

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2020 - Thèse n° 52

***L'ARTHROSE DU CHAT, ETAT DES CONNAISSANCES
ET ETUDE EXPERIMENTALE D'UNE NOUVELLE
APPROCHE DIAGNOSTIQUE***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 16/10/2020
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

HUMBERT Alexandre



VetAgro Sup



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2020 - Thèse n° 52

***L'ARTHROSE DU CHAT, ETAT DES CONNAISSANCES
ET ETUDE EXPERIMENTALE D'UNE NOUVELLE
APPROCHE DIAGNOSTIQUE***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 16/10/2020
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

HUMBERT Alexandre



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-09-2019)

ABITBOL	Marie	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
ALVES- DE- OLIVEIRA	Laurent	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie- Anne	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
BENAMOU- SMITH	Agnès	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BONNET- GARIN	Jeanne- Marie	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean- Luc	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
CALLAIT - CARDINAL	Marie- Pierre	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
CHALVET- MONFRAY	Karine	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
DELINEGNETTE- MULLER	Marie- Laure	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed- Ridha	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
GILOT - FROMONT	Emmanuelle	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
JOSSON- SCHRAMME	Anne	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria- Halima	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothée	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC- POHL	Anne- Cécile	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
POUZOT - NEVORET	Céline	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT - ELEVAGE- SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT - BASIC - SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
SERGEANT	Delphine	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean- Jacques	DEPT - BASIC - SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS- CANCIAN	Aurélien	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Professeur
VIRIEUX- WATRELOT	Dorothée	DEPT - AC- LOISIR- SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT - ELEVAGE- SPV	Professeur

Remerciements aux membres du jury :

Au Professeur Elvire Servien,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1 – UFR Médecine Lyon Sud Charles Mérieux.

Pour me faire l'honneur de présider ce jury,

Pour ces échanges impromptus et les conseils de voyage,

Pour cette positivité et bienveillance,

Merci beaucoup !

Au Docteur Caroline Boulocher,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon.

Pour l'encadrement de ce travail un peu atypique,

Pour ces mails d'une autre planète,

Pour toute l'émulation de nos interactions, et l'envie d'un peu refaire le monde, aussi,

Et pour la poursuite de ce travail à venir,

Merci, et à bientôt pour de nouvelles aventures !

Au Docteur Sébastien Lefebvre,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon.

Pour être resté fidèle dans ce travail malgré son évolution,

Pour toutes ces discussions si passionnantes et dont je ne cerne pas encore toute la portée,

Pour l'inspiration,

Pour la bienveillance et la profonde gentillesse,

Merci pour tout !

Table des matières

Table des annexes :	8
Table des figures :	9
Liste des abréviations :	10
Introduction générale :	11
Partie I : L'arthrose, une maladie dégénérative de l'articulation synoviale	13
1/ Rappels sur l'articulation synoviale saine	13
a) Structures permettant le glissement	14
b) Structures permettant de conduire et supporter les pressions	18
c) L'articulation, un organe actif	25
<i>Conclusion partielle :</i>	29
2/ L'arthrose du chat	31
a) Éléments symptomatiques généraux et atteintes tissulaires	31
b) Ce qu'on sait de la physiopathologie	34
c) Comorbidités et facteurs de risque	36
<i>Conclusion partielle :</i>	39
Partie II : Établissement d'un diagnostic d'arthrose chez le chat	41
1/ Données cliniques et paracliniques de l'arthrose et douleur chronique chez le chat	41
a) Synthèse des tableau clinique, diagnostic différentiel et examens cytologiques et biochimiques	41
b) Manifestations de la douleur et échelles d'évaluation	42
2/ Investigations structurelles de l'articulation	43
a) Apports et importance de l'examen radiographique dans le diagnostic d'arthrose	44
b) Recours à l'échographie	45
c) Apports possibles de l'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM)	46
d) Techniques de visualisation directe de l'articulation	46
3/ Études quantitatives et fonctionnelles	46
a) L'utilisation de l'accélérométrie	47
b) Études de la démarche	48
c) Apports de l'étude du Centre de Pression	49
d) Mesures quantitatives de sensibilité	49
<i>Conclusion partielle :</i>	51

Partie III : Développement d'une nouvelle méthode non-invasive d'évaluation de l'arthrose du chat	52
1/ Introduction et objectifs de l'étude.....	52
2/ Matériel et méthodes	53
a) Vie des animaux	53
b) Population étudiée.....	53
c) Protocole expérimental.....	54
d) Analyses statistiques	55
2/ Résultats	55
a) Estimation des motifs normaux et de l'effet de l'âge	55
b) Effets du sexe et de l'état corporel sur les fréquences de balancement	55
c) Impact des positions relatives du bol et du chat.....	57
d) Aperçus sur la reproductibilité.....	57
3/ Discussion	58
<i>Conclusion partielle :</i>	61
Partie IV : Perspectives thérapeutiques de l'arthrose du chat	62
1/ Traitements classiques : anti-inflammatoires et analgésiques	62
a) Cadre réglementaire et évaluation des pratiques habituelles	62
b) L'utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens	63
c) Recours aux anti-inflammatoires stéroïdiens	64
d) Drogues à tropisme nerveux	65
e) Perspectives thérapeutiques et médecine comparée.....	65
2/ Perspectives nutraceutiques/alimentaires	66
a) L'importance du ratio des acides gras polyinsaturés	66
b) Les glycosaminoglycanes : sulfate de chondroïtine et glucosamine.....	68
c) Autres composés sans études cliniques chez le chat.....	68
<i>Conclusion partielle :</i>	69
3/ Considérations plus globales et pistes de réflexions	69
a) Mesures hygiéniques	69
b) Alimentation, microbiote, et effets indirects ?.....	71
<i>Conclusion partielle :</i>	72
Conclusion générale :	73
Bibliographie :	75
Annexe 1 : La cascade de l'acide arachidonique	93
1/ Importance fonctionnelle	93
2/ Actions sur la cascade	94

Table des annexes :

Annexe 1 : La cascade de l'acide arachidonique.....	93
--	-----------

Table des figures :

<u>Figure 1</u> : Une articulation synoviale saine.....	14
<u>Figure 2</u> : Liquide synovial.....	15
<u>Figure 3</u> : Vue macroscopique de cartilage articulaire.....	17
<u>Figure 4</u> : Structure des aggréganes et association avec l'acide hyaluronique.....	18
<u>Figure 5</u> : Zones du cartilage articulaire.....	20
<u>Figure 6</u> : Importance de l'orientation des fibres de la zone de transition dans la résistance aux forces non parallèles au plan de l'articulation.....	22
<u>Figure 7</u> : Structure schématique du cartilage calcifié et de l'os sous-chondral.....	23
<u>Figure 8</u> : Le remodelage osseux.....	26
<u>Figure 9</u> : Zones de la matrice extracellulaire cartilagineuse.....	28
<u>Figure 10</u> : L'articulation synoviale, une complexité d'organisation à plusieurs échelles.....	30
<u>Figure 11</u> : Vue d'ensemble de la physiopathologie de l'arthrose.....	40
<u>Figure 12</u> : Traduction du <i>Feline MiPSC</i>	43
<u>Figure 13</u> : Radiographie de genou arthrosique de chat.....	45
<u>Figure 14</u> : Design expérimental.....	54
<u>Figure 15</u> : Fréquences de balancement du Centre de Pression.....	56
<u>Figure 16</u> : Rapport d'augmentation des fréquences de balancement entre les deux conditions expérimentales.....	57
<u>Figure 17</u> : Mode d'action des principaux traitements de l'arthrose du chat à action anti-inflammatoire sur la cascade de l'acide arachidonique.....	63
<u>Figure 18</u> : Stratégies possibles pour améliorer le confort de vie des chats.....	70
<u>Figure 19</u> : Structure de l'acide arachidonique.....	93
<u>Figure 20</u> : Représentation simplifiée de la cascade de l'acide arachidonique.....	94

Liste des abréviations :

