durée de vie plus courte que la plupart des grandes espèces ; par conséquent, la maturité squelettique est atteinte à un plus jeune âge (Tableau VII) et le développement des lésions arthrosiques est plus rapide [61].

Tableau VII - Age à la maturité squelettique chez différentes espèces animales. D'après Chu et al, 2010 [82].

ESPECE	Lapin	Chien	Porc	Chèvre	Cheval
Age à la maturité squelettique	16-39 semaines	12-24 mois	42-52 semaines	36-48 mois	60-72 mois

F. Métabolisme intrinsèque à l'espèce

Cette variable est importante dans le cas d'étude de nouveaux traitements. Ces derniers ne vont pas être métabolisés de la même manière selon les espèces et par conséquent, la translation à l'Homme n'est pas toujours optimale. La durée de demi-vie est variable et dépend du métabolisme et de la clairance d'un individu. Une molécule peut donc être utile chez une espèce et pas une autre si par exemple le métabolite actif n'est pas formé (en raison d'un déficit enzymatique), elle peut également avoir une durée d'action variable. Une des distinctions les plus importantes est la physiologie digestive ; certains modèles animaux sont monogastriques (comme l'Homme), d'autres polygastriques. Les modèles servant à tester l'efficacité de nouvelles molécules, notamment des médicaments administrés par voie orale, doivent posséder une physiologie gastrointestinale similaire à celle de l'Homme [61].

PARTIE III : REVUE DE TOUS LES MODELES ; AVANTAGES, INCONVENIENTS ET INDICATIONS

I. Modèles canins

A. Caractéristiques

1. Considérations générales

Le modèle canin se rapproche le plus d'un modèle de référence pour l'arthrose. L'arthrose spontanée est fréquente chez le chien : la majorité des études porte sur le grasset mais l'arthrose spontanée existe dans la hanche et le coude, généralement secondaire à une dysplasie. Il existe chez le chien des modèles d'arthrose induite mais pas de modèle génétiquement modifié. Le Beagle est la race la plus utilisée, suivie du Greyhound et du Labrador [67]. La physiologie gastro-intestinale du chien se rapproche de celle de l'Homme ce qui permet une bonne représentativité des études sur les thérapies entérales [83].

2. Caractéristiques de l'articulation du chien

L'articulation du grasset du chien est très similaire au genou humain : elle possède un compartiment femoro-tibial médial, latéral et fémoro-patellaire comme chez l'Homme. La forme et la fonction des structures intra-articulaires (ménisques, ligaments méniscaux, ligaments croisés, coussinet adipeux...) sont similaires à celles de l'Homme (Figure 18). Les principales différences avec l'articulation fémoro-patellaire humaine sont la présence d'os sésamoïdes dans le gastrocnémien et le poplité, et la traversée du grasset par un long tendon extenseur digital. De plus, la largeur du grasset est d'environ 3,5 à 5cm pour un chien de taille moyenne à grande, et plus importante pour l'Homme : 7 à 10cm [67].

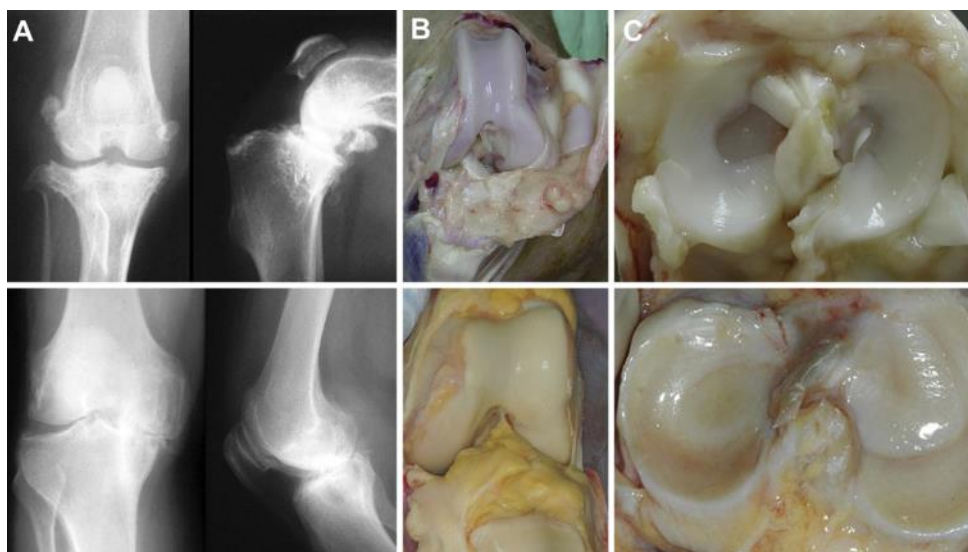


Figure 18 - Comparaison entre le grasset canin (rangée du haut) et le genou humain (rangée du bas) à la radiographie (A) et par observation macroscopique (B et C). Source : Cook et al, 2010 [67]. Les radiographies montrent des articulations arthrosiques tandis que les photographies montrent des articulations fémoro-patellaires normales (B) et des plateaux tibiaux normaux (C).

La biochimie et l'histologie du cartilage articulaire et des autres structures (os sous-chondral, synovie, capsule articulaire, ménisques) sont relativement bien conservées entre le chien et l'Homme [67].

3. Avantages

Les avantages de l'utilisation du chien en tant que modèle d'étude de l'arthrose sont nombreux. Sa taille moyenne permet la réalisation de nombreuses analyses notamment l'arthroscopie, l'IRM, le prélèvement de liquide synovial ; le prélèvement de tissus en quantité suffisante pour des analyses ex-vivo est possible [83]. Chez le chien, l'analyse des altérations de la démarche liées à la douleur ou à l'impotence fonctionnelle est possible à l'aide de plaques de forces [71]. De plus, il s'agit d'une espèce bien connue et très étudiée dont le génome est séquencé ; il existe donc une multitude de données et de mesures validées permettant des comparaisons entre les études [83]. Les similarités anatomiques et biomécaniques avec l'Homme sont très satisfaisantes, et leur gestion post-opératoire est aisée : ils tolèrent bien les attelles et les régimes d'exercice particuliers. Enfin, ce sont des espèces proches de l'Homme qui expriment relativement bien la douleur ; il est donc aisé pour un observateur d'évaluer la douleur de l'animal [71].

4. Inconvénients

L'inconvénient principal de ce modèle est le coût : l'entretien de chiens au quotidien est dispendieux en termes d'argent mais aussi de temps (sorties quotidiennes). L'expérimentation canine engendre de nombreuses considérations éthiques car c'est une espèce ayant un lien particulier avec l'Homme et son utilisation pour la recherche est moins bien acceptée par le grand public que l'utilisation d'espèces plus petites [83]. La maturité squelettique est atteinte plus tard que chez des petites espèces et la progression de la maladie est plus lente, donc potentiellement plus variable [6].

B. Revue des différents modèles canins

1. Modèles canins d'arthrose spontanée

a) Modèles d'arthrose spontanée primaire

Les chiens de compagnie sont atteints d'arthrose spontanée et partagent le même environnement et les mêmes comorbidités que l'Homme, ce qui permet d'étudier et comprendre les facteurs environnementaux d'arthrose. La présence d'arthrose est fréquente chez le chien mais son apparition est très lente, beaucoup plus que chez de petites espèces dont la durée de vie est plus courte. Ils sont cependant très représentatifs de la maladie humaine donc peuvent être utilisés dans des essais thérapeutiques pré-cliniques ou dans la compréhension des mécanismes pathogéniques [84], [85].

b) Modèles d'arthrose spontanée secondaire à la dysplasie de la hanche

La dysplasie de la hanche est une affection fréquente chez le chien, qui progresse vers des modifications arthrosiques de l'articulation coxo-fémorale si elle n'est pas prise en charge, beaucoup plus rapidement chez le chien que chez l'Homme. En effet, les lésions du cartilage apparaissent en un à deux ans [86]. Il existe des similitudes notables dans le phénotype et la progression de l'arthrose secondaire dans les hanches dysplasiques du chien et de l'Homme (Figure 19). Ce modèle est surtout utilisé pour comprendre le développement pathogénique de la dysplasie de la hanche chez l'Homme, et pour évaluer l'efficacité de solutions thérapeutiques contre l'arthrose secondaire à la dysplasie [2].

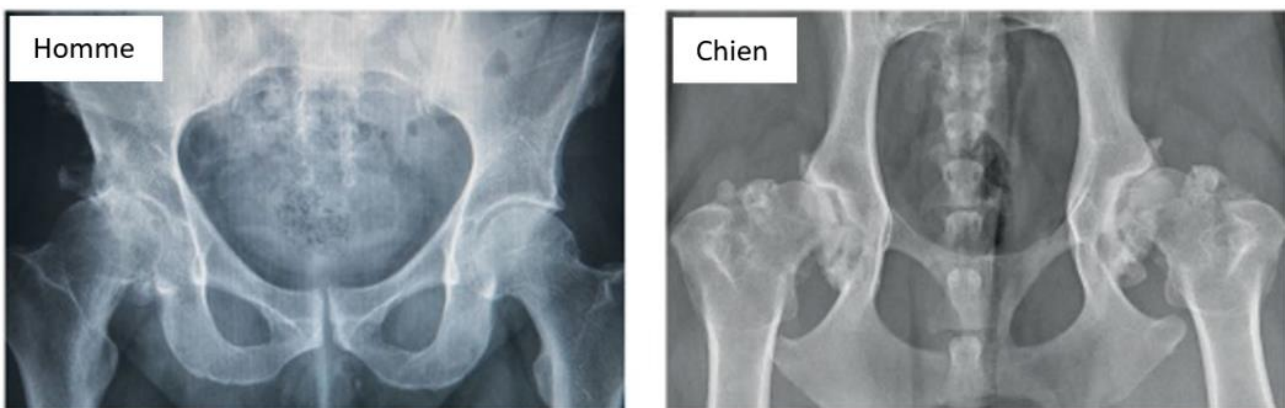


Figure 19 - Arthrose secondaire à une dysplasie des hanches chez l'Homme et chez le chien. Source : Meeson et al, 2019 [2].

c) Modèles d'arthrose secondaire à une rupture spontanée du ligament croisé crânial

La rupture spontanée du ligament croisé crânial est fréquente chez le chien, avec une prévalence qui peut atteindre 20 % dans certaines races. Il existe des prédispositions raciales : West Highland White Terrier, Retriever, Staffordshire Bull Terrier, chiens d'arrêt... La rupture du ligament est généralement suivie d'une rupture du ligament croisé crânial dans le grasset controlatéral au cours de l'année. Contrairement à l'Homme chez qui la rupture survient lors d'un effort physique intense voire lors d'un traumatisme, la rupture du ligament croisé crânial survient chez le chien au cours d'une activité physique de faible intensité comme la marche. La survenue spontanée de cette rupture est suivie de l'apparition de lésions dégénératives dans le cartilage et de la formation d'ostéophytes, ce qui en fait un modèle d'arthrose naturelle (Figure 20). Il permet d'étudier la progression de l'arthrose et de mieux comprendre l'arthrose post-traumatique de l'Homme, notamment à la suite de la rupture du ligament croisé antérieur humain [2].

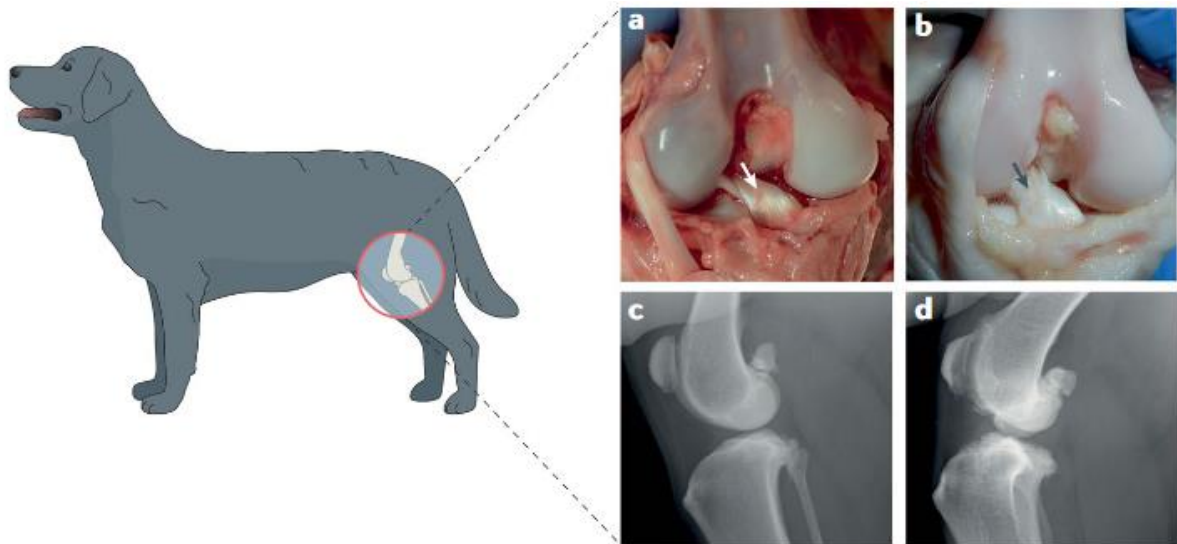


Figure 20 - Rupture du LCC et arthrose du grasset chez le chien. Source : Meeson et al, 2019 [2].

a : Grasset de chien post-mortem avec un LCC sain (flèche) ; b : grasset de chien post-mortem avec un LCC spontanément dégénéré partiellement rompu (flèche) ; c : radiographie du grasset d'un chien sain ; d : radiographie d'un chien présentant une rupture du LCC et des modifications arthrosiques.

d) Immobilisation

Le grasset d'un des membres postérieurs de chiens est immobilisé en flexion à 90° pendant quatre semaines, ce qui conduit à une modification des propriétés structurales et biomécaniques du cartilage articulaire similaires à celles retrouvées dans l'arthrose. Ces modifications sont en partie réversibles lors de la remobilisation de l'articulation. Ces observations concernent l'articulation immobilisée mais aussi l'articulation controlatérale. Ce type de modèle est utilisé seul pour étudier la pathogénie de l'arthrose ou en combinaison avec les méthodes d'induction chirurgicale pour accélérer la progression de la maladie [87].