AAFCO = *Association of American Feed Control Officials*
ADAMTS = *A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs*
AINS = *Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens*
AMM = *Autorisation de Mise sur le Marché*
COX-2 = *PGH-2 CycloOXYgénase 2 = Prostaglandine G/H*
CSOM = *Client Specific Outcome Measure*
Cyp450 = *Cytochrome P450*
DHA = *Acide Docosahéxaénoïque*
EPA = *Acide Eicosapentaénoïque*
FAAH = *Fatty Acids Amide Hydrolase*
FDA = *Food and Drug Administration*
Feline MiPSC = *Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist*
FMPI = *Feline Musculoskeletal Pain Index*
GAG = *Glycosaminoglycans*
Gly = *Glycine*
HIF = *Hypoxia-Inducible transcription Factor*
IL 1 β , 6 et 17 = *InterLeukines 1 β , 6 et 17*
IRIS = *International Renal Interest Society*
LOX = *LipoOXYgénases*
LPS = *LipoPolySaccharide*
MI-CAT (C/V) = *Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing for use by
Clients/Veterinarians*
MMP = *Matrix Metalloproteinase*
NEC = *Note d'Etat Corporel*
NF- κ B = *(Nuclear Factor kappa B)*
NGF = *Nerve Growth Factor*
OPG = *Ostéoprotégérine*
PGE2 = *Prostaglandine E2*
PTH = *Parathormone*
RANK = *Receptor Activator of NF- κ B*
RANKL = *RANK-Ligand*
SDMA = *Diméthylarginine Symétrique*
TGF β = *Transforming Growth Factor beta*
TNF α = *Tumor Necrosis Factor alpha*
WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*
WSAVA = *World Small Animal Veterinary Association*

Introduction générale :

L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue chez l'homme, touchant 10 à 15 pourcents des plus de 60 ans. D'ici 2050, l'Organisation Mondiale de la Santé estime que cela représentera environ 300 millions de personnes^{1,2}. Mais, au-delà de l'espèce humaine, cette entité clinique se retrouve chez tous les Mammifères, sous des formes toutefois légèrement différentes. En effet, selon les espèces, les composantes inflammatoires se retrouvent être plus (par exemple, homme et cheval) ou moins (par exemple, chien et chat) importantes. Il faudra donc manier la transversalité de nos résultats avec précaution.

Chez le chat âgé, la prévalence de l'arthrose est estimée entre 50 et 90 pour cent³ ; la largeur de l'intervalle s'explique au moins partiellement par le manque d'unité de définition de l'affection, ainsi que par la diversité des populations étudiées (typiquement, avec des variations dans le seuil de considération d'un animal comme âgé).

Le nom arthrose, formé à partir du grec *άρθρον*, l'articulation, et du suffixe -ose, maladie dégénérative, aussi appelée arthropathie chronique dégénérative, présente l'intérêt de rappeler deux des caractéristiques principales de cette affection, que sont sa localisation et son mode d'évolution. Il est important de noter, contrairement aux dogmes encore ancrés, que cette affection touche l'ensemble de l'articulation, et pas seulement le cartilage. Elle concerne donc des tissus différents, et un environnement assez large. Enfin, l'arthrose est un cercle vicieux, puisque la fonction articulaire exerce une action directe sur le maintien de sa structure.

L'arthrose chez le chat est, malgré sa haute prévalence, suspectée d'être sous-diagnostiquée. En effet, les symptômes principaux sont la douleur articulaire et les modifications comportementales associées (notamment une diminution de l'activité physique) ; or, ces éléments sont difficiles à repérer chez le chat vieillissant, que ce soit par les propriétaires au quotidien ou par le vétérinaire en consultation. La méthode phare du diagnostic est l'examen radiographique, en s'appuyant principalement sur la présence d'ostéophytes et de remodelages de l'os sous-chondral. Toutefois, ces signes, s'ils semblent pathognomoniques, sont parfois discrets, et ne sont facilement visibles qu'à un stade avancé d'atteinte articulaire.

De plus, il n'existe à ce jour pas de traitement curatif à cette affection. Les thérapies actuelles sont essentiellement analgésiques. Toutefois, les pistes majeures actuellement étudiées pour le chat passent par l'alimentation. En effet, comme on pouvait l'attendre face à une affection touchant plusieurs tissus (et souvent plusieurs articulations), des facteurs de risque existent à l'échelle de l'organisme, tels que l'âge, le surpoids, ou une inflammation chronique. Si les thérapies conservatives se développent doucement, une prise en charge plus globale cherchant à limiter l'importance de ces facteurs de risques se montrerait complémentaire pour ralentir à stopper la progression de l'affection.

Au fil de notre lecture, nous allons donc revenir sur des éléments biologiques concernant l'arthrose, avant de nous concentrer sur la question de son diagnostic. Cela nous amènera à la présentation de nos résultats expérimentaux. Nous conclurons par un tour d'horizon des thérapeutiques, en particulier les espoirs nutraceutiques.

Partie I : L'arthrose, une maladie dégénérative de l'articulation synoviale

En anatomie, une articulation correspond à la zone de jonction entre deux os, permettant la continuité de l'appareil squelettique et, selon les cas, un mouvement plus ou moins ample. La classification structurale en distingue trois types : les articulations immobiles ou synarthroses (typiquement, les articulations du crâne), les articulations semi-mobiles ou symphyses (comme les articulations intervertébrales), et les articulations synoviales ou diarthroses (comme l'articulation coxofémorale)⁴. C'est à ces dernières que nous allons nous intéresser tout particulièrement.

En effet, l'arthrose est une maladie de l'articulation synoviale, dans son ensemble. Cependant, il est à noter que le terme anglais d'*osteoarthritis* est souvent utilisé dans l'espèce féline de façon interchangeable avec *Degenerative Joint Disease*, qui, quant à lui, décrit également d'autres dégénérescences, par exemple des cartilages intervertébraux^{3,5}. Il est également à noter que la majorité de la recherche ayant eu lieu sur les articulations synoviales a été motivée par l'arthrose, ce qui, de ce fait, polarise les découvertes. Notamment, la plupart des données ont été soit prouvées chez l'Homme, soit chez l'animal dans une optique de recherche translationnelle.

1/ Rappels sur l'articulation synoviale saine

L'articulation synoviale, aussi nommée diarthrose, présente une structure complexe (Fig. 1). En effet, on lui distingue une grande variété de tissus d'état physique, propriétés mécaniques, caractéristiques structurales, fonctions et physiologies différentes. L'organe dans sa globalité est dédié à permettre le mouvement⁶⁻⁸. De cela émergent deux aspects : permettre le glissement relatif des surfaces articulaires lors d'un mouvement, et transmettre ou amortir les forces. Toutefois, la pérennité du système, notamment face à la répétition, impose non seulement que ces fonctions soient remplies de façon reproductible, mais également que le mouvement soit quasiment sans frottement et que les forces soient transmises dans des orientations non destructrices. Enfin, l'organe articulaire se retrouve intégré dans l'organisme, que ce soit au niveau de sa nutrition ou par diverses voies de communications, qu'elles soient locales ou systémiques.

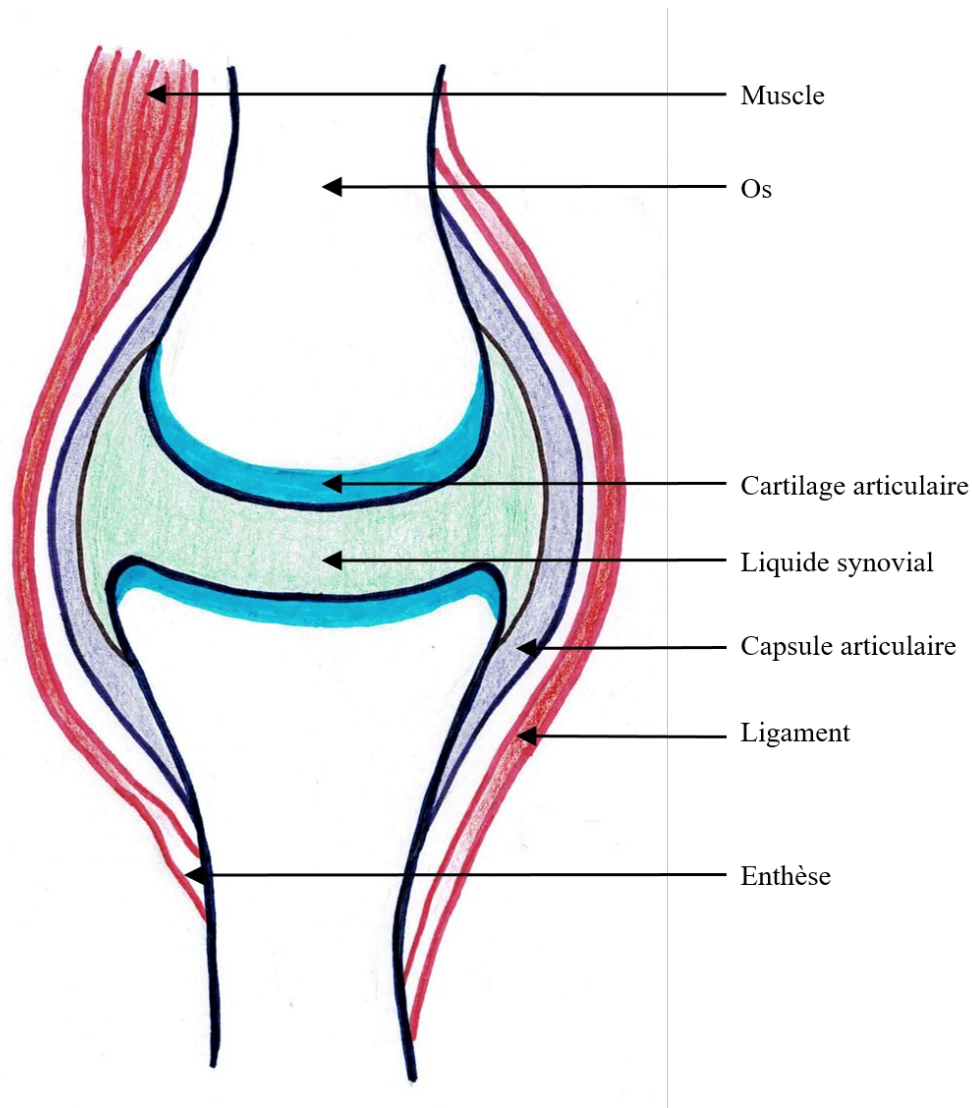


Figure 1 : Une articulation synoviale saine.

a) Structures permettant le glissement

- Le liquide synovial, lubrifiant naturel

Le liquide synovial, aussi appelé la synovie, est l'élément central de l'articulation synoviale. Il a été décrit pour la première fois par Galen en 175⁹, comme « une substance huileuse, un fluide gras, gélatineux, qui donne à chaque articulation un mouvement facile et une résistance à l'usure ». Son nom a été formé au XVI^e siècle par Paracelse depuis *ovum*, l'œuf, en raison de son aspect similaire à un blanc d'œuf cru⁹. Il s'agit en effet, à l'état physiologique, d'un liquide translucide, d'un jaune très pâle, visqueux et filant (Fig. 2)¹⁰. Il est présent en assez faible quantité dans l'articulation saine (0,3 à 1 mL chez l'homme¹¹ ; la quantité pourrait être autour de 0,1 à 0,25 mL chez le chat^{12,13}, la quantité dépendant bien entendu de la taille et l'état de l'articulation concernée). La bourse synoviale est délimitée par les cartilages

articulaires des os adjacents, et par la membrane synoviale, couche interne de la capsule synoviale, sur le plan transversal à l'articulation. La membrane synoviale recouvre aussi les pièces annexes intra-capsulaires, comme les ligaments ou ménisques. Elle est constituée d'un tapis inégal au nombre de couches de cellules variable, généralement entre une et trois.

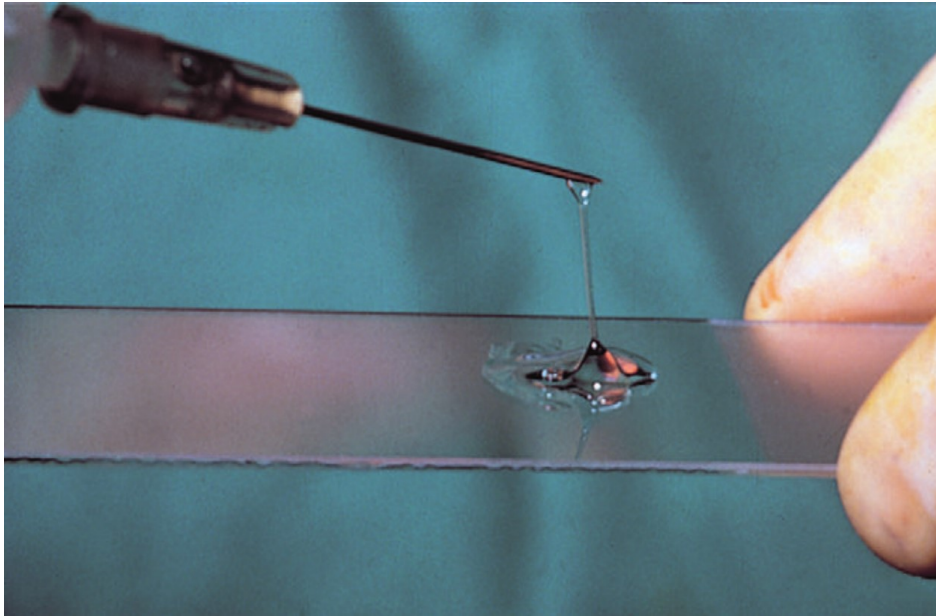


Figure 2 : Liquide synovial. Photo : Nelson et Couto¹⁰

Deux types cellulaires participent activement à la formation et à l'entretien du liquide synovial, que l'on appelle synoviocytes de types A et B. Les synoviocytes de type B sont les principaux constituants de l'intima de la membrane synoviale, ont une apparence proche de celle de fibroblastes, et réalisent une ultrafiltration sélective du sérum, formant la majorité du liquide synovial¹⁴. On y trouvera notamment autour de 11 g/L d'albumine, ce qui est environ 4 fois moins que la concentration sanguine¹⁵. Ils sécrètent également diverses molécules utiles à la lubrification telles que divers lipides (environ 3g/L), l'acide hyaluronique (environ 0,5 g/L), et la lubricine (ou protéoglycane 4, environ 0,02 g/L)¹⁶.

L'acide hyaluronique est un polymère glucidique de très grande taille, comprenant jusqu'à plus de 10.000 dimères d'acide glucuronique et N-acétylglucosamine. La charge et la polarité de ces unités glucidiques permettent la liaison de 4 molécules d'eau par dimère. Ainsi, l'acide hyaluronique participe activement à la pression osmotique dans le tissu, et donc *a fortiori* à la formation d'une structure visqueuse¹⁶. En plus de cela, les albumines forment des agrégats qui structurent un réseau avec l'acide hyaluronique, piégeant encore mieux l'eau autour des fibres et offrant des propriétés rhéopectiques au liquide synovial, c'est-à-dire que sa viscosité augmente avec la mise sous pression^{15,17}.

Les lipides présents dans le liquide synovial sont des phospholipides amphiphiles, similaires à ceux rencontrés dans les membranes biologiques. Ils semblent s'organiser en bicouches planes empilées, formant ainsi des multicouches enfermant des poches de liquide

synovial riches en acide hyaluronique. L'assemblage en couches est cependant sensible aux conditions physicochimiques, notamment l'oxydation, le rendant difficile à mettre en évidence ailleurs qu'*in vivo*^{16,17}.

La lubricine, ou protéoglycane 4, est une protéine présentant différents domaines complémentaires pour sa fonction : le domaine *vitronectin-like* lui permet de s'associer aux bicouches lipidiques (en suspension, ou de la membrane plasmique des synoviocytes ou cellules des cartilages avoisinants), et potentiellement aussi directement à la matrice extracellulaire ; le domaine *hemopexin-like* lui confère des propriétés antioxydantes, notamment pour les lipides ; enfin, le domaine *mucin-like* lui procure de nombreuses charges négatives, ce qui participe à son hydratation et lui apporte des capacités de repousse électrostatique (à l'égard de certains constituants de la matrice)^{18,19}.

L'association de ces composants confère donc au liquide synovial des capacités importantes de lubrification, et ce de façon mécanique et répétable.

- *Le cartilage articulaire, une structure souple et lisse*

La première évocation du cartilage est attribuée à Aristote⁹, dans les *Parties des Animaux*²⁰, où il le décrit « toutes les fois qu'il importe que la partie solide soit assez molle et assez spongieuse pour ménager la chair qui les environne. (...) La nature du cartilage est la même que celle de l'os ; entre eux, il n'y a qu'une différence du plus au moins. »²⁰ Si son étude incluait évidemment les oreilles et le nez, on ne peut lui retirer la qualité de la remarque. Le cartilage articulaire sera décrit un peu plus en détail ensuite notamment par Galen (II^e siècle), Avicenne (XI^e siècle) et Messa et Vesalius (XVI^e siècle)⁹, qui lui reconnaissent sa fonction d'amortissement et de facilitation des mouvements.

Le cartilage articulaire, est d'aspect lisse, blanc et brillant (Fig. 3)²¹. Il mesure chez l'homme de 2 à 4 mm d'épaisseur²², et moins d'un millimètre chez le chat (typiquement autour de 0,2 mm pour l'humérus)²³. Il est constitué essentiellement d'une matrice extracellulaire très abondante (95 % du volume)²⁴, dans laquelle on retrouve un faible nombre de cellules d'origine mésenchymateuse, les chondrocytes, qui ont pour rôle la sécrétion et l'entretien de la matrice²⁵.