2. Modèles canins induits chirurgicalement

a) Transection du ligament croisé crânial

Le premier modèle canin induit chirurgicalement est le modèle de Pond et Nuki, datant de 1973. Ces derniers partent du constat que la rupture du LCC est souvent suivie du développement d'arthrose dans le grasset en l'absence de correction chirurgicale, à cause de l'instabilité engendrée. Ils rompent alors le LCC d'une dizaine de chiens puis les euthanasient, une à 26 semaines plus tard. Les observations radiographiques ante-mortem et macroscopiques post-mortem suggèrent qu'il s'agit d'un bon modèle pour simuler l'arthrose clinique chez l'Homme [88]. Ce modèle est à présent très largement utilisé dans la recherche. Les modifications arthrosiques sont généralement significatives entre 10 et 15

semaines après l'intervention chirurgicale [89]. L'instabilité permanente dans ce modèle contrecarre les effets bénéfiques des traitements sur le cartilage. Il est indiqué pour étudier l'efficacité des traitements anti-inflammatoires et pour la compréhension de la pathogénèse de l'arthrose précoce [71].

b) Ménisectomie médiale

Le ménisque médial est réséqué au niveau d'un des deux grassets, afin de modifier la répartition des charges articulaires et engendrer l'apparition d'arthrose. Des modifications arthrosiques sont observées 12 semaines plus tard au niveau des cartilages fémoral et tibial [90]. La rupture du LCC s'accompagne fréquemment de lésions méniscales : pour prévenir l'apparition d'une boiterie liée à une lésion méniscale, la transection du LCC dans certains modèles canins est associée à une ménisectomie médiale [71].

c) Déchirure du ménisque médial

Elle est réalisée chez le chien au niveau de la jonction entre la corne caudale du ménisque et le ligament ménisco-tibial caudal, ou au milieu du corps méniscal (Figure 21). La déchirure méniscale chez le chien engendre systématiquement l'apparition d'arthrose 12 semaines après l'intervention chirurgicale (Figure 22), sur le plateau tibial médial et le condyle fémoral médial (zones surchargées après l'intervention chirurgicale). Des lésions moins importantes du cartilage sont également observées dans le compartiment latéral. La cicatrisation du site de section méniscale est minime, et même lorsque la déchirure est comblée par un tissu de réparation fibro-vasculaire, la fonction mécanique n'est pas restaurée [76].

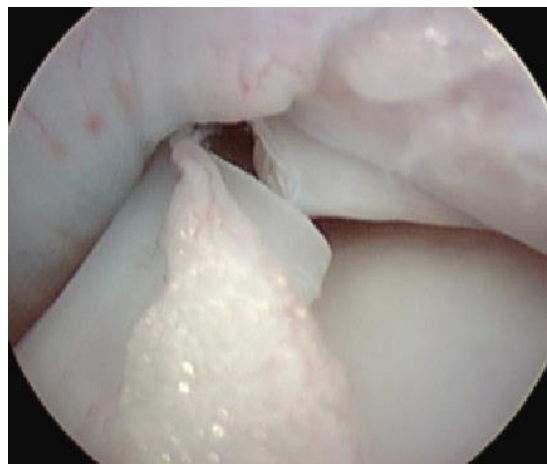


Figure 21 - Libération du ménisque médian par arthroscopie chez un chien. Source : Luther et al, 2006 [76].

Transection radiale complète du ménisque médial dans la corne caudale près de sa jonction avec le ligament ménisco-tibial caudal.



Figure 22 - Radiographies en vue crânio-caudale et médio-latérale d'un grasset 12 semaines après libération méniscale (A et B) et d'un grasset sain témoin (C et D). Source : Luther et al, 2006 [76].

d) Ostéotomie pelvienne

Une ostéotomie pelvienne est réalisée au niveau de l'ilium et de l'ischium pour diminuer la couverture acétabulaire de la tête fémorale. Cela induit une légère subluxation de l'articulation coxo-fémorale et altère la biomécanique de l'articulation de la hanche. Des modifications dégénératives du cartilage apparaissent un mois après l'intervention chirurgicale, et sont représentatives de l'arthrose secondaire à une dysplasie de la hanche chez le chien [91].

e) Ostéotomie tibiale de valgus

Une ostéotomie tibiale unilatérale en valgus est réalisée pour permettre un désalignement de l'articulation du genou et une modification de la charge (Figure 23). Des lésions d'arthrose apparaissent au niveau du plateau tibial et de la rotule du grasset du membre opéré, et de manière moins marquée dans le grasset controlatéral. Des changements dégénératifs sont également observés au niveau du condyle fémoral médial mais seulement au niveau du grasset opéré. En modifiant l'angulation produite, le taux de progression des lésions peut être régulé. Ces modèles offrent une possibilité de réversion par une ostéotomie correctrice. L'absence d'intervention intra-articulaire permet d'éviter les effets délétères de la chirurgie ou l'apparition d'une lésion intra-articulaire. Ces modèles sont utilisés pour la compréhension de la pathogénie de l'arthrose [92].

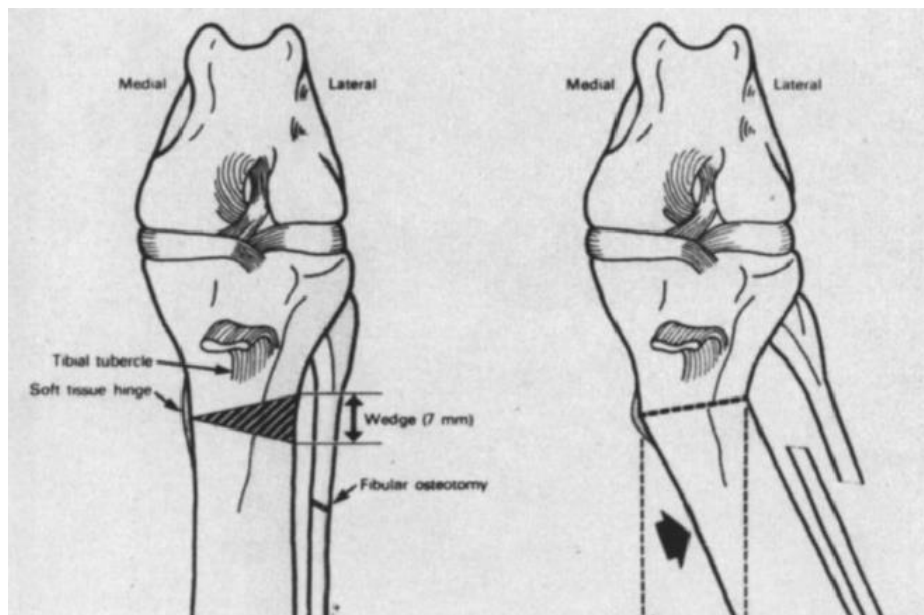


Figure 23 - Ostéotomie tibiale en valgus. Source : Johnson et al, 1988 [92].

Le schéma de gauche montre la section d'os enlevée (hachurée), un triangle dont la face correspondant à la partie latérale de l'os est de 7mm de long. Le schéma de droite montre la déformation après retrait du fragment osseux.

f) Impact transarticulaire

Une charge est appliquée sur l'articulation fémoro-patellaire pour produire un dommage sous-chondral isolé (contusion, fracture sous-chondrale...) sans lésion du cartilage, au niveau du condyle fémoral (Figure 24). Cela permet d'étudier le rôle des lésions sous-chondrales dans la pathogénèse de l'arthrose, le métabolisme du cartilage et la biomécanique articulaire. L'impact est permis par la chute d'un poids de 2,1Kg sur la patella du chien anesthésié, dont le grasset est fermement maintenu. La position de l'animal permet une transmission des forces via la rotule sur la partie latérale de la trochlée fémorale [93].



Figure 24 - Placement du Beagle dans le modèle d'impact transarticulaire. Source : Lahm et al, 2005 [93].

Un examen IRM est réalisé quatre heures après l'intervention pour contrôler l'intégrité du cartilage et visualiser les lésions de l'os sous-chondral. Plusieurs mois après l'impact transarticulaire, des changements arthrosiques sont observés dans l'articulation [93].

g) Rainure articulaire

Une arthrotomie est réalisée et le cartilage des condyles fémoraux latéraux et médiaux est rainuré sur 0,5mm de profondeur au niveau des zones porteuses, sans endommager l'os sous-chondral. En post-opératoire, le membre postérieur sain est fixé au tronc afin d'assurer une charge suffisante sur le membre ayant subi l'intervention. Des modifications dégénératives apparaissent progressivement et sont observées 10 à 12 semaines après l'intervention, associées à une synovite mineure. Cela permet d'évaluer les effets des médicaments directement sur le cartilage sans être entravés par le possible effet anti-inflammatoire des traitements. Ce modèle est plus sensible au traitement car il n'y a pas de déclencheur permanent de dommages articulaires. Il est indiqué pour tester des médicaments modificateurs de structure et modificateurs de maladie [71].

3. Modèles canins d'arthrose induite chimiquement

Parmi ces modèles, on peut citer l'arthrose induite par injection intra-articulaire de monoiodoacétate, de papaïne, et le traitement oral par des quinolones [67]. L'administration de quinolones par voie orale, par exemple de la difloxacin à 300mg par kilogramme de poids corporel une fois par jour chez des chiots Beagle de trois à quatre mois, engendre l'apparition de lésions arthrosiques deux jours après le début du traitement. Ces dernières sont préférentiellement localisées au niveau des têtes fémorales et humérales et du tibia [94].

Tableau VIII - Tableau récapitulatif des différents modèles publiés chez le chien et leurs indications principales.

TYPE DE MODELE	MODELES EXISTANT	INDICATIONS
Modèles d'arthrose spontanée	Arthrose spontanée primaire	Etudes de facteurs de risque de l'arthrose Etudes de la pathogénèse de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Dysplasie de la hanche	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Rupture du LCC	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique
Modèles induits chirurgicalement	Transsection du LCC	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose précoce Etudes des biomarqueurs de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Transsection du LCC + Ménisectomie médiale	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose
	Déchirure du ménisque médial	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose
	Ménisectomie médiale	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Ostéotomie tibiale de valgus	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose
	Ostéotomie pelvienne	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose secondaire à la dysplasie de la hanche
	Rainure articulaire	Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Impact transarticulaire	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique Etudes des modifications arthrosiques précoces dans le cartilage après un traumatisme
	Immobilisation	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose Accélération de la progression de l'arthrose
Modèles induits chimiquement	Monoiodoacétate de sodium Papaine Calcium Quinolones par voie orale	Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose

II. Modèles équins

A. Caractéristiques

1. Considérations générales

Le cheval est le plus grand modèle animal disponible pour la recherche sur l'arthrose. L'arthrose naturelle existe chez les chevaux ; elle peut apparaître assez tôt chez les athlètes ou plus tard chez des chevaux âgés. L'articulation métacarpo-phalangienne est la plus sensible à l'arthrose spontanée, suivie des articulations du carpe. L'articulation la plus utilisée pour la recherche dans cette espèce est l'articulation moyenne du carpe [79].

2. Caractéristiques de l'articulation du cheval

Le cartilage équin est le plus proche du cartilage humain en termes de composition et de propriétés biomécaniques. Le cartilage fémoro-tibial possède une épaisseur proche du genou humain, de 2 à 3mm, tandis que le cartilage de l'articulation métacarpo-phalangienne a une épaisseur de seulement 1mm [79]. En raison de la masse importante des équidés, la charge appliquée sur le cartilage articulaire est plus importante que chez l'Homme [82].

3. Avantages

Le principal avantage du modèle équin est la taille importante de l'articulation, permettant la réalisation aisée d'arthroscopies mais aussi le prélèvement de liquide synovial et de tissus pour l'analyse histologique [62]. La réalisation de thérapies intra-articulaires est facilitée et l'IRM est également faisable en routine [83]. De plus, la proximité anatomique entre les articulations équines et humaines est un véritable avantage pour la recherche translationnelle et les études pré-cliniques. Ces modèles sont adaptés à des programmes de rééducation spécifiques : ils peuvent réaliser des exercices de vitesse et durée variables, ou encore travailler sur des tapis roulants [82]. Pour finir, de nombreuses publications existent ce qui permet d'obtenir un grand nombre de données et mesures validées, et le génome du cheval est disponible [62].