Figure 3 : Vue macroscopique de cartilage articulaire. *Coude ouvert de chat, pièce d'autopsie.*

Dans la composition de la matrice, on retrouve en grande quantité de l'eau, des collagènes (sur lesquels nous reviendrons plus tard), de l'acide hyaluronique et des protéoglycanes. Ces derniers sont des assemblages supramoléculaires à trois niveaux. Le plus petit constituant en est le glycosaminoglycane (GAG), qui consiste en un polymère glucidique composé de dimères sulfatés de N-acétylglucosamine et d'acide glucuronique (pour le sulfate de chondroïtine) ou de galactose (pour le sulfate de kératane)²⁶. Le groupement sulfate est souvent porté par le carbone 6 de la N-acétylglucosamine. Ces motifs disacchariques portent donc une à deux charges négatives chacun. Le sulfate de chondroïtine est un plus grand polymère (autour d'une centaine d'unités dimériques) que le sulfate de kératane (autour d'une dizaine de ces motifs)^{26,27}. Ces sucres sont attachés en grand nombre à une protéine *core* ; cet assemblage en plumeau forme l'aggrécane²⁸. Il existe également d'autres protéoglycanes minoritaires, comportant d'autres chaînes glucidiques et protéiques. Les protéoglycanes sont ensuite liés de façon non covalente par des protéines *link* à l'acide hyaluronique pour aboutir à la formation de large macromolécules ramifiées (Fig. 4), très fortement chargées négativement et donc hydrophiles. La capacité à retenir l'eau de ces fibres fait du cartilage un gel^{28,29}.

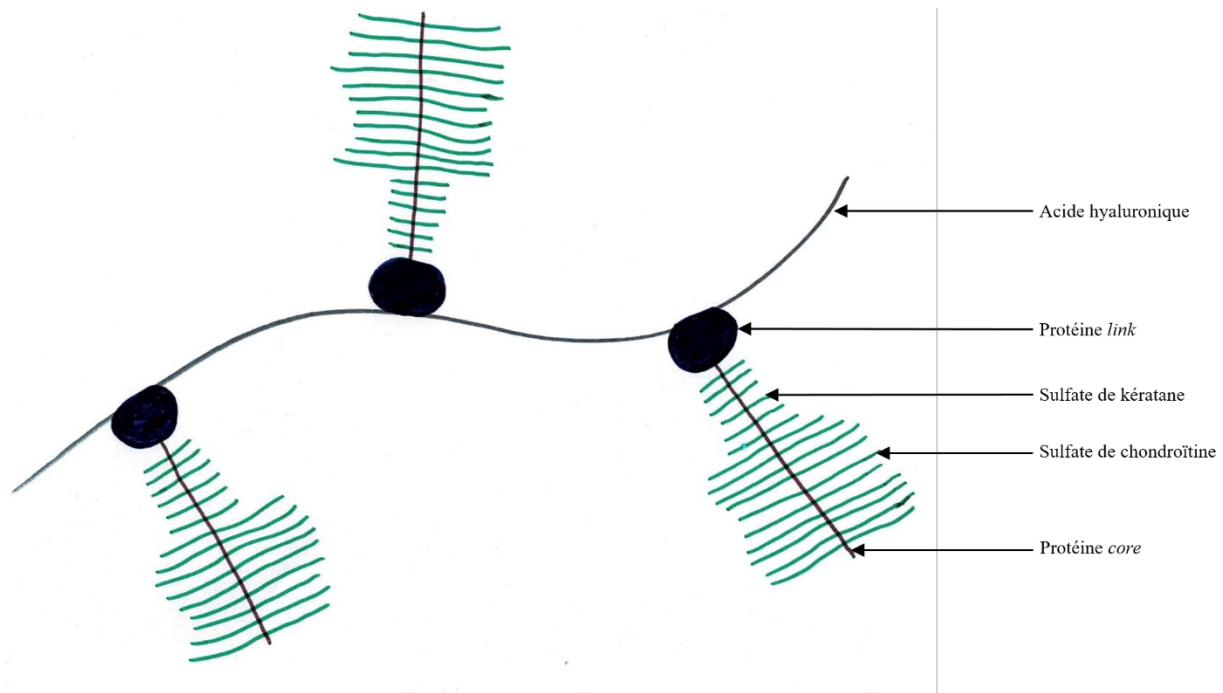


Figure 4 : Structure des aggrécane et association avec l'acide hyaluronique.

Pour ce qui est de sa participation au glissement articulaire, on pourra citer le lien avec le liquide synovial et l'aspect du tissu. L'aspect globalement lisse du cartilage est dû à la *lamina splendens*, qui est une structure fibreuse de 4 à 5 μm d'épaisseur en contact avec la bourse synoviale³⁰. Cependant, sa fonction majeure est d'attacher les molécules synoviales décrites plus avant (dont la lubriline et l'acide hyaluronique)^{30,31}. Si l'épaisseur du tissu semble anecdotique face à la forme globale des têtes osseuses, elle permet de réaliser de légers ajustements en cas d'incongruence et prévient de ce fait des frottements éventuels, et ce mécanisme se retrouve encore renforcé par sa souplesse sous pression³².

b) Structures permettant de conduire et supporter les pressions

Le fonctionnement de l'articulation impose la gestion de forces très importantes sur des surfaces réduites, occasionnant des pressions majeures. Dans un cadre dynamique, la force exercée varie entre autour de 2 (marche normale) et jusqu'à 3 à 5 fois (réception d'un saut) la force équivalente au poids du corps ; ces valeurs sont comparables pour des bipèdes et des quadrupèdes^{33,34}. Il conviendra donc d'avoir un système capable à la fois de transmettre efficacement les forces (pour pouvoir effectuer le mouvement), mais aussi de supporter les chocs. La protection contre les dommages causés par ces forces très importantes est double : il s'agit d'absorber une partie des impacts, et de s'assurer que les forces sont subies dans des angles physiologiques, processus que l'on qualifiera de stabilisation de l'articulation.

- Retour tribologique sur la synovie

Le liquide synovial participe à la transmission des chocs grâce à un comportement thixotrope, conféré notamment par l'acide hyaluronique. Cela signifie que plus la vitesse ou la fréquence des déformations augmente, plus le liquide synovial aura tendance à se gélifier. L'albumine possède aussi un rôle important dans cette propriété mécanique¹⁵. Elle est renforcée par un phénomène osmotique : la pression fait fuir une partie de l'eau, induisant un assèchement relatif de la synovie aux zones de pression maximale. Toutefois, le poids moléculaire important de l'acide hyaluronique (plus de 5.000 kDa) l'empêche de quitter l'espace synovial et fait de lui un important facteur osmotique pour limiter la perte d'eau et ainsi conserver la structure du tissu^{17,35}.

- Le cartilage, un tissu biphasique au comportement mécanique fascinant

Le cartilage présente lui aussi une structure gélifiée, assez fortement aqueuse. Ce tissu est beaucoup plus spécialisé aux conduction et absorption des pressions que le liquide synovial. Le niveau de complexité supramoléculaire de l'organisation est notamment permis par la présence de collagènes, en plus des composants, déjà développés, formant les agrégats de protéoglycanes.

Le collagène est une protéine à structure quaternaire, formé de façon extracellulaire à base de trois chaînes pro- α . Du fait de la présence d'un motif très répété Gly-X-Y, (X étant souvent de la proline et Y de l'hydroxyproline), les chaînes vont s'organiser en triple hélice en une fibrille de tropocollagène d'environ 300 nm de longueur pour 1,5 nm de diamètre³⁶. Ces fibrilles vont ensuite s'associer en une fibre de grande taille extrêmement résistante, le collagène. On devrait pourtant plutôt parler des collagènes ; il n'en existe pas moins de 28 types décrits, dont certains ne respectent cependant pas l'organisation fibrillaire. Dans le cartilage articulaire, le collagène de type II est majoritaire (environ 90%), mais on retrouve aussi les types I, III, V, VI, IX et XI^{21,37}. L'action concomitante d'autres protéines structurales comme la fibronectine permet une organisation reproductible de la matrice extracellulaire.

En fonction de l'organisation notamment de ses fibres de collagène, le cartilage présente une division en trois zones : superficielle, de transition et profonde³⁸ (Fig. 5) :

- la zone superficielle représente 10 à 20 % du volume total du cartilage, située juste sous la *lamina splendens*. C'est une zone très riche en fibres de collagène déposées transversalement à l'articulation. Elle représente ainsi une unité résistante aux forces de compression et de cisaillement ainsi qu'à la sortie de l'eau du tissu, et permet ainsi de maintenir l'intégrité du cartilage.

- la zone de transition représente 40 à 60 % du volume total du cartilage, et est constituée d'un réseau moins dense de fibres de collagènes, majoritairement obliques. Ces fibres sont conjuguées aux acides hyaluroniques portant des protéoglycanes, procurant de ce fait une structure globale solide au tissu.
- la zone profonde représente 30 à 40 % du volume total du cartilage. Elle présente une orientation des fibres de collagène transversales au plan de l'articulation. Ces fibres vont même se voir traverser la frontière de la zone, la *tide mark* (ou ligne de marée), et rejoindre le cartilage calcifié, sur lequel nous allons revenir^{21,22,38}.

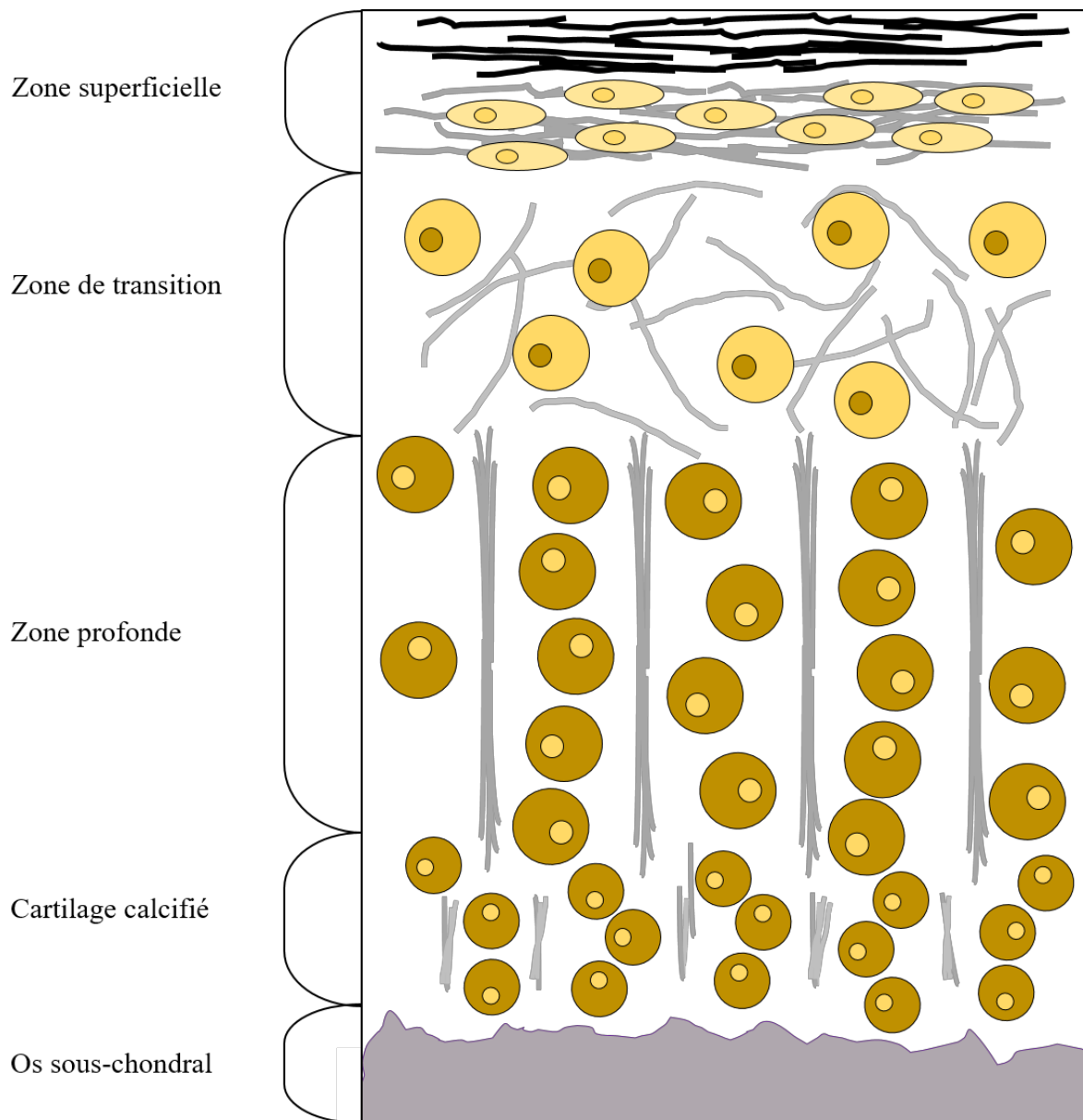


Figure 5 : Zones du cartilage articulaire. Inspiré par Servin-Vences et al. ³⁸.

Pour pleinement considérer la biophysique cartilagineuse, il convient de le représenter comme un élément biphasique^{25,39}. La mise en place d'une pression sur le cartilage induit dans un premier temps le mouvement des molécules d'eau au sein de la matrice. Cependant, en raison de la densité du réseau fibreux, cela induit des frottements qui résistent contre la pression dissipent une partie de l'énergie^{17,40}. Le déplacement d'eau vers les zones soumises à de plus faibles pressions se solde par un rapprochement des protéoglycanes. Or, ces molécules, comme les fibres d'acide hyaluronique auxquelles elles sont rattachées, sont massivement chargées négativement. Leur rapprochement suivant la fuite de l'eau interstitielle va donc participer au renforcement des interactions électrostatiques, qui évoluent selon la loi de Coulomb de façon inversement proportionnelle au carré de la distance.

$$\vec{F}_{1/2} = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0} \frac{\vec{r}_2 - \vec{r}_1}{\|\vec{r}_2 - \vec{r}_1\|^3}$$

où $\epsilon_0 \simeq 8,854 \times 10^{-12} \text{ F m}^{-1}$.

Toutefois, l'amortissement des chocs resterait assez faible, en ne représentant une dissipation que de 1 à 3 % de l'énergie totale⁴¹.

Enfin, la structure des fibres de collagène les rend extrêmement résistantes à la déformation dans le sens de leur longueur. Or, dans la zone profonde, les forces sont exercées dans cet axe. Elles offrent alors une capacité importante de résistance à la compression, mais avec peu de dissipation d'énergie mécanique. Il en est de même pour la phase liquide placée sous pression, qui transmet également les contraintes sans les réduire²⁵.

Ainsi, la composition du cartilage, notamment dans la zone de transition, lui offre une certaine souplesse et résistance à la compression. Ces propriétés sont aussi, sinon plus, importantes dans le cas de forces non parallèles à l'axe de l'articulation, donc des forces de cisaillement. En effet, la représentation de la Figure 6 nous rappelle que les fibres de collagène sont orientées obliquement dans la zone de transition. De ce fait, elles y opposent une résistance naturelle aux forces de cisaillement ou complexes. De plus, cette représentation met en évidence les rapprochements des glycosaminoglycanes et des acides hyaluroniques que nous évoquions à propos des interactions électrostatiques.

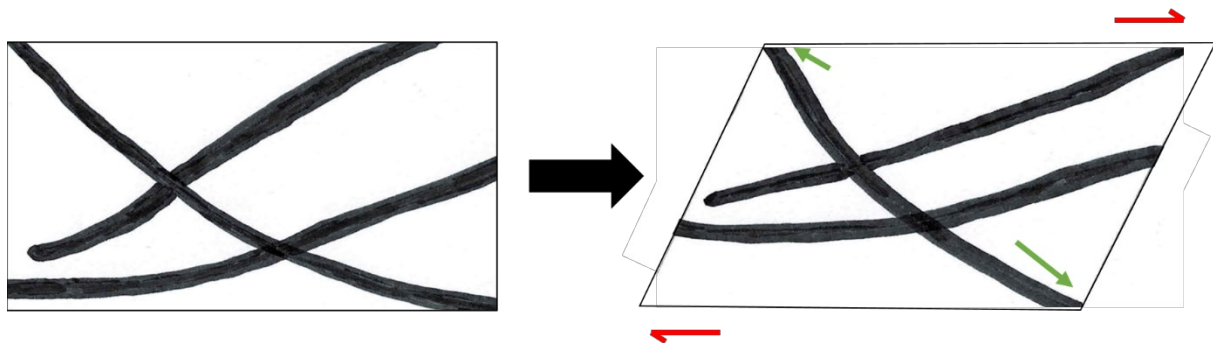


Figure 6 : Importance de l'orientation des fibres de la zone de transition dans la résistance aux forces non parallèles au plan de l'articulation.

Les flèches rouges représentent une contrainte de cisaillement, et les flèches vertes représentent la résistance opposée par la fibre diagonale.