4. Inconvénients

Le principal inconvénient du cheval est son coût ; il s'agit d'une espèce difficile à manipuler et coûteuse à acquérir et entretenir. L'assistance vétérinaire pour les interventions chirurgicales et les soins post-opératoires est également coûteuse. La détention d'équidés nécessite une structure bien équipée et spécialisée. De plus, étant donné la taille de ce modèle, la quantité de médicaments à administrer par voie systémique peut être très importante [62]. Pour finir, il est très compliqué chez le cheval de limiter la mise en charge d'une articulation car l'immobilisation articulaire peut provoquer des problèmes de santé potentiellement graves [83].

B. Revue des différents modèles existant chez le cheval

1. Modèles équins d'arthrose spontanée

L'arthrose spontanée est fréquente chez le cheval et l'utilisation de modèles d'arthrose spontanée peut permettre l'étude des modifications précoces, d'évaluer les caractéristiques macroscopiques, radiographiques et histologiques de l'arthrose et de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques. Comme nous l'avons vu précédemment, c'est au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne que l'arthrose spontanée est la plus fréquente : cette articulation développe souvent des lésions du cartilage associées à des fragments d'ostéochondrite disséquante [95]. Les modèles équins d'arthrose spontanée correspondent la plupart du temps à des chevaux matures euthanasiés pour diverses raisons autres que la recherche (diminution des performances sportives, maladies respiratoires...), et présentent des lésions dégénératives au niveau des articulations métacarpo-phalangienne, médiale du carpe et fémoro-patellaire [96].

2. Modèles équins induits par chirurgie

a) Fragment ostéochondral associé à l'exercice

Il s'agit du modèle équin le plus fréquemment utilisé. Sous contrôle arthroscopique, un fragment de 8mm est créé sur la face dorsale distale de l'os radial du carpe et les débris sont laissés à l'intérieur de la cavité articulaire. Le 14^{ème} jour après la création du fragment, un exercice sur tapis roulant à haute vitesse est mis en place et se poursuit cinq jours par semaine jusqu'au 70^{ème} jour. Cela induit une arthrose progressive sans boiterie grave. La taille du fragment, sa localisation et la synovite qui s'ensuit miment l'arthrose équine naturelle car les cas d'ostéochondrite disséquante survenant dans cette articulation sont suivis de l'apparition d'arthrose. Ce modèle n'implique pas d'instabilité articulaire et est utilisé pour l'étude de nouveaux traitements contre l'arthrose [95]. Lorsque la thérapie étudiée est intra-articulaire, les injections intra-articulaires sont initiées au quatorzième jour [97], [98].

b) Transsection du ligament métacarpo-phalangien

Il s'agit d'un modèle induit par transsection des ligaments sésamoïdaux collatéraux de l'articulation métacarpo-phalangienne. Cette desmotomie provoque une instabilité articulaire à l'origine du développement d'arthrose et permettant l'étude de la pathogénèse de l'arthrose chez l'Homme [99].

c) Impact du condyle fémoral médial

Ce modèle est obtenu par la création d'un impact contusif au niveau du condyle fémoral médial ; l'impacteur est introduit dans l'articulation après arthrotomie et 4 blessures adjacentes les unes aux autres sont créées. Cela provoque l'apparition progressive de lésions du cartilage similaires à celles décrites dans l'arthrose naturelle, et cela permet de comprendre le rôle des blessures mécaniques dans l'initiation et la progression de ce processus. L'avantage de ce modèle est la faible quantité de cartilage détérioré par l'impact donc un stress induit localement minime [100].

d) Immobilisation du membre postérieur

Ce modèle est obtenu en immobilisant un des deux membres postérieurs dans un plâtre en fibre de verre s'étendant depuis la partie proximale du métacarpe et entourant le sabot, pendant plusieurs semaines [101]. Cette immobilisation provoque des modifications dégénératives du cartilage articulaire fémoro-tibial et métacarpien et permet l'étude de la pathogénèse de l'arthrose. Les lésions induites sont partiellement réversibles lors de la remobilisation de l'articulation [102].

3. Modèles équinés induits chimiquement

a) Filipine

L'induction est réalisée grâce à l'injection de 400 µg de filipine (un antibiotique) solubilisés dans 1 mL de diméthylsulfoxyde à l'intérieur des articulations intercarpiennes de poneys. Douze injections hebdomadaires consécutives sont réalisées et quatre semaines après la dernière injection, le cartilage articulaire présente une fibrillation superficielle associée à une nécrose des chondrocytes et des ostéophytes. Ces changements sont comparables aux modifications dégénératives précoces présentes dans l'arthrose naturelle [103].

b) Monoiodoacétate de sodium

Des injections de monoiodoacétate de sodium sont réalisées dans l'articulation moyenne du carpe, à la dose de 0,12 mg par kilogramme de poids corporel. Cela provoque l'apparition de changements dégénératifs modérés dans le cartilage articulaire et permet l'évaluation des effets de médicaments contre l'arthrose [104].

c) Autres molécules

L'injection de 0,02 µg par kilogramme de poids corporel de lipopolysaccharides (LPS) d'*Escherichia coli* dans l'articulation carpienne moyenne de poneys induit une synovite, provoquant par la suite des modifications arthrosiques [105]. Des modèles de synovite sont également induits par l'injection intra-articulaire d'interleukine-1β [106], de particules d'alcool polyvinylique [107], d'amphotéricine B [108] ou encore de carraghénanes [109].

Tableau IX - Tableau récapitulatif des différents modèles publiés chez le cheval et leurs principales indications.

TYPE DE MODELE	MODELES EXISTANT	INDICATIONS
Modèles d'arthrose spontanée	Arthrose spontanée	Etudes de l'étiopathogénie de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
Modèles induits chirurgicalement	Fragment ostéochondral + exercice	Etudes pré-cliniques de nouvelles thérapies intra-articulaires contre l'arthrose Etudes de la régénération du cartilage
	Transsection du ligament métacarpo-phalangien	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose
	Impact transarticulaire	Etudes de la pathogénèse et des facteurs déclenchants de l'arthrose post-traumatique Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose post-traumatique
	Immobilisation du membre postérieur	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose
Modèles induits chimiquement	Monoiodoacétate de sodium Filipine Amphotéricine B LPS d' <i>E.coli</i> Interleukine-1 Carraghénanes Particules d'alcool polyvinylique	Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose

III. Modèles de lapins

A. Caractéristiques

1. Considérations générales

Les lapins les plus utilisés pour la création de modèles d'arthrose sont les lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Il s'agit d'une espèce dans laquelle l'arthrose naturelle existe. Ce sont des proies donc la douleur est difficile à évaluer car ils masquent leur souffrance. De plus, la physiologie digestive du lapin diffère de celle de l'Homme car il s'agit d'un herbivore strict [110]. Les modèles d'arthrose chez les lapins sont généralement utilisés dans les premiers stades de l'évaluation d'un traitement, avant confirmation par des modèles animaux de plus grande taille et plus proches de l'Homme en termes d'anatomie articulaire [82].

2. Caractéristiques de l'articulation du lapin

Le grasset du lapin est assez similaire à celui de l'Homme mais des différences existent. Pour commencer, la rotule est proportionnellement plus petite que chez l'Homme [83]. Le cartilage articulaire est dix fois plus fin que chez l'Homme mais sa densité cellulaire est dix fois supérieure. Le ménisque est plus cellulaire et cicatrise plus vite que chez l'Homme [61]. Jusqu'à leurs huit mois, les lapins peuvent avoir des physes ouvertes au niveau des cartilages de croissance du fémur distal et du tibia proximal ; cela explique que leur capacité de régénération du cartilage soit supérieure à celle des autres espèces [83]. La démarche du lapin et les conditions de charge articulaire sont très différentes de celles de l'Homme ; le genou est maintenu dans un degré de flexion plus important et le sillon de la trochlée est une surface portante partielle [82]. Contrairement à l'Homme et aux autres espèces animales, le lapin sollicite davantage le compartiment latéral de l'articulation du grasset [57].

3. Avantages

Les lapins sont des petites espèces simples à obtenir, à manipuler et à élever [62], [83]. Les coûts liés à leur acquisition et leur détention sont faibles. L'arthrose naturelle est fréquente dans cette espèce et sa progression est plus rapide que dans les modèles animaux de plus grande taille [61].

4. Inconvénients

Les inconvénients de ce modèle sont liés d'une part à la différence de biomécanique articulaire entre le grasset du lapin et le genou humain, mais aussi aux caractéristiques histologiques distinctes de leur cartilage. La capacité de régénération du cartilage chez le lapin est un problème car l'Homme ne possède pas cette faculté. Il est par conséquent difficile d'évaluer le potentiel de transfert des effets d'un traitement entre ces deux espèces [61]. De plus, la gestion post-opératoire des lapins est compliquée et il n'est pas possible de leur imposer un régime d'exercice particulier [83]. La petite taille de cette espèce rend difficile la réalisation d'IRM (nécessité de faire des micro-IRM) et limite la quantité de tissus disponibles pour les études histologiques et biochimiques [6]. Pour finir, on ne dispose pas du génome complet du lapin [61].

B. Revue des différents modèles existant chez le lapin

1. Modèles d'arthrose spontanée

L'arthrose naturelle est très fréquente chez le lapin domestique : sa prévalence peut atteindre 70 % au niveau du genou et de la hanche chez les animaux âgés de plus de neuf

ans, mais elle peut aussi être observée au niveau du condyle fémoral latéral chez les jeunes en développement. Sa progression est plus rapide chez les animaux âgés ou obèses. L'arthrose spontanée chez le lapin imite de nombreuses caractéristiques de la maladie humaine, ce qui en fait un bon modèle d'étude de la pathogénèse de l'arthrose et de l'efficacité de nouveaux traitements [78].

2. Modèles de lapins induits par chirurgie

- a) Transection des ligaments croisés, du ligament collatéral médial et ménissectomie médiale

Il s'agit d'un des premiers modèles d'arthrose induite chirurgicalement chez le lapin. Il consiste en une transection des deux ligaments croisés et du ligament collatéral médial associée à une ménissectomie médiale dans le genou droit de lapins. Les premiers changements dégénératifs sont observés 15 jours après l'intervention chirurgicale ; leur progression est lente dans ce modèle et ils sont de même type que les modifications observées dans la maladie humaine [111].

- b) Transection du ligament croisé crânial

Des érosions du cartilage et des fissures apparaissent quatre semaines après l'intervention au niveau des condyles fémoraux et du plateau tibial, et des érosions profondes sont présentes dans 40 % des condyles fémoraux à huit semaines (Figure 25) [112]. Les modifications sont progressives mais la progression est plus rapide que dans les modèles induits par ménissectomie. Il s'agit du modèle d'instabilité chirurgicale le plus à même de reproduire toute la gamme des lésions cartilagineuses, osseuses et synoviales associées à l'arthrose. C'est donc un des modèles les plus intéressants pour évaluer les effets des traitements modificateurs de structure contre l'arthrose [70].

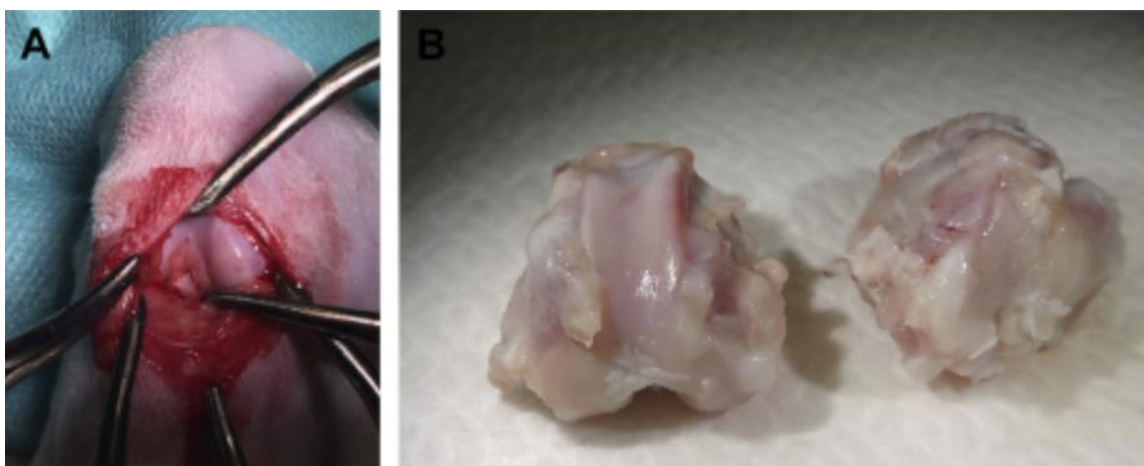


Figure 25 - Ligament croisé crânial après arthrotomie et avant sa transection (A) et lésions macroscopiques 12 semaines après induction par rupture du ligament croisé crânial (B). Source : Serra et al, 2019 [5].

c) Transsection du ligament croisé caudal

De la même manière que pour le ligament croisé crânial, le ligament croisé caudal est rompu chirurgicalement. Des lésions de dégradation cartilagineuse apparaissent quatre semaines après l'intervention puis s'aggravent progressivement. Cela permet d'étudier les biomarqueurs de l'arthrose et d'évaluer l'efficacité de traitements contre cette maladie [113].

d) Méniscectomie partielle ou totale

La méniscectomie médiale partielle engendre chez le lapin des lésions discrètes à modérées et ce modèle permet l'étude de l'efficacité de différents composés, notamment des chondroprotecteurs. La méniscectomie latérale partielle quant à elle provoque des lésions dégénératives focales modérément sévères concernant la moitié du plateau tibial latéral et du condyle fémoral. Le modèle est obtenu après transsection du ligament collatéral latéral afin d'atteindre l'espace intra-articulaire et le ménisque, puis 4 à 5 mm du ménisque latéral sont retirés. Les lésions à six semaines post-chirurgie sont constantes, reproductibles et prévisibles. Leur apparition est rapide donc les traitements étudiés sont initiés avant l'intervention chirurgicale pour obtenir des taux plasmatiques stables [114].

e) Patellectomie

La rotule de lapins est retirée chirurgicalement, ce qui provoque trois semaines plus tard une dégénérescence mineure à majeure du cartilage articulaire [77]. Ces modifications sont dues à l'altération de la biomécanique du genou, notamment liée à l'altération de la mécanique du quadriceps. Les lésions induites (synovite, ostéophytose, fibrillation, kystes...) diffèrent de celles observées dans l'arthrose humaine donc il faut rester vigilant quant à la transposabilité des résultats d'études à l'Homme [115].

f) Application d'une charge sur le grasset

Une charge est appliquée sur le genou, à 50 ms d'intervalle en 60 cycles par minute pendant 40 min, cinq jours par semaine pendant une, trois ou six semaines (Figure 27). Ces forces miment la locomotion humaine ce qui permet d'étudier la réponse du cartilage aux contraintes mécaniques et les relier à l'étiologie de l'arthrose de l'Homme. Au bout de trois semaines de charges répétées, des modifications de l'os sous-chondral sont observées et le cartilage commence à fibriller. Il s'agit d'une méthode d'induction non invasive donc les lésions cartilagineuses sont uniquement dues aux facteurs mécaniques et non pas à une éventuelle inflammation liée à l'intervention chirurgicale [116].