- Le cartilage calcifié

Le cartilage calcifié se trouve entre la *tide mark* et l'os. La *tide mark* est une délimitation fibreuse permettant l'accroche des fibres de collagène émanant de la zone profonde du cartilage⁴². Cette ligne est contournée et irrégulière, assurant une meilleure cohésion entre les deux structures, et présente une ultrastructure trilamellaire (Fig. 5 et 7)^{41,43}. Cette cohésion à l'échelle moléculaire permet ainsi à cette jonction de faire preuve d'une grande résistance, notamment contre les forces de cisaillement.

Le cartilage calcifié est une zone aux caractéristiques intermédiaires entre le cartilage et l'os⁴². Là, des chondrocytes hypertrophiés sécrètent notamment du collagène X, agissant comme base de nucléation pour la précipitation calcique de l'ostéogénèse, mais pas de protéoglycane⁴⁴⁻⁴⁶. Cette zone se comporte alors mécaniquement comme un simple solide.

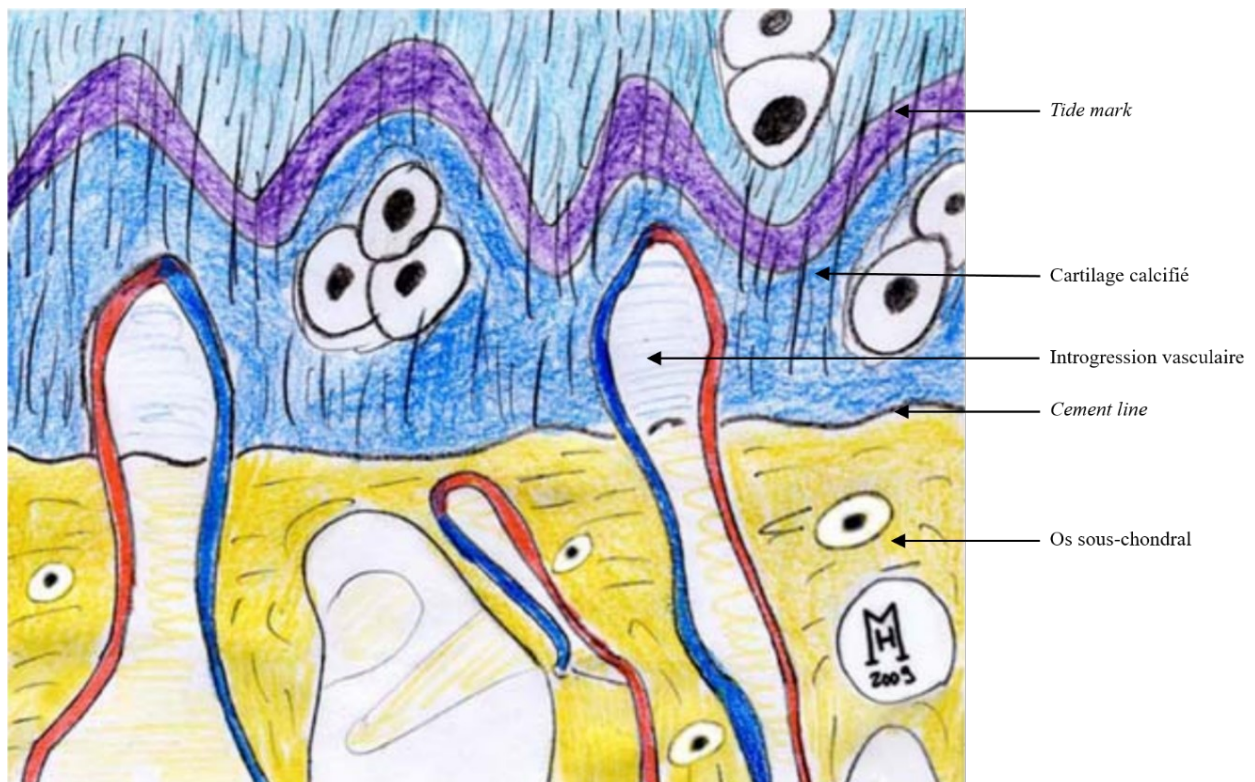


Figure 7 : Structure schématique du cartilage calcifié et de l'os sous-chondral. Utilisé avec la permission de Madry⁴¹.

- L'os, constituant parfois oublié de l'articulation

L'os est évidemment le principal tissu de transmission des contraintes, grâce à sa rigidité. La limite entre l'os en tant que tel et l'articulation est généralement tracée en-deçà de l'os sous-chondral. La définition de ce dernier est toutefois discutée. Nous allons pour cet exposé nous baser sur la définition présentée par Madry *et al.* en 2010⁴¹, le présentant comme l'épaisseur placée entre l'os médullaire et le cartilage calcifié, dont elle est séparée par la *cement line*, ou ligne de cémentation (Fig. 7). Cette surface, au même titre que la *tide mark*, est irrégulière, ce qui permet une meilleure adhésion des tissus entre eux. Il est toutefois intéressant de remarquer qu'aucune fibre ne se prolonge à travers la *cement line*, ce qui en fait une zone relativement fragile face aux forces de cisaillement. Toutefois, il arrive que des protrusions vasculaires réalisent des introgressions dans le cartilage calcifié (Fig. 7). La continuité structurale est en revanche présente entre l'os sous-chondral et l'os alvéolaire, ce qui permet une très bonne conduction des pressions entre les deux régions de l'os⁴¹.

Le plateau sous-chondral varie en épaisseur et densité selon l'articulation, ainsi qu'au sein d'une même articulation en fonction des pressions exercées. Il gagne en effet en épaisseur et densité avec l'augmentation de la conduction des pressions, le facteur pouvant atteindre 12 fois dans le plateau tibial^{41,47}. Sa taille totale semble comprise chez l'homme entre 100µm et

1mm. En microscopie à balayage, on distingue que sa structure est réticulée. En effet, on lui reconnaît une structure en plaques de 0,2 à 0,4mm d'épaisseur, croisées, entourant des alvéoles de 0,4 à 0,6mm de diamètre⁴¹. Cette structure semble conférer à l'os sous-chondral un module d'élasticité plus faible, ce qui va donc s'accompagner d'une plus grande déformabilité (une dizaine de fois plus grande que celle de l'os 'classique')⁴⁸. Cela place l'os sous-chondral comme principal mécanisme d'amortissement des chocs de l'articulation, avec une atténuation de l'ordre de 30 % des charges⁴¹.

De plus, cette structure alvéolaire permet à l'os sous-chondral d'avoir une bonne résistance aux forces exercées dans d'autres axes que celui de l'articulation.

- Les systèmes annexes de stabilisation : ligaments, capsule, ménisques, bourrelets

L'os est également le point d'attachement de tous les systèmes annexes de stabilisation de l'articulation, qui en sont directement (capsule synoviale et ligaments) ou indirectement (muscles et tendons) stabilisateurs. L'étude des tissus musculaires et tendineux est cependant en dehors du cadre de notre travail.

La capsule synoviale est une enveloppe fibreuse, tapissée en sa face interne par la membrane synoviale, accrochée sur les os de part et d'autre de l'articulation, la délimitant de ce fait. Elle est souvent fusionnée avec les ligaments périarticulaires, ce qui la renforce et l'épaissit⁴⁹. Un ligament est en effet un élément fibrocartilagineux qui lie un os soit à un autre os, soit à un autre élément fibrocartilagineux, tel qu'un ménisque. On pourra noter qu'en cas de ligaments intra-articulaires, tels que les ligaments croisés du genou, une couche d'intima de la membrane synoviale vient les recouvrir pour ainsi les garder séparés du liquide synovial¹⁹. Les ligaments présentent également une certaine élasticité, leur permettant de s'étirer d'environ 6 % de leur longueur initiale⁵⁰. Il est d'intérêt de citer ici que ces tissus sont innervés, contrairement au cartilage, et sont donc responsables d'une partie importante de la sensibilité de l'articulation.

Les ménisques, enfin, sont des structures particulières caractéristiques du genou/grasset. Sous la forme de croissants fibrocartilagineux, ils permettent de compléter la congruence articulaire, ce qui limite les frottements, et améliorent la répartition des chocs sur les surfaces osseuses. En effet, ils transmettent de 50 à 100 % des pressions, selon le mouvement, et participent dans le même temps à l'absorption des chocs⁵¹. De façon similaire, certaines articulations comme l'épaule contiennent également un bourrelet, qui est un disque fibrocartilagineux à section triangulaire, permettant de parfaire la congruence articulaire et de mieux délimiter l'espace intra-articulaire⁵².

c) L'articulation, un organe actif

Malgré l'importance de sa structure dans le remplissage de son rôle mécanique, considérer l'articulation comme un organe passif serait une simplification trop grossière. En effet, s'il est vrai que la structure est *globalement* stable dans le temps et *relativement* peu active métaboliquement, l'organe articulaire présente une physiologie atypique, qu'il est primordial de saisir pour mieux concevoir l'arthrose. Cela repose sur deux grands axes : le premier concernera la nutrition et le métabolisme articulaire, ce qui comprend son entretien ; le second sera orienté vers la communication et les liens entre les tissus, et avec d'autres organes. Nous ne détaillerons en revanche pas le développement et la croissance de l'organe articulaire.