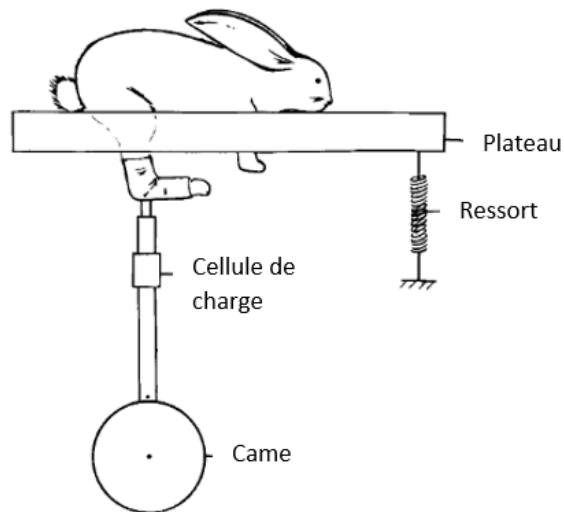


Figure 26 - Mise en place du lapin et du dispositif. Source : Radin et al, 1984 [116].

Un moteur électrique fait tourner une came reliée à une attelle courte placée sur la patte du lapin. Ce dernier est soutenu par un plateau contrebalancé par un ressort. Une cellule de charge permet la surveillance continue des charges appliquées.

g) Impact transarticulaire

Il s'agit d'un modèle d'arthrose post-traumatique, obtenu grâce à plusieurs méthodes. Dans certains modèles, l'impact est obtenu grâce à la chute d'une masse sur le genou du lapin maintenu en hyperflexion (Figure 26). Dans d'autres, il s'agit d'un impact par un abord postérieur du genou à l'aide d'un pendule. Des lésions dégénératives du cartilage apparaissent de manière très progressive plusieurs semaines après l'impact. Ce modèle permet l'étude de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique et de la relation entre l'os sous-chondral et la matrice cartilagineuse dans le développement de l'arthrose [117]–[119].

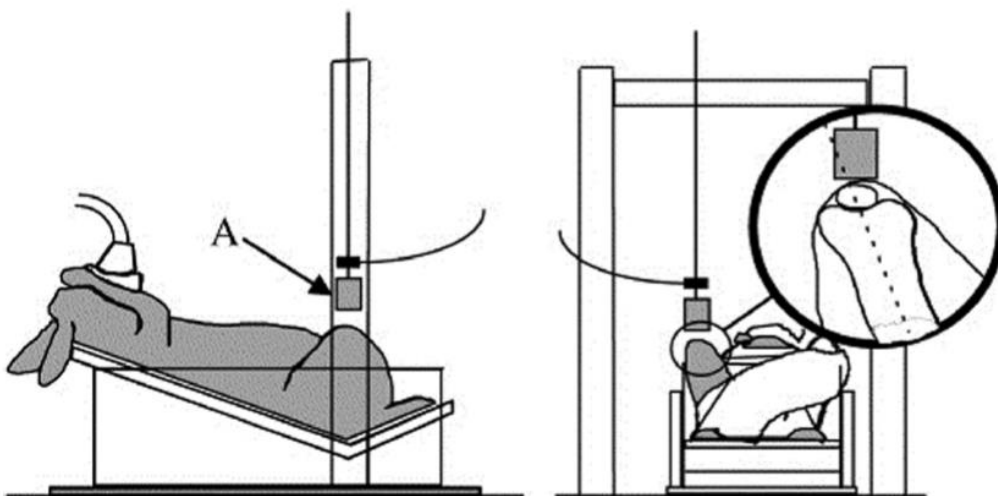


Figure 27 - Modèle d'impact transarticulaire chez le lapin. Source : Kuyinu et al, 2016 [57].
L'impact est créé en laissant tomber une masse sur l'articulation fémoro-patellaire.

h) Immobilisation du grasset

Selon les modèles, l'immobilisation du grasset se fait en flexion, en extension complète ou encore en extension associée à une force appliquée à l'aide d'une pince sur l'articulation. Des lésions dégénératives apparaissent au niveau des zones de contact entre le tibia et le fémur, plus rapidement lors d'immobilisation associée à une force extrinsèque [77]. Les lésions apparaissent en quelques jours seulement et en 12 semaines, l'intégralité de la zone de contact est perdue. Ces modèles permettent de reproduire les changements observés dans des cas sévères et de stade avancé d'arthrose humaine [120]. Ils peuvent être utilisés pour étudier les effets de l'immobilisation d'un membre dans un plâtre suite à une blessure orthopédique chez l'Homme, mais aussi pour étudier la pathogénèse et les traitements de cette maladie [77].

3. Modèles induits chimiquement

Des injections quotidiennes de papaïne dans le grasset de lapins sont réalisées jusqu'à six jours et provoquent une dégénérescence sévère du cartilage articulaire à partir de deux semaines. Cette dégradation est irréversible et grave chez les animaux âgés, partiellement réversible chez les jeunes lapins [121]. L'induction peut également se faire par injection intra-articulaire de monoiodoacétate de sodium [122], de collagénases [123], d'antigènes [124] ou de particules de cartilage allogène [125]. Ces modèles permettent d'étudier la pathogénie de l'arthrose et d'étudier l'efficacité de nouveaux traitements. Ils permettent des études à court terme et induisent une arthrose reproductible [70], [122]–[125].

Tableau X - Tableau récapitulatif des différents modèles publiés chez le lapin et leurs principales indications.

TYPE DE MODELE	MODELES EXISTANTS	INDICATIONS
Modèles d'arthrose spontanée	Arthrose spontanée	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
Modèles induits par chirurgie	Transection du ligament croisé crânial	Etudes pré-cliniques et évaluation des effets modificateurs structurels d'un traitement
	Transection du ligament croisé crânial + Méniscectomie	Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Transection du ligament croisé caudal	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Transection des ligaments croisés + ligament collatéral médial + méniscectomie médiale	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Méniscectomie	Etudes pré-cliniques de composés chondroprotecteurs
	Patellectomie	Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Impact transarticulaire	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique
	Application d'une charge au grasset	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose
Modèles induits chimiquement	Immobilisation du grasset	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose
	Monoiodoacétate de sodium	Etudes de l'étiologie et la pathogénie de l'arthrose
	Papaïne et chymopapaïne	Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Collagénase	
	Trypsine	
	Chondroïtinase ABC	
	Antigènes	
	Carraghénanes	
	Quinolones	
	Interleukines-1 β	
	Vitamine A	
	Fragments de fibronectine	
	Particules de cartilage allogène	

IV. Modèles caprins et ovins

A. Généralités

1. Considérations générales

L'arthrose spontanée est rarement décrite chez ces espèces donc il n'existe pas de modèles caprins ou ovins d'arthrose naturelle [83].

2. Caractéristiques de l'articulation

L'anatomie, la taille et la biomécanique articulaire du grasset sont très proches du genou humain. Cependant, il existe chez la chèvre et le mouton un long tendon extenseur digital qui traverse l'articulation, associé à une rainure sur la face antérieure du plateau tibial. Chez le mouton, le tendon du muscle poplité traverse également le grasset, plus profondément que le ligament collatéral latéral. Le plateau tibial de ces deux ruminants est plus horizontal que dans les autres espèces et la trochlée fémorale est plus profonde et mieux définie que chez l'Homme. Le ménisque médial chez ces espèces est plus petit que le ménisque latéral [126]. Chez la chèvre, la proportion de cartilage par rapport à l'os sous-chondral ainsi que la structure de l'os sous-chondral sont plus proches des articulations de l'Homme que les autres espèces [82]. De plus, l'épaisseur du cartilage est plus importante que chez le mouton donc plus proche de celle du cartilage humain [62].

3. Avantages

Les avantages de ces modèles sont la taille de l'articulation, permettant la réalisation d'arthroscopies, le prélèvement de liquide synovial et de tissus en quantité suffisante [62]. De plus, la taille du grasset est très similaire à celle du genou humain et les capacités de régénération du cartilage sont limitées [82]. Ce sont des animaux assez facilement manipulables car ils présentent rarement de l'agressivité. L'IRM est réalisable dans ces espèces [83].

4. Inconvénients

Il s'agit de modèles coûteux ; la détention des caprins notamment nécessite des installations adéquates, ce qui n'est pas forcément le cas des ovins que l'on peut héberger en pâturage à moindre coût [62]. Ce sont des animaux ruminants et polygastriques, ce qui rend compliquée l'évaluation de traitements par voie orale [83]. Les capacités de régénération du cartilage varient selon l'âge et diffèrent à court et long terme, ce qui nécessite un suivi des animaux sur une longue période [61]. Les programmes de rééducation spécifiques et les exercices contrôlés sont difficiles à mettre en œuvre dans ces espèces. Pour finir, on ne dispose pas de leur génome complet et l'arthrose naturelle n'est pas communément décrite chez ces animaux [61], [62].

B. Revue des différents modèles caprins

1. Modèles caprins induits par chirurgie

a) Ménisectomie médiale unilatérale

La ménisectomie médiale provoque l'apparition d'arthrose huit semaines après l'intervention chirurgicale. Ce modèle permet d'étudier la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique et d'évaluer l'efficacité des thérapies cellulaires pour la régénération du cartilage lors de processus arthrosiques [127].

b) Transsection du ligament croisé crânial

Contrairement au chien ou à l'Homme, la transsection du LCC chez la chèvre ne provoque qu'une dégénérescence mineure du cartilage [126]. Cette intervention induit des lésions mineures rapides et reproductibles en quatre semaines. Il s'agit d'un modèle pouvant être utilisé pour étudier la pathogénèse précoce de l'arthrose et les mécanismes de réparation du cartilage [128].

D'autres interventions provoquent une altération de la stabilité articulaire, notamment l'association d'une ménisectomie médiale avec une transsection du LCC, mais aussi la transsection du ménisque et du ligament collatéral médial associée à une scarification du cartilage [126], [129].

2. Modèles caprins induits chimiquement

L'injection intra-articulaire de papaïne ou d'interleukines 1 β permet de reproduire les stades précoces de l'arthrose humaine, en dégradant le cartilage en seulement 24h. Cela crée un modèle permettant d'étudier les mécanismes moléculaires de l'arthrose, la pathogénèse des stades précoces de l'arthrose et d'étudier des méthodes de détection précoce des modifications arthrosiques. L'induction d'arthrose par injection intra-articulaire est cependant peu utilisée chez les caprins [130].

Tableau XI - Tableau récapitulatif des différents modèles caprins publiés et leurs principales indications.

TYPE DE MODELES	MODELES EXISTANT	INDICATIONS
Modèles induits par chirurgie	Ménisectomie médiale unilatérale	Etudes pré-cliniques de thérapies cellulaires pour la régénération du cartilage
	Ménisectomie médiale + transsection du ligament croisé crânial	Etudes pré-cliniques de thérapies cellulaires pour la régénération du cartilage

	<p>Transsection du ménisque et du ligament collatéral médial + scarification du cartilage</p> <p>Transsection du ligament croisé crânial</p>	<p>Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique</p> <p>Etudes de la pathogénèse précoce de l'arthrose et évaluation de l'efficacité de thérapies cellulaires pour la régénération du cartilage</p>
Modèles induits chimiquement	<p>Papaïne</p> <p>Interleukine 1β</p>	<p>Etudes de la pathogénèse de l'arthrose précoce</p> <p>Etudes des mécanismes moléculaires de l'arthrose</p> <p>Etudes de méthodes de détection précoce de l'arthrose</p>

C. Revue des différents modèles ovins

1. Déchirure méniscale radiale unilatérale

Après une arthrotomie, une déchirure est créée au niveau du ménisque médial et non suturée. Cela provoque des lésions sévères d'arthrose au niveau fémoro-patellaire et au niveau du plateau tibial médial, dues à l'instabilité engendrée. Ce modèle permet la compréhension de la pathogénie de l'arthrose post-traumatique. Il est assez peu utilisé dans les études sur l'arthrose en pratique, plutôt retrouvé dans les études sur la réparation méniscale [131].

2. Ménisectomie médiale unilatérale

Dans tous les modèles de ménisectomie, les modifications morphologiques et histologiques du cartilage articulaire sont les mêmes que dans les stades précoces d'arthrose humaine [132]–[134]. La ménisectomie médiale provoque des modifications arthrosiques rapides au niveau du cartilage dans le compartiment médial, plus progressives et linéaires dans le compartiment latéral [134]. Dans certains cas, un exercice est imposé à la suite de la ménisectomie ce qui permet d'aggraver les lésions induites [132]. Il s'agit d'un modèle d'arthrose précoce, permettant d'étudier la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique et d'évaluer l'efficacité de nouvelles modalités de traitement [132]–[134].

3. Ménisectomie latérale unilatérale

Cette intervention provoque des modifications arthrosiques plus progressives que la ménisectomie médiale, en environ trois mois. A la suite d'une ménisectomie latérale chez le mouton, le tendon poplité tombe dans l'articulation et subit des modifications méniscoïdes et biochimiques, et peut protéger partiellement le cartilage du plateau tibial postérieur. Ce modèle permet l'étude de la pathogénèse de l'arthrose et l'évaluation de l'efficacité de traitements [126].

4. Ménissectomie latérale bilatérale

Elle provoque l'apparition d'arthrose dans le compartiment latéral du grasset [75]. Ces modèles permettent d'étudier l'évolution des lésions arthrosiques dans les stades précoces de l'arthrose, de comprendre la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique et étudier les médiateurs et les événements moléculaires participant à cette maladie. L'avantage d'un modèle de ménissectomie bilatérale par rapport à une intervention unilatérale est la prévention du report de poids sur le membre controlatéral, qui déchargerait le genou ayant subi une ménissectomie [135].

5. Ovariectomie

La diminution du taux d'œstrogènes liée à une ovariectomie chez des brebis âgées provoque des modifications du cartilage fémoro-tibial d'évolution assez lente, six mois après la chirurgie [136]. Ce modèle permet d'étudier la pathogénie et les thérapies contre l'arthrose postménopause chez la femme, notamment aux stades précoces [136], [137].

6. Autres interventions chirurgicales

Moins fréquemment, d'autres interventions sont utilisées chez le mouton pour induire de l'arthrose : la transection du LCC [138], la transection du LCC associée à celle du ligament collatéral médial [139], [140], provoquant des lésions plus sévères qu'une section ligamentaire isolée, ou encore la transection du LCC associée à une ménissectomie [138]. Ces modèles servent principalement à la compréhension de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique [138]–[140].

Tableau XII - Tableau récapitulatif des différents modèles ovins publiés et leurs principales indications.

TYPE DE MODELES	MODELES EXISTANT	INDICATIONS
Modèles induits par chirurgie	Ménissectomie médiale unilatérale	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Ménissectomie latérale unilatérale	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
	Ménissectomie latérale bilatérale	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique
	Ménissectomie médiale + transection du LCC	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique

Transsection du LCC + transsection du ligament collatéral médial	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique
Transsection du LCC	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique
Déchirure méniscale radiale unilatérale	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique
Ovariectomie	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose postménopause Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose postménopause

V. Modèles porcins

A. Généralités

1. Considérations générales

L'arthrose spontanée existe chez le porc mais malgré cela, ce sont des modèles assez peu utilisés dans la recherche sur l'arthrose. Les mini-porcs sont plus utilisés car ils sont plus simples à manipuler que les porcs de taille normale ; leur poids à l'âge adulte est comparable à celui d'un homme adulte. Il s'agit d'animaux utilisés dans les recherches sur la transplantation d'organes, donc qui peuvent être utiles pour étudier l'efficacité des greffes de tissu dans les processus de réparation du cartilage [82]. La physiologie gastro-intestinale et le système immunitaire du porc sont très similaires à ceux de l'Homme, ce qui est intéressant pour évaluer l'efficacité de solutions thérapeutiques contre l'arthrose [6].

2. Caractéristiques de l'articulation

La taille de l'articulation et l'épaisseur du cartilage imitent assez fidèlement le genou humain ; l'orientation des fibres de collagène dans le cartilage porcin est similaire à celle du cartilage de l'Homme [141]. Le LCC du porc est significativement plus long que chez l'Homme et son site d'insertion tibiale est divisé par l'attache du ménisque latéral [80].

3. Avantages

La taille de l'articulation du grasset permet la réalisation d'arthroscopies, le prélèvement de tissus et de liquide synovial, et la réalisation de thérapies intra-articulaires [61]. Les porcs sont relativement accessibles car on en trouve beaucoup en abattoir. Le génome du porc est disponible et proche de celui de l'Homme, et les capacités de réparation du cartilage dans cette espèce sont limitées [6], [82].

4. Inconvénients

Ce sont des animaux d'assez grande taille qui sont parfois agressifs donc qui peuvent s'avérer difficiles à manipuler. Les porcs ne sont pas adaptés aux protocoles d'exercices contrôlés ou de mise en charge des articulations. Enfin, ce sont des modèles généralement coûteux [82].

B. Revue des différents modèles porcins

1. Modèles d'arthrose spontanée

Les porcs d'élevage peuvent être utilisés pour étudier l'arthrose spontanée liée à l'âge chez l'Homme ; des lésions apparaissent dans l'articulation fémoro-tibiale à partir de 60 semaines et leur gravité augmente jusqu'à leurs quatre ans. Le développement de l'arthrose à un jeune âge est un avantage par rapport au chien ou au cheval chez qui l'évolution de la maladie est beaucoup plus longue, ce qui rend la réalisation d'études plus compliquée. Ces modèles porcins constituent également une source de tissus pour les modèles d'arthrose in-vitro et ex-vivo [142].

2. Modèles induits par chirurgie

a) Rupture du ligament croisé crânial

Les lésions arthrosiques apparaissent à partir de quatre semaines post-intervention. Ces modèles sont utilisés pour étudier la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique et étudier l'efficacité de thérapies cellulaires dans le traitement contre l'arthrose [69], [141].

b) Ménisectomie médiale

Les modèles induits par ménisectomie médiale bilatérale sont utilisés pour étudier l'efficacité de thérapies cellulaires contre l'arthrose [143].

c) Défaut ostéochondral

L'arthrose est induite par la création d'un défaut ostéochondral dans la fosse trochléaire du grasset de porcs miniatures. Cela permet d'étudier l'efficacité de thérapies cellulaires dans la régénération du cartilage lors de processus arthrosiques [144].

3. Modèles induits chimiquement

L'injection d'interleukine 1 β dans le grasset de porcs permet de mimer rapidement les stades précoces de l'arthrose humaine. Ce modèle permet d'étudier les méthodes diagnostiques pour la détection de l'arthrose précoce ainsi que l'efficacité de nouveaux traitements [145].

Tableau XIII - Tableau récapitulatif des différents modèles porcins publiés et leurs principales indications.

TYPE DE MODELES	MODELES EXISTANTS	INDICATIONS
Modèles d'arthrose spontanée	Arthrose spontanée	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose liée à l'âge Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose
Modèles induits par chirurgie	Transsection du ligament croisé crânial	Etudes de la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique Etudes pré-cliniques de thérapies cellulaires
	Ménisectomie médiale	Etudes pré-cliniques de thérapies cellulaires
	Défaut ostéochondral	Etudes pré-cliniques de thérapies cellulaires
Modèles induits chimiquement	Interleukine 1 β	Etudes pré-cliniques de traitements contre l'arthrose Etudes de méthodes de détection précoce de l'arthrose

VI. Modèles félins

A. Généralités

1. Considérations générales

L'arthrose naturelle existe chez le chat mais les modèles d'arthrose spontanée ne sont pas décrits dans cette espèce. C'est une espèce dans laquelle la prévalence de l'arthrose radiographique est élevée mais dont les signes cliniques (notamment une baisse de la mobilité) sont rares. C'est un modèle très utilisé dans les études sur la douleur arthrosique [146].

2. Avantages

La taille de l'articulation est suffisante pour permettre le prélèvement de tissus et de liquide synovial, et pour permettre la réalisation de traitements intra-articulaires. De plus, le génome complet du chat est disponible [62].

3. Inconvénients

Le principal inconvénient de ce modèle est qu'il s'agit d'une espèce difficile à manipuler, très peu docile et qui peut s'avérer agressive. L'utilisation de chats dans la recherche est également controversée pour des raisons éthiques. Enfin, il existe une importante variabilité génétique entre les individus de cette espèce [62]. Les avantages et inconvénients de chaque espèce sont répertoriés en annexe (Annexe II).

B. Revue des différents modèles de chat

Il n'existe actuellement qu'un modèle d'arthrose chez le chat, il s'agit du modèle induit par transection du LCC. Suite à l'intervention, on observe une progression de l'arthrose radiographique avec très peu de douleur et un rétablissement de la locomotion au bout de un an post-opératoire. C'est un modèle très peu utilisé dans la recherche sur l'arthrose, qui peut servir à étudier la pathogénèse de l'arthrose post-traumatique [146], [147].

CONCLUSION

L'arthrose est, chez l'homme, une pathologie d'importance majeure étant donné sa fréquence, et son impact socio-économique. La maladie évolue inéluctablement vers l'aggravation et n'a aucune tendance à la guérison. Pour ces raisons, la compréhension des facteurs de risque et des mécanismes impliqués dans le développement de la pathologie est nécessaire pour la prévention et le développement de nouvelles thérapies contre l'arthrose.

Afin de réaliser les études nécessaires, les modèles animaux sont indispensables. Ces derniers peuvent être des modèles d'arthrose spontanée, c'est-à-dire apparaissant naturellement et sans intervention chez l'animal en question. Toutefois, l'apparition de l'arthrose est un processus lent et la nécessité de réaliser des études sur des laps de temps réduits et sur des groupes d'individus similaires a conduit au développement de modèles d'arthrose induits. L'induction de l'arthrose chez les moyens et grands animaux passe par la déstabilisation chirurgicale de l'articulation ou par la dégradation chimique du cartilage. Ces modèles induits, bien que plus rapidement exploitables reflètent moins bien la pathologie humaine qui est un processus lent et évolutif.

Parmi les espèces étudiées dans cette thèse, le chien et le lapin sont les premières à avoir été utilisées en tant que modèles d'arthrose et sont encore très largement utilisées. Chaque espèce présente des avantages et des inconvénients, les plus pertinents étant leur coût plus ou moins important, la taille de l'articulation étudiée et la facilité de manipulation des individus. Il n'existe pas de modèle animal parfait pour étudier l'arthrose ; chaque modèle présente des avantages et des inconvénients qu'il convient de connaître et de prendre en compte pour choisir le modèle le plus adapté aux besoins de la recherche.

Bibliographie

- [1] HAYEK EE, CHAUVET C, RANNOU F (2014). Cartilage articulaire, stress mécanique et arthrose. *La lettre du rhumatologue*, 407, pp. 23-27.
- [2] MEESON RL, TODHUNTER RJ, BLUNN G, NUKI G, PITSILLIDES AA (2019). Spontaneous dog osteoarthritis - a One Medicine vision. *Nature Review Rheumatology*, 15(5), pp. 273-287.
- [3] TARUC-UY RL, LYNCH SA (2013). Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Primary Care : Clinics in Office Practice*, 40(4), pp. 821-836.
- [4] LITTLE CB, ZAKI S (2012). What constitutes an “animal model of osteoarthritis” - the need for consensus ? [En ligne]. *Osteoarthritis and cartilage*, 20, pp. 261-167.
Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458412000544?via%3Dihub> [consulté le 12 octobre 2021].
- [5] SERRA CI, SOLER C (2019). Animal Models of Osteoarthritis in Small Mammals. *Veterinary Clinics of North America : Exotic Animal Practice*, 22(2), pp. 211-221.
- [6] MCCOY AM (2015). Animal Models of Osteoarthritis : Comparisons and Key Considerations. *Veterinary Pathology*, 52(5), pp. 803-818.
- [7] TEEPLE E, JAY GD, ELSAID KA, FLEMING BC (2013). Animal models of osteoarthritis : challenges of model selection and analysis. *The AAPS Journal*, 15(2), pp. 438-446.
- [8] DELMAS V *et al.* (2019). *PASS Anatomie Organisation des appareils et des systèmes* [En ligne]. Edition 2. Paris : Elsevier Masson, 536p.
Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/paces-ue-5-organisation-des-appareils-et-des-systemes> [consulté le 24 juillet 2021].
- [9] SURI S, WALSH DA (2012). Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone*, 51(2), pp. 204-211.
- [10] BLALOCK D, MILLER A, TILLEY M, WANG J (2015). Joint instability and osteoarthritis. *Clinical Medicine Insights : Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 8, pp. 15-23.
- [11] KLAUS-DIETER B *et al.* (2002). *Anatomy of the Dog* [En ligne]. Edition 4. Augsburg : Schlütersche, 217p.
Disponible sur : <https://www.elsevier.com/books/millers-anatomy-of-the-dog/evans/978-1-4377-0812-7> [consulté le 24 juillet 2021].
- [12] KAI-NAN A (2002). Muscle force and its role in joint dynamic stability. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 403, pp. 37-42.
- [13] FOX AJS, BEDI A, RODEO SA (2009). The basic science of articular cartilage : structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), pp. 461-468.
- [14] BOIRE C (2012) Le point sur la physiopathologie de l'arthrose chez le chien [En ligne]. *Le point vétérinaire expert canin*, 329, pp. 14-21.
Disponible sur : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-329/le-point-sur-la-physiopathologie-de-l-arthrose-chez-le-chien.html> [consulté le 6 août 2021].