- L'os et son remodelage

Grâce à son état majoritairement minéral, l'os est par essence un tissu stable. Toutefois, il fait preuve d'une importante capacité d'adaptation aux contraintes mécaniques, de telle façon qu'il optimise sa forme au patron de contraintes qu'il subit^{53,54}. Ces adaptations se font en trois temps : d'abord une résorption de l'os, puis une phase de réversion, et enfin la formation de nouvel os (Fig. 8). Le processus entier peut durer jusqu'à 6 mois. En effet, les phases de résorption, réversion et néoformation peuvent respectivement durer autour de 2, 5, et 16 semaines^{45,55}.

Le contrôle du remodelage est particulièrement complexe. La communication entre les différentes cellules actrices passe notamment par l'équilibre entre RANK (*Receptor activator of NF- κ B (Nuclear Factor kappa B)*), porté par les ostéoclastes), RANKL (son ligand, sécrété par les ostéocytes) et l'ostéoprotégérine (OPG), un analogue soluble de RANK, en faisant donc un antagoniste de RANKL, sécrétée par les ostéoblastes⁵⁵.

Le remodelage osseux est également sujet à des messages extérieurs, notamment hormonaux (comme la parathormone, l'hormone de croissance, ou les stéroïdes (glucocorticoïdes comme œstrogènes)) et cytokiniques (comme le TGF β (*Transforming Growth Factor beta*) ou le TNF α (*Tumor Necrosis Factor alpha*))⁵⁵. Ces contrôles extérieurs s'ajoutent à d'autres messagers à l'action locale, parmi lesquels on pourra citer les produits de la Prostaglandine G/H Synthetase (PGHS-2, aussi appelée COX-2, pour CycloOXygénase 2), l'*Insulin Growth Factor*, ou encore la substance P^{53,56,57}. Ces interactions vont ensuite moduler les niveaux relatifs de RANK/RANKL et de l'OPG, pour stimuler ou ralentir les différentes phases du remodelage.

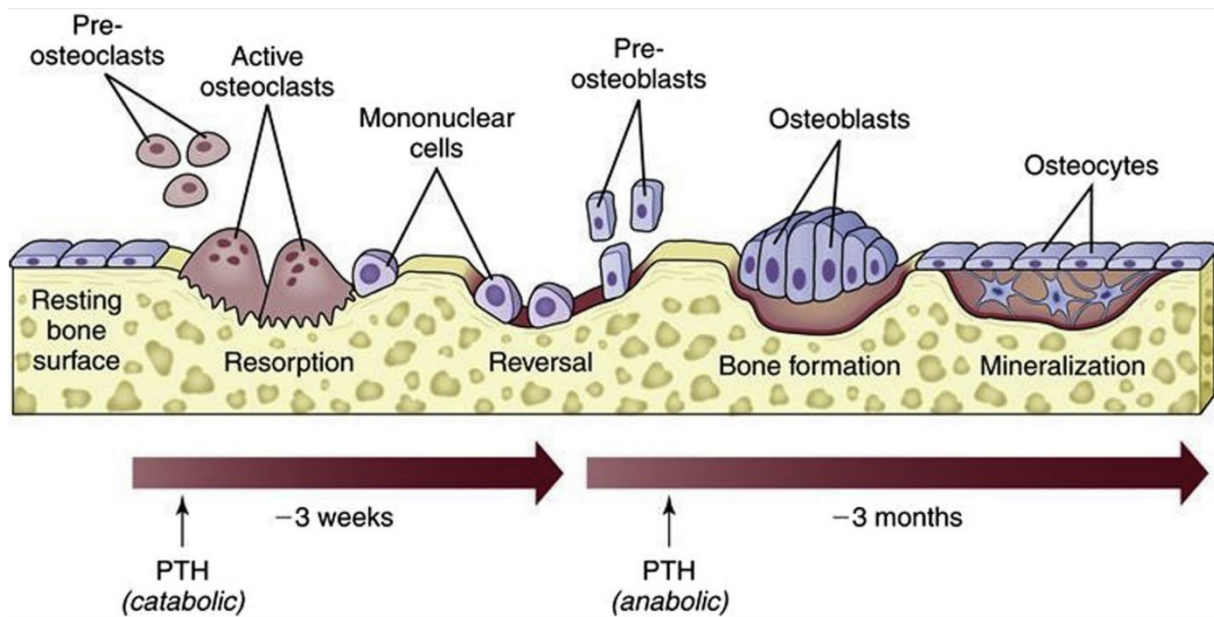


Figure 8 : Le remodelage osseux. PTH = Parathormone. Utilisé avec accord de Nandiraju et Ahmed.⁴⁵

- La nutrition particulière du cartilage

Le liquide synovial est un ultrafiltrat sanguin, ce qui implique que sa composition ressemble à celle du sérum. Toutefois, la membrane synoviale, et plus précisément donc les synoviocytes de type B en filtrent les protéines d'un poids moléculaire supérieur à 160 kDa³⁵, ce qui ne laisse passer environ qu'un tiers des protéines sanguines. Cela le rend notamment relativement riche en albumine (65 kDa environ), et en petits nutriments (ions, sucres simples, acides aminés et acides gras), qui diffusent librement. Il est intéressant de noter que le contrôle de la perfusion articulaire est entièrement effectué par le système nerveux sympathique⁵⁸.

Le cartilage articulaire sain est avasculaire. Sa nutrition repose en effet sur la diffusion des nutriments depuis la synovie. Celle-ci se fait de façon passive avec une faible efficacité, mais également et surtout de façon dynamique en cas de mise sous pression de l'articulation. En effet, la mise en mouvement des liquides à la fois synoviaux et intra-cartilagineux permet la réalisation d'échanges entre eux, amenant de ce fait des nutriments dans la matrice cartilagineuse, et permettant l'excrétion des déchets vers la synovie³¹. Cette nutrition par imbibition ne concerne cependant que les petites molécules, puisque les macromolécules telles que l'albumine ne parviennent pas à pénétrer la matrice cartilagineuse³¹.

De l'autre côté du cartilage, l'os sous-chondral est traversé par de nombreuses alvéoles sanguines émanant de l'os médullaire sous-jacent (Fig. 7). Certaines perforent la *cement line*, notamment aux zones de pression maximale⁴¹. Cela permet un apport nourricier directement par voie sanguine dans ces zones du cartilage calcifié. Toutefois, la diffusion au sein du cartilage calcifié est faible, et la majorité du tissu repose encore sur la diffusion depuis la synovie pour se nourrir³¹.

- Le métabolisme cartilagineux

Le cartilage possède un métabolisme assez atypique. En effet, le chondrocyte sain vit en conditions hypoxiques, entre 0,5 et 10 % d'O₂, selon la profondeur et les sources d'approvisionnement^{59,60}. Ces cellules sont pour autant parfaitement adaptées à leur environnement, qui en retour les maintient dans leur état métabolique ; ainsi, *in vitro*, les cultures primaires placées à 20 % d'O₂ vont se différencier après quelques passages (de l'ordre de trois passages), quand leur phénotype se maintient plus longtemps en culture hypoxique⁶¹. Ces adaptations métaboliques se retrouvent par exemple au niveau de la dépendance des chondrocytes au glucose, qui est moins consommateur en oxygène que les autres sources d'énergie⁶⁰. Cependant, leur catabolisme n'est pas uniquement glycolytique comme on pourrait l'imaginer, mais repose bien sur la respiration oxydative⁶². En parallèle de cela, le glucose est également utilisé pour la synthèse des polymères glucidiques de la matrice extracellulaire.