- [15] NEWMAN AP (1998). Articular cartilage repair. *The American journal of sports medicine*, 26(2), pp. 309-324.
- [16] JOHNSON VL, HUNTER DJ (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28(1), pp. 5-15.
- [17] Inserm. *La science pour la santé* [En ligne]. URL : <https://www.inserm.fr/information-enseignant/dossiers-information/arthrose> [consulté le 19 juillet 2021].
- [18] JOHNSTON A (1997). Osteoarthritis : Joint Anatomy, Physiology, and Pathobiology. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, 27(4), pp. 699-723.
- [19] PALIERNE S (2011). Le chat et l'arthrose [En ligne]. *Le point vétérinaire*, 319, pp. 23-29. Disponible sur : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-rural/n-319/le-chat-et-l-arthrose.html> [consulté le 22 juillet 2021].
- [20] VANWEEREN PR, BACK W (2016). Musculoskeletal Disease in Aged Horses and Its Management. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*, 32(2), pp. 229-247.
- [21] REYNARD LN, BARTER MJ (2020). Osteoarthritis year in review 2019 : genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*, 28(3), pp. 275-284.
- [22] ANDERSON KL, ZULCH H, ONEILL DG, MEESON RL, COLLINS LM (2020). Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies : A Systematic Review [En ligne]. *Frontiers in veterinary science*, 7, pp. 4-16. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198754/> [consulté le 22 juillet 2021].
- [23] LOESER RF, COLLINS JA, DIEKMAN BO (2016). Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(7), pp. 412-420.
- [24] COURTIES A, GUALILLO O, BERENBAUM F, SELLAM J (2015). Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis [En ligne]. *Osteoarthritis Cartilage*, 23(11), pp. 1955-1965. Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(15\)01173-5/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(15)01173-5/fulltext) [consulté le 23 juillet 2021].
- [25] SANDERSON SL (2012). The Epidemic of Canine Obesity and its Role in Osteoarthritis [En ligne]. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 67(4), pp. 195-202. Disponible sur : http://www.ijvm.org.il/sites/default/files/obesity_osteoarthritis.pdf [consulté le 23 juillet 2021].
- [26] THOMAS AC, HUBBARD-TURNER T, WIKSTROM EA, PALMIERI-SMITH RM (2017). Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *Journal of athletic training*, 52(6), pp. 491-496.
- [27] CHAUDHARI AMW, BRIANT PL, BEVILL SL, KOO S, ANDRIACCHI TP (2008). Knee kinematics, cartilage morphology, and osteoarthritis after ACL injury [En ligne]. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(2), pp. 215-222. Disponible sur : https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2008/02000/Knee_Kinematics,_Cartilage_Morphology,_and.5.aspx [consulté le 24 juillet 2021].
- [28] VINA ER, KWOH CK (2018). Epidemiology of osteoarthritis : litterature update [En ligne]. *Current opinion in rheumatology*, 30(2), pp. 160-167. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5832048/> [consulté le 29 juin 2021].
- [29] KRONTVEIT RI, NODTVEDT A, SAEVIK BK, ROPSTAD E, TRANGERUD C (2012). Housing- and exercise-related risk factors associated with the development of hip dysplasia as determined by

radiographic evaluation in a prospective cohort of Newfoundlands, Labrador Retrievers, Leonbergers, and Irish Wolfhounds in Norway [En ligne]. *American journal of veterinary research*, 73(6), pp. 838-846.

Disponible sur : <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/73/6/ajvr.73.6.838.xml> [consulté le 24 juillet 2021].

[30] HENROTIN Y, SANCHEZ C, BALLIGAND M (2005). Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis : Present and future perspectives. *The Veterinary Journal*, 170(1), pp. 113-123.

[31] MARTEL-PELLETIER J (1999). Pathophysiology of osteoarthritis [En ligne]. *Osteoarthritis and cartilage*, 7(4), pp. 371-373.

Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(03\)00267-X/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(03)00267-X/fulltext) [consulté le 2 septembre 2021]

[32] RADIN EL, ROSE RM (1986). Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clinical Orthopaedics Related Research*, 213, pp. 34-40.

[33] ROELOFS AJ, *et al.* (2020). Identification of the skeletal progenitor cells forming osteophytes in osteoarthritis [En ligne]. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(12), pp. 1625-1634.

Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136618/> [consulté le 4 septembre 2021].

[34] MATHIESSEN A, CONAGHAN PG (2017). Synovitis in osteoarthritis : current understanding with therapeutic implications [En ligne]. *Arthritis Research and Therapy*, 19(1), pp. 9-18.

Disponible sur : <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1229-9> [consulté le 4 septembre 2021].

[35] ROTHSCHILD BM (2012). *Principles of Osteoarthritis - Its Definition, Character, Derivation* [En ligne]. Croatie : InTech, 602p.

Disponible sur : <https://pdfcoffee.com/qdownload/principles-of-osteoarthritis-its-definition-character-derivation-etc-b-rothschild-intech-2012-ww-pdf-free.html> [consulté le 15 septembre 2021].

[36] KELLGREN JH, LAWRENCE JS (1957). Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis [En ligne]. *Annals of the rheumatic diseases*, 16(4), pp. 494-502.

Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1006995/> [consulté le 15 septembre 2021].

[37] RICHARD L (2009). La radiographie reste un bon examen diagnostique [En ligne]. *La semaine vétérinaire*, 1373, pp. 23-26.

Disponible sur : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1373/la-radiographie-reste-un-bon-examen-diagnostique.html> [consulté le 15 septembre 2021].

[38] AMIN S *et al.* (2005). The relationship between cartilage loss on magnetic resonance imaging and radiographic progression in men and women with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 52(10), pp. 3152-3159.

[39] JIMENEZ PELAEZ M, YEREMIAN N, BOUVYL B (2007). Le traitement d'un chien arthrosique est multifactoriel [En ligne]. *La semaine vétérinaire*, 1253, pp. 12-15.

Disponible sur : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1253/le-traitement-d-un-chien-arthrosique-est-multifactoriel.html> [consulté le 15 septembre 2021].

[40] ZELTZMAN P (2008). Il existe dix façons de traiter l'arthrose canine et féline [En ligne]. *La semaine vétérinaire*, 1326, pp. 13-17.

- Disponible sur : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1326/il-existe-dix-facons-de-traiter-l-arthrose-canine-et-feline.html> [consulté le 15 septembre 2021].
- [41] OUTTERS G (2011). Le traitement médical de l'arthrose dure au moins six semaines [En ligne]. *La semaine vétérinaire*, 1459, pp. 23-25.
Disponible sur : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1459/le-traitement-medical-de-l-arthrose-dure-au-moins-six-semaines.html> [consulté le 15 septembre 2021].
- [42] HUNTER DJ, SCHOFIELD D, CALLENDER E (2014). The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis [En ligne]. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(7), pp. 437-441.
Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2014.44> [consulté le 18 septembre 2021].
- [43] LITWIC A, EDWARDS MH, DENNISON EM, COOPER C (2013). Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British Medical Bulletin*, 105, pp. 185-199.
- [44] GUCCIONE AA *et al.* (1994). The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study [En ligne]. *American journal of public health*, 84(3), pp. 351-358.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1614827/> [consulté le 18 septembre 2021].
- [45] MARCH LM, BACHMEIER CJ (1997). Economics of osteoarthritis : a global perspective. *Baillieres Clinical Rheumatology*, 11(4), pp. 817-834.
- [46] GUPTA S, HAWKER GA, LAPORTE A, CROXFORD R, COYTE PC (2005). The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology (Oxford)*, 44(12), pp. 1531-1537.
- [47] MCCOY AM *et al.* (2013). Articular osteochondrosis : a comparison of naturally-occurring human and animal disease. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(11), pp. 1638-1647.
- [48] ANDERSEN ML, WINTER LMF (2017). Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns [En ligne]. *Anais da academia brasileira de ciencias*, 91, pp. 14-28.
Disponible sur : <http://www.scielo.br/j/aabc/a/84jMYJBdbpTGsMMSJcfZDpb/?lang=en> [consulté le 8 octobre 2021].
- [49] National Anti-Vivisection Society. *Animal don't belong in a lab* [En ligne]. URL : <https://navs.org/> [consulté le 10 octobre 2021].
- [50] RUSSELL WMS, BURCH RL (1960). The Principles of Humane Experimental Technique [En ligne]. *Medical Journal of Australia*, 1(13), pp. 500-500.
Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.5694/j.1326-5377.1960.tb73127.x> [consulté le 10 octobre 2021].
- [51] DIAZ L *et al.* (2020). Ethical Considerations in Animal Research : The Principle of 3R's [En ligne]. *Revista de Investigacion Clinica*, 73(5), pp. 35-37.
Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048918/> [consulté le 10 octobre 2021].
- [52] Légifrance. *Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques* [En ligne]. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000022990561> [consulté le 11 octobre 2021].
- [53] Académie des sciences naturelles. *Pourquoi ne peut-on pas se passer de l'expérimentation animale ?* [En ligne]. URL : <https://sciencesnaturelles.ch/fr/id/WetYP> [consulté le 11 octobre 2021].

- [54] KALUEFF AV, WHEATON M, MURPHY DL (2007). What's wrong with my mouse model ? : Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression [En ligne]. *Behavioural Brain Research*, 179(1), pp. 1-18.
Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432807000472> [consulté le 11 octobre 2021].
- [55] MALFAIT AM, LITTLE CB (2015). On the predictive utility of animal models of osteoarthritis [En ligne]. *Arthritis Research and Therapy*, 225(17), pp. 1-14.
Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364707/> [consulté le 12 octobre 2021].
- [56] Les entreprises du médicament. *Le développement préclinique ou la première évaluation* [En ligne]. URL : <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation> [consulté le 12 octobre 2021].
- [57] KUYINU EL, NARAYANAN G, NAIR LS, LAURENCIN CT (2016). Animal models of osteoarthritis : classification, update, and measurement of outcomes [En ligne]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 11, pp. 1-27.
Disponible sur : <https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-016-0346-5> [consulté le 22 septembre 2020].
- [58] NEOGI T, ZHANG Y (2013). Epidemiology of OA [En ligne]. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 39(1), pp. 1-19.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3545412/> [consulté le 20 juin 2021].
- [59] CIMINO BROWN D (2017). What can we learn from osteoarthritis pain in companion animals ? [En ligne]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35(5), pp. 53-58.
Disponible sur : <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12201> [consulté le 12 octobre 2021].
- [60] WENDLER A, WEHLING M (2010). The translatability of animal models for clinical development : biomarkers and disease models [En ligne]. *Current opinion in pharmacology*, 10(5), pp. 601-606.
Disponible sur : <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1471489210000731?token=5BB8D1DB808F9B9986E060B64BAEC96D6B8D07F4EA9AD58BB2D0B6720A25BCC7DCC0B4AAE57CF853BBB2038CBBFEDFF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220210161708> [consulté le 10 février 2022].
- [61] COPE PJ, OURRADI K, LI Y, SHARIF M (2019). Models of osteoarthritis : the good, the bad and the promising [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(2), pp. 230-239.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350005/> [consulté le 12 octobre 2021].
- [62] LITTLE C, SMITH M (2008). Animal Models of Osteoarthritis [En ligne]. *Current Rheumatology Reviews*, 4(3), pp.1-8.
Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/228345556_Animal_Models_of_Osteoarthritis [consulté le 12 octobre 2021].
- [63] WALL RJ, SHANI M (2008). Are animal models as good as we think ? [En ligne]. *Theriogenology*, 69(1), pp. 2-9.
Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X07005985> [consulté le 14 février 2022].
- [64] PIEL MJ, KROIN JS, VAN WIJNEN AJ (2014). Pain assessment in animal models of osteoarthritis. *Gene*, 537(2), pp. 184-188.

- [65] GUPTA KB, DURYEY J, WEISSMAN BN (2004). Radiographic evaluation of osteoarthritis [En ligne]. *Radiologic Clinics of North America*, 42(1), pp. 11-41.
Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049521/> [consulté le 3 septembre 2021].
- [66] PRITZKER KPH *et al.* (2006). Osteoarthritis cartilage histopathology : grading and staging [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(1), pp. 13-29.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(05\)00197-4/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(05)00197-4/fulltext) [consulté le 15 février 2022].
- [67] COOK JL, KUROKI K, VISCO D, PELLETIER JP, SCHULTZ L, LAFEBER FPJG (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18, pp. 66-79.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(10\)00237-2/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(10)00237-2/fulltext) [consulté le 22 février 2022].
- [68] KRAUS VB *et al.* (2011). Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(5), pp. 515-542.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(11\)00073-2/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(11)00073-2/fulltext) [consulté le 16 février 2022].
- [69] KREMEN TJ *et al.* (2020). A Translational Porcine Model for Human Cell-Based Therapies in the Treatment of Posttraumatic Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Injury [En ligne]. *American Journal of Sports Medicine*, 48(12), pp. 3002-3012.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7945314/> [consulté le 15 mars 2022].
- [70] LAVERTY S, GIRARD CA, WILLIAMS JM, HUNZIKER EB, PRITZKER KPH (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(3), pp. 53-65.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(10\)00244-X/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(10)00244-X/fulltext) [consulté le 8 mars 2022].
- [71] FROST CHRISTENSEN LN *et al.* (2008). Degeneration, inflammation, regeneration, and pain/disability in dogs following destabilization or articular cartilage grooving of the stifle joint [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(11), pp. 1327-1335.
Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458408000903> [consulté le 1 mars 2022].
- [72] LAMPROPOULOU-ADAMIDOU K *et al.* (2014). Useful animal models for the research of osteoarthritis [En ligne]. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 24(3), pp. 263-271.
Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00590-013-1205-2> [consulté le 18 février 2022].
- [73] BENDELE AM (2001). Animal models of osteoarthritis [En ligne]. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 1(4), pp. 363-376.
Disponible sur : <https://www.ismni.org/jmni/pdf/4/bendeleOA.pdf> [consulté le 18 février 2022].
- [74] MCDERMOTT ID, AMIS AA (2006). The consequences of meniscectomy [En ligne]. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 88(12), pp. 1549-1556.
Disponible sur : <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/full/10.1302/0301-620X.88B12.18140> [consulté le 18 février 2022].

- [75] APPEYARD RC *et al.* (2003). Topographical analysis of the structural, biochemical and dynamic biomechanical properties of cartilage in an ovine model of osteoarthritis [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11(1), pp. 65-77.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(02\)90867-8/pdf](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(02)90867-8/pdf) [consulté le 14 mars 2022].
- [76] LUTHER JK, COOK CR, COOK JL (2009). Meniscal release in cruciate ligament intact stifles causes lameness and medial compartment cartilage pathology in dogs 12 weeks postoperatively [En ligne]. *Veterinary Surgery*, 38(4), pp. 520-529.
Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-950X.2009.00520.x> [consulté le 23 février 2022].
- [77] TROYER H (1982). Experimental models of osteoarthritis : A review [En ligne]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 11(3), pp. 362-374.
Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0049017282900579> [consulté le 21 février 2022].
- [78] ARZI B, WISNER ER, HUEY DJ, KASS PH, HU J, ATHANASIOU KA (2011). Naturally-occurring osteoarthritis in the domestic rabbit : possible implications for bioengineering research [En ligne]. *Lab Animal (NY)*, 41(1), pp. 20-25.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326101/> [consulté le 9 mars 2022].
- [79] MCLLWRAITH CW *et al.* (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(3), pp. 93-105.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(10\)00251-7/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(10)00251-7/fulltext) [consulté le 17 février 2022].
- [80] PROFFEN B, MCELFFRESH M, FLEMING B, MURRAY M (2011). A comparative anatomical study of the human knee and six animal species [En ligne]. *The Knee*, 19, pp. 493-509.
Disponible sur : [https://www.thekneejournal.com/article/S0968-0160\(11\)00127-X/fulltext](https://www.thekneejournal.com/article/S0968-0160(11)00127-X/fulltext) [consulté le 21 février 2022].
- [81] GUSHUE DL, HOUCK J, LERNER AL (2005). Rabbit knee joint biomechanics : Motion analysis and modeling of forces during hopping [En ligne]. *Journal of Orthopaedic Research*, 23(4), pp. 735-742.
Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.orthres.2005.01.005> [consulté le 21 février 2022].
- [82] CHU CR, SZCZODRY M, BRUNO S (2010). Animal models for cartilage regeneration and repair [En ligne]. *Tissue engineering*, 16(1), pp. 105-115.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3121784/> [consulté le 26 juillet 2021].
- [83] GREGORY MH, CAPITO N, KUROKI K, STOKER AM, COOK JL, SHERMAN SL (2012). A review of translational animal models for knee osteoarthritis [En ligne]. *Arthritis*, 20(12), pp. 456-470.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541554/> [consulté le 23 juillet 2021].
- [84] LASCELLES BDX, BROWN DC, MAIXNER W, MOGIL JS (2018). Spontaneous painful disease in companion animals can facilitate the development of chronic pain therapies for humans. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(2), pp. 175-183.

- [85] MOREAU M *et al.* (2013). A posteriori comparison of natural and surgical destabilization models of canine osteoarthritis. *BioMed Research International*, 20(4), pp. 180-186.
- [86] PASCUAL GARRIDO C *et al.* (2018). Canine hip dysplasia : A natural animal model for human developmental dysplasia of the hip [En ligne]. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(7), pp. 1807-1817. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541554/> [consulté le 23 février 2022].
- [87] LEROUX MA, CHEUNG HS, BAU JL, WANG JY, HOWELL DS, SETTON LA (2001). Altered mechanics and histomorphometry of canine tibial cartilage following joint immobilization. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9(7), pp. 633-640.
- [88] POND MJ, NUKI G (1973). Experimentally-induced osteoarthritis in the dog [En ligne]. *Annals of Rheumatic Diseases*, 32(4), pp. 387-388. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1006123/> [consulté le 23 février 2022].
- [89] MARIJNISSEN ACA, VAN ROERMUND PM, TEKOPPELE JM, BIJLSMA JWJ, LAFEBER FPJG (2001). The canine 'groove' model, compared with the ACLT model of osteoarthritis [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 10(2), pp. 145-155. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458401904911> [consulté le 23 février 2022].
- [90] LINDHORST E *et al.* (2000). Longitudinal characterization of synovial fluid biomarkers in the canine meniscectomy model of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 18(2), pp. 269-280.
- [91] INEROT S *et al.* (1991). Proteoglycan alterations during developing experimental osteoarthritis in a novel hip joint model [En ligne]. *Journal of Orthopaedic Research*, 9, pp. 658-673. Disponible sur : https://docksci.com/proteoglycan-alterations-during-developing-experimental-osteoarthritis-in-a-nove_5efdb83d097c47ac3e8b4579.html [consulté le 3 mars 2022].
- [92] JOHNSON RG, POOLE AR (1988). Degenerative changes in dog articular cartilage induced by a unilateral tibial valgus osteotomy. *International Journal of Experimental Pathology*, 33(3), pp. 145-164.
- [93] LAHM A *et al.* (2004). An experimental canine model for subchondral lesions of the knee joint. *Knee*, 12(1), pp. 51-55.
- [94] BURKHARDT JE, HILL MA, CARLTON WW, KESTERSON JW (1990). Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Veterinary Pathology*, 27(3), pp. 162-170.
- [95] MCLLWRAITH CW, FRISBIE DD, KAWCAK CE (2012). The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis. *Bone and Joint Research*, 1(11), pp. 297-309.
- [96] OLIVE J, DANJOU MA, GIRARD C, LAVERTY S, THEORET CL (2009). Imaging and histological features of central subchondral osteophytes in racehorses with metacarpophalangeal joint osteoarthritis. *Equine Veterinary Journal*, 41(9), pp. 859-864.
- [97] FOLAND JW, MCLLWRAITH CW, TROTTER GW, POWERS BE, LAMAR CH (2008). Effect of Betamethasone and Exercise on Equine Carpal Joints With Osteochondral Fragments [En ligne]. *Veterinary Surgery*, 23, pp. 369-376. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-950X.1994.tb00497.x?sid=nlm%3Apubmed> [consulté le 7 mars 2022].

- [98] FRISBIE DD *et al.* (1997). Effects of triamcinolone acetonide on an in vivo equine osteochondral fragment exercise model [En ligne]. *Equine veterinary journal*, 29(5), pp.349-359.
Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9306060/> [consulté le 7 mars 2022].
- [99] SIMMONS EJ, BERTONE AL, WEISBRODE SE (1999). Instability-induced osteoarthritis in the metacarpophalangeal joint of horses [En ligne]. *American Journal of Veterinary Research*, 60(1), pp. 7-13.
Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9918142/> [consulté le 7 mars 2022].
- [100] BOLAM CJ, HURTIG MB, CRUZ A, MCEWEN BJE (2006). Characterization of experimentally induced post-traumatic osteoarthritis in the medial femorotibial joint of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 67(3), pp. 433-447.
- [101] RICHARDSON DW, CLARK CC (1993). Effects of short-term cast immobilization on equine articular cartilage [En ligne]. *American Journal of Veterinary Research*, 54(3), pp. 449-453.
Disponible sur : <https://europepmc.org/article/med/8498752> [consulté le 7 mars 2022].
- [102] VAN HARREVELD PD *et al.* (2002). Clinical evaluation of the effects of immobilization followed by remobilization and exercise on the metacarpophalangeal joint in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 63(2), pp. 282-288.
- [103] MCLLWRAITH CW, VAN SICKLE DC (1981). Experimentally induced arthritis of the equine carpus : histologic and histochemical changes in the articular cartilage. *American Journal of Veterinary Research*, 42(2), pp. 209-217.
- [104] GUSTAFSON SB, TROTTER GW, NORRDIN RW, WRIGLEY RH, LAMAR C (1992). Evaluation of intra-articularly administered sodium monoiodoacetate-induced chemical injury to articular cartilage of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 53(7), pp. 1193-1202.
- [105] TODHUNTER PG *et al.* (1996). Immunohistochemical analysis of an equine model of synovitis-induced arthritis [En ligne]. *American Journal of Veterinary Research*, 57(7), pp. 1080-1093.
Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8807026/> [consulté le 8 mars 2022].
- [106] HARDY J *et al.* (1998). Cell trafficking, mediator release, and articular metabolism in acute inflammation of innervated or denervated isolated equine joints. *American Journal of Veterinary Research*, 59(1), pp. 88-100.
- [107] CORNELISSEN BP, RIJKENHUIZEN AB, VAN DEN HOOGEN BM, RUTTEN VP, BARNEVELD A (1998). Experimental model of synovitis/capsulitis in the equine metacarpophalangeal joint. *American Journal of Veterinary Research*, 59(8), pp. 978-985.
- [108] SHAMAA A, MOKBEL A, EL TOOKHY O, MOSTAFA A (2014). The effect of Intra-articular injection of amphotericin B on inducing arthritis in Equines [En ligne].
Disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/paper/The-effect-of-Intra-articular-injection-of-B-on-in-El-Tookhy/f6366d2d782595ab0bd88dde6dda25db24978ea3> [consulté le 7 mars 2022].
- [109] OWENS JG, KAMERLING SG, STANTON SR, KEOWEN ML, PRESCOTT-MATHEWS JS (1996). Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 57(6), pp. 866-874.
- [110] HICKMAN DL, JOHNSON J, VEMULAPALLI TH, CRISLER JR, SHEPHERD R (2017). Commonly Used Animal Models [En ligne]. *Principles of Animal Research for Graduate and Undergraduate Students*, pp. 117-175.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150119/> [consulté le 2 mars 2022].

- [111] HULTH A, LINDBERG L, TELHAG H (1970). Experimental osteoarthritis in rabbits. Preliminary report [En ligne]. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 41(5), pp. 522-530.
Disponible sur : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/17453677008991540> [consulté le 9 mars 2022].
- [112] YOSHIOKA M, COUTTS RD, AMIEL D, HACKER SA (1996). Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 4(2), pp. 87-98.
- [113] GAO SG *et al.* (2013). Usefulness of specific OA biomarkers, thrombin-cleaved osteopontin, in the posterior cruciate ligament OA rabbit model. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(1), pp. 144-150.
- [114] COLOMBO C *et al.* (1983). A new model of osteoarthritis in rabbits. Development of knee joint pathology following lateral meniscectomy and section of the fibular collateral and sesamoid ligaments. *Arthritis and Rheumatology*, 26(7), pp. 875-886.
- [115] GARR EL, MOSKOWITZ RW, DAVIS W (1973). Degenerative changes following experimental patellectomy in the rabbit [En ligne]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 92, pp. 296-304.
Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4710840/> [consulté le 9 mars 2022].
- [116] RADIN EL *et al.* (1984). Effects of mechanical loading on the tissues of the rabbit knee. *Journal of Orthopaedic Research*, 2(3), pp. 221-234.
- [117] HAUT RC, IDE TM, DE CAMP CE (1995). Mechanical responses of the rabbit patello-femoral joint to blunt impact. *Journal of Biomechanical Engineering*, 117(4), pp. 402-408.
- [118] BORRELLI J, BURNS ME, RICCI WM, SILVA MJ (2002). A Method for Delivering Variable Impact Stresses to the Articular Cartilage of Rabbit Knees [En ligne]. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 16(3), pp. 182-188.
Disponible sur : <http://journals.lww.com/00005131-200203000-00008> [consulté le 9 mars 2022].
- [119] EWERS BJ, WEAVER BT, SEVENSMA ET, HAUT RC (2002). Chronic changes in rabbit retro-patellar cartilage and subchondral bone after blunt impact loading of the patellofemoral joint. *Journal of Orthopaedic Research*, 20(3), pp. 545-550.
- [120] LANGENSKIOLD A, MICHELSSON JE, VIDEMAN T (1979). Osteoarthritis of the knee in the rabbit produced by immobilization. Attempts to achieve a reproducible model for studies on pathogenesis and therapy. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 50(1), pp. 1-14.
- [121] MURRAY DG (1964). Experimentally induced arthritis using intra-articular papain [En ligne]. *Arthritis and Rheumatology*, 7, pp. 211-219.
Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780070304> [consulté le 10 mars 2022].
- [122] REBAI MA *et al.* (2020). Animal models of osteoarthritis : characterization of a model induced by Mono-Iodo-Acetate injected in rabbits [En ligne]. *Libyan Journal of Medicine*, 15(1), pp. 304-315.
Disponible sur : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19932820.2020.1753943> [consulté le 10 mars 2022].
- [123] KIKUCHI T, SAKUTA T, YAMAGUCHI T (1998). Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits. *Osteoarthritis and Cartilage*, 6(3), pp. 177-186.
- [124] LUTZ AM *et al.* (2004). Detection of Synovial Macrophages in an Experimental Rabbit Model of Antigen-induced Arthritis : Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging1 [En ligne]. *Radiology*, 45(6), pp.56-64.

Disponible sur : <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2331031402> [consulté le 10 mars 2022].

[125] EVANS CH, MAZZOCHI RA, NELSON DD, RUBASH HE (1984). Experimental arthritis induced by intraarticular injection of allogenic cartilaginous particles into rabbit knees [En ligne]. *Arthritis and Rheumatology*, 27(2), pp. 200-207.

Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780270212?sid=nlm%3Apubmed> [consulté le 10 mars 2022].

[126] LITTLE CB *et al.* (2010). The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in sheep and goats [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(3), pp. 80-92.

Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(10\)00235-9/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(10)00235-9/fulltext) [consulté le 3 mars 2022].

[127] KO JY, LEE J, IM GI (2017). Intra-articular Xenotransplantation of Adipose-Derived Stromal Cells to Treat Osteoarthritis in a Goat Model. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 14(1), pp. 65-71.

[128] HO C *et al.* (1992). Magnetic resonance imaging in assessing cartilage changes in experimental osteoarthrosis of the knee [En ligne]. *Investigative Radiology*, 27(1), pp. 84-90.

Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1733887/> [consulté le 11 mars 2022].

[129] MURPHY JM, FINK DJ, HUNZIKER EB, BARRY FP (2003). Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis [En ligne]. *Arthritis and Rheumatology*, 48(12), pp. 3464-3474.

Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.11365> [consulté le 11 mars 2022].

[130] LAURENT D, WASVARY J, RUDIN M, OBYRNE E, PELLAS T (2003). In vivo assessment of macromolecular content in articular cartilage of the goat knee. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(6), pp. 1037-1046.

[131] BURGER C *et al.* (2006). Retropatellar chondromalacia associated with medial osteoarthritis after meniscus injury. One year of observations in sheep [En ligne]. *European surgical research*, 38(2), pp. 102-108.

Disponible sur : <https://www.karger.com/Article/Abstract/93281> [consulté le 11 mars 2022].

[132] ARMSTRONG S, READ RA, GHOSH P, WILSON DM (1993). Moderate exercise exacerbates the osteoarthritic lesions produced in cartilage by meniscectomy : a morphological study [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1(2), pp. 89-96.

Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(05\)80023-8/pdf](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(05)80023-8/pdf) [consulté le 14 mars 2022].

[133] ARMSTRONG S, READ RA, GHOSH P (1994). The effects of intraarticular hyaluronan on cartilage and subchondral bone changes in an ovine model of early osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, 21(4), pp. 680-688.

[134] OAKLEY SP *et al.* (2004). Biomechanical, histologic and macroscopic assessment of articular cartilage in a sheep model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12(8), pp. 667-679.

[135] CAKE MA, READ RA, APPELYARD RC, HWA SY, GOSH P (2004). The nitric oxide donor glyceryl trinitrate increases subchondral bone sclerosis and cartilage degeneration following ovine meniscectomy [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12(12), pp. 974-981.

- Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(04\)00172-4/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(04)00172-4/fulltext) [consulté le 14 mars 2022].
- [136] CAKE MA *et al.* (2005). Ovariectomy alters the structural and biomechanical properties of ovine femoro-tibial articular cartilage and increases cartilage iNOS [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(12), pp. 1066-1075.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(05\)00182-2/fulltext#%20](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(05)00182-2/fulltext#%20) [consulté le 14 mars 2022].
- [137] TURNER AS, ATHANASIOU KA, ZHU CF, ALVIS MR, BRYANT HU (1997). Biochemical effects of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep [En ligne]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 5(1), pp. 63-69.
Disponible sur : [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(97\)80032-5/pdf](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(97)80032-5/pdf) [consulté le 14 mars 2022].
- [138] SCHERER MA, METAK G, HAAS B, HAMMERSCHMID E, VON GUMPPENBERG S (1998). Glycosaminoglycans as markers of post-traumatic gonarthrosis ? *Chirurgie*, 69(1), pp. 82-90.
- [139] FRANK CB *et al.* (2012). Complete ACL/MCL deficiency induces variable degrees of instability in sheep with specific kinematic abnormalities correlating with degrees of early osteoarthritis [En ligne]. *Journal of Orthopaedic Research*, 30(3), pp. 384-392.
Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.21549> [consulté le 14 mars 2022].
- [140] FUNAKOSHI Y *et al.* (2007). Periarticular ligament changes following ACL/MCL transection in an ovine stifle joint model of osteoarthritis [En ligne]. *Journal of Orthopaedic Research*, 102(4), pp. 406-412.
Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.20370> [consulté le 14 mars 2022].
- [141] WEI B *et al.* (2015). Use of quantitative MRI for the detection of progressive cartilage degeneration in a mini-pig model of osteoarthritis caused by anterior cruciate ligament transection [En ligne]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(4), pp. 1032-1038.
Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.24862> [consulté le 15 mars 2022].
- [142] MACFADYEN MA *et al.* (2019). The commercial pig as a model of spontaneously-occurring osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20(1), pp. 70-77.
- [143] XIA T *et al.* (2018). The effectiveness of allogeneic mesenchymal stem cells therapy for knee osteoarthritis in pigs. *Annals of Translational Medicine*, 6(20), pp. 404-409.
- [144] WU KC, CHANG YH, LIU HW, DING DC (2019). Transplanting human umbilical cord mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel repairs cartilage of osteoarthritis in the minipig model [En ligne]. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*, 31(1), pp. 11-19.
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334562/> [consulté le 15 mars 2022].
- [145] WHEATON AJ *et al.* (2004). Sodium magnetic resonance imaging of proteoglycan depletion in an in vivo model of osteoarthritis. *Academic Radiology*, 11(1), pp. 21-28.
- [146] LASCELLES BDX (2010). Feline degenerative joint disease. *Veterinary Surgery*, 39(1), pp. 2-13.
- [147] HERZOG W *et al.* (1998). Material and functional properties of articular cartilage and patellofemoral contact mechanics in an experimental model of osteoarthritis [En ligne]. *Journal of Biomechanics*, 31(12), pp. 1137-1145.
Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021929098001365?via%3Dihub> [consulté le 16 mars 2022].

Annexes

ANNEXE I - Tableau d'évaluation de la douleur chez le chien (Canine Brief Pain Inventory)

Today's Date: / /
Month Day Year

Patient/Study ID# _____

Canine Brief Pain Inventory (Canine BPI)

Description of Pain:

Rate your dog's pain.

1. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain at its **worst** in the last 7 days.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Extreme Pain

2. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain at its **least** in the last 7 days.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Extreme Pain

3. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain at its **average** in the last 7 days.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Extreme Pain

4. Fill in the oval next to the one number that best describes the pain as it is **right now**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Extreme Pain

Description of Function:

Fill in the oval next to the one number that describes how during the past 7 days **pain has interfered** with your dog's:

5. **General Activity**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Interfere Completely Interferes

6. **Enjoyment of Life**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Interfere Completely Interferes

Today's Date: / /
Month Day Year

Patient/Study ID# _____

Description of Function (continued):

Fill in the oval next to the one number that describes how during the past 7 days **pain has interfered** with your dog's:

7. Ability to Rise to Standing From Lying Down

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Interfere Completely Interferes

8. Ability to Walk

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Interfere Completely Interferes

9. Ability to Run

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Interfere Completely Interferes

10. Ability to Climb Up (for example Stairs or Curbs)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Does not Interfere Completely Interferes

Overall Impression:

11. Fill in the oval next to the one response best describes your dog's overall quality of life over the last 7 days?

Poor Fair Good Very Good Excellent

ANNEXE II - Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients de chaque espèce animale en tant que modèle d'étude

ESPECE	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Chien	<p>Taille de l'articulation suffisante</p> <p>Possibilité d'imposer des régimes d'exercice particuliers</p> <p>Possibilité d'utiliser des plaques de force pour analyser la démarche</p> <p>Similarités anatomiques et biomécaniques avec l'Homme</p> <p>Génome disponible</p>	<p>Coût</p> <p>Considérations éthiques</p> <p>Progression de la maladie lente et variable</p>
Cheval	<p>Taille de l'articulation suffisante</p> <p>Proximité anatomique avec l'Homme</p> <p>Possibilité d'imposer des programmes de rééducation spécifiques</p> <p>Génome disponible</p>	<p>Coût</p> <p>Nécessité d'installations spécialisées</p> <p>Manipulation difficile</p>
Lapin	<p>Coût faible</p> <p>Manipulation aisée</p> <p>Progression rapide de la maladie</p>	<p>Biomécanique articulaire différente de l'Homme</p> <p>Capacité de régénération du cartilage</p> <p>Régimes d'exercice particuliers impossibles</p> <p>Articulation de petite taille</p> <p>Génome complet indisponible</p>
Chèvre et mouton	<p>Taille suffisante de l'articulation</p> <p>Manipulation aisée</p> <p>Similarités anatomiques avec l'Homme</p>	<p>Coût (surtout pour les caprins)</p> <p>Physiologie gastro-intestinale</p> <p>Régimes d'exercice particuliers impossibles</p> <p>Arthrose naturelle peu décrite</p> <p>Génome complet indisponible</p>
Porc et porc miniature	<p>Taille suffisante de l'articulation</p> <p>Génome disponible</p> <p>Proximité génétique avec l'Homme</p>	<p>Coût</p> <p>Manipulation difficile</p> <p>Régimes d'exercice particuliers impossibles</p>
Chat	<p>Taille de l'articulation suffisante</p> <p>Génome disponible</p>	<p>Manipulation difficile</p> <p>Considérations éthiques</p> <p>Variabilité génétique entre les individus</p>

ANNEXE III - Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients des modèles d'arthrose spontanée et des modèles induits

TYPE DE MODELE	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Modèles d'arthrose spontanée	<p>Représentatifs de l'arthrose spontanée humaine</p> <p>Lésions similaires à celles de l'Homme</p>	<p>Développement long des lésions ne permettant pas des études rapides</p> <p>Coût important</p> <p>Résultats variables</p> <p>Nombre d'animaux nécessaires conséquent</p> <p>Incidence < 100%</p>
Modèles induits chirurgicalement	<p>Induction rapide</p> <p>Durée d'étude restreinte</p> <p>Résultats reproductibles</p> <p>Coûts limités</p>	<p>Peu représentatifs de l'arthrose dégénérative</p> <p>Les premiers stades de l'arthrose peuvent passer inaperçus en raison de la rapidité d'évolution de l'affection</p>
Modèles induits chimiquement	<p>Induction rapide</p> <p>Durée d'étude restreinte</p> <p>Résultats reproductibles</p> <p>Coûts limités</p> <p>Induction simple et peu invasive</p>	<p>Peu représentatifs de l'arthrose dégénérative</p> <p>Les premiers stades de l'arthrose peuvent passer inaperçus en raison de la rapidité d'évolution de l'affection</p> <p>Ne correspondent à aucun type d'arthrose humaine</p>

MODELES D'ETUDE DE L'ARTHROSE CHEZ LES MOYENS ET GRANDS ANIMAUX : DESCRIPTION ET CRITERES DE CHOIX

Auteur

GRAND Cloé

Résumé

Cette thèse est un travail essentiellement bibliographique portant sur l'utilité des différents modèles animaux expérimentaux d'arthrose.

La première partie expose des rappels sur la maladie en elle-même, notamment sur ses mécanismes et ses facteurs de risque connus. Elle rappelle également la nécessité d'utiliser des animaux dans la recherche sur l'arthrose et la législation encadrant les expérimentations.

La deuxième partie met en lumière les différents critères de classification des modèles. Elle expose notamment la différence entre les modèles d'arthrose spontanée et induite, et les principales méthodes d'induction chirurgicale ou chimique y sont détaillées. L'accent est également mis sur l'importance de la taille de l'espèce et des caractéristiques anatomiques, biomécaniques et histologiques de l'articulation utilisée en tant que modèle.

Pour finir, la dernière partie est une revue de tous les modèles d'arthrose existant chez le chien, le cheval, le lapin, la chèvre, le mouton, le porc et le chat. Pour chaque espèce, les avantages et inconvénients sont exposés et les principaux intérêts pour la recherche de chaque modèle sont détaillés.

Mots-clés

Arthrose, Expérimentation animale, Recherche, Modèle animal expérimental

Jury

Président du jury	:	Pr	SERVIEN Elvire
1er assesseur	:	Dr	CACHON Thibaut
2ème assesseur	:	Pr	LEPAGE Olivier
Membre invité	:	Dr	BOULOCHER Caroline