Le principal poste de dépense métabolique des chondrocytes est l'entretien de la matrice extracellulaire. En effet, ces cellules se divisent peu³¹, ce qui confère au cartilage des capacités limitées de cicatrisation. De plus, contrairement à d'autres tissus comme la peau, le cartilage articulaire n'a ni apport sanguin à proximité (nécessaire pour l'arrivée des cellules immunitaires qui *in fine* induisent le phénotype anti-inflammatoire de cicatrisation), ni fibroblastes, qui représentent des outils primordiaux dans la cicatrisation⁶³. Cette faible capacité de réaction impose donc un entretien constant de la matrice extracellulaire, encore renforcé par le faible nombre des chondrocytes par rapport au volume de ladite matrice. Cependant, les composants en sont extrêmement résistants : la demi-vie des protéoglycanes est d'environ 25 ans, quand celle du collagène II est estimée à plusieurs centaines d'années²². Cela impose donc en parallèle la destruction de la matrice déjà sécrétée, et la synthèse de nouvelles molécules. Les principales protéases actives sont les MMP (*Matrix MetalloProteinase*) et les ADAMTS (*A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs*) qui visent respectivement le collagène et les aggrécane^{21,28}.

Toutefois, cet entretien ne se fait pas de façon aléatoire. Pour le comprendre, il faut concevoir la structure cartilagineuse à un niveau de détail encore supplémentaire : en plus de sa division zonale, le cartilage présente une division régionale en 3 types de territoires, que l'on appelle l'espace péri-cellulaire, l'espace territorial et l'espace interterritorial, en fonction de la distance au chondrocyte (Fig. 9).

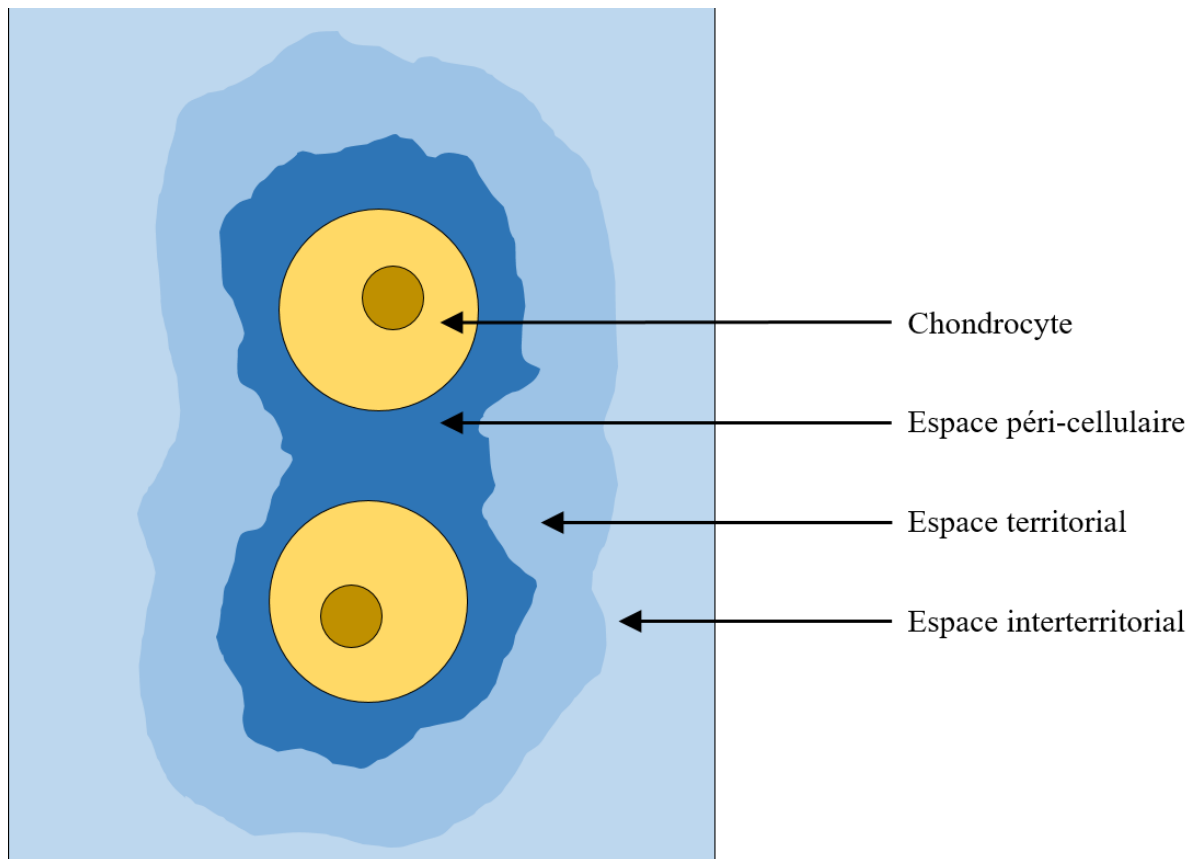


Figure 9 : Zones de la matrice extracellulaire cartilagineuse.

La région péri-cellulaire est assez fine, de l'ordre de 1 à 5 μm , et contient du collagène VI, qui est non fibrillaire et permet l'accroche de la membrane cellulaire du chondrocyte à la matrice extracellulaire, en association notamment avec la fibronectine³⁸. Ce réseau assez dense se prolonge jusqu'à l'espace territorial, et permet ainsi au chondrocyte de 'sentir' son environnement de façon précise : en effet, il possède plusieurs types de canaux mécano-dépendants, lui permettant de ségréger des pressions appliquées directement sur sa membrane de pressions subies par sa matrice proche³⁸. Cela induirait notamment la mise en fonctionnement des systèmes d'entretien cartilagineux, médiée par des mouvements d'ions Calcium⁶⁴. Toutefois, il semble que le cartilage ne fournisse pas d'adaptation macroscopique, comme un épaissement, en réponse aux pressions subies, alors qu'il s'amincit en leur absence⁶⁵. Cela permet de souligner l'importance de la fonction articulaire dans le maintien d'une articulation saine.

La régulation de l'équilibre en synthèse et dégradation de la matrice extracellulaire se fait également notamment par la voie NF- κB ⁶⁶, ce qui la rend susceptible à de nombreuses cytokines, comme le TGF β , nécessaire pour maintenir la différenciation des chondrocytes⁶⁷.

- Liens entre l'articulation et les voies inflammatoires

Les tissus articulaires, nous l'avons vu, sont très inégalement vascularisés. Cela se répercute évidemment sur la capacité qu'a le système immunitaire à agir sur eux. Suivant un développement similaire à celui que nous avons suivi pour la nutrition des tissus, nous allons nous intéresser à la relation qu'ils ont avec le système immunitaire.

Le liquide synovial, en plus de sa qualité d'ultrafiltrat sanguin, est très faiblement cellulaire, et contient majoritairement des mononucléaires. La valeur de référence maximale chez le chat sain est de 3000 globules blancs/ μL , soit moins de 3 cellules par champ au microscope optique à $\times 40$ ¹⁰. Ces mononucléaires sont en fait les synoviocytes de type A, qui sont à concevoir comme les monocytes résidents de l'articulation. Leur rôle principal est l'entretien du liquide synovial ; on estime que 10 % sont vacuolisés dans une articulation saine¹². Ils sont cependant capables d'une importante production cytokinique en réponse à des signaux extérieurs. En effet, les cytokines ont généralement une taille proche de 20 kDa, ce qui leur assure une bonne diffusion à travers la membrane synoviale. L'accès à l'articulation est normalement impossible pour les autres cellules, mais on trouve physiologiquement une faible proportion.

La diffusion des cytokines vers le cartilage, grâce aux mouvements d'eau, est aussi possible, et il en est de même pour les facteurs du complément⁶². L'arrivée de substance P, à l'action pro-inflammatoire, est aussi possible via l'innervation de la capsule articulaire⁵⁶. Là encore, la *lamina splendens* bloque la migration des cellules immunitaires dans le cartilage sain.

Dans le genou, on retrouve aussi en plus le coussinet adipeux infra-patellaire. Comme tout tissu adipeux, il a la capacité de synthétiser des adipokines, qui peuvent avoir une action locale importante, au vu des concentrations localement atteintes⁶⁸⁻⁷⁰. Cependant, les informations sont encore trop parcellaires pour pouvoir décrire de façon précise son rôle dans une articulation saine.

Conclusion partielle :

L'articulation est un organe complexe, qui varie en forme, taille, et composition dans le corps, selon la localisation et les os et pièces annexes présentes. A cette première échelle de complexité d'organisation s'ajoute la multiplicité des tissus constitutifs de cet organe, aux caractéristiques très diverses. Ensuite, à un plus fort grossissement, les ultrastructures des tissus présentent aussi des zonations. Encore davantage en détail, les sous-parties des matrices extracellulaires ne sont pas uniformes. Finalement, on trouve de la variabilité dans les constituants moléculaires, comme avec les différents types de collagènes, ce qui conclue un cinquième niveau de complexité structurelle de l'organe articulaire. Ces observations sont rassemblées dans la Figure 10.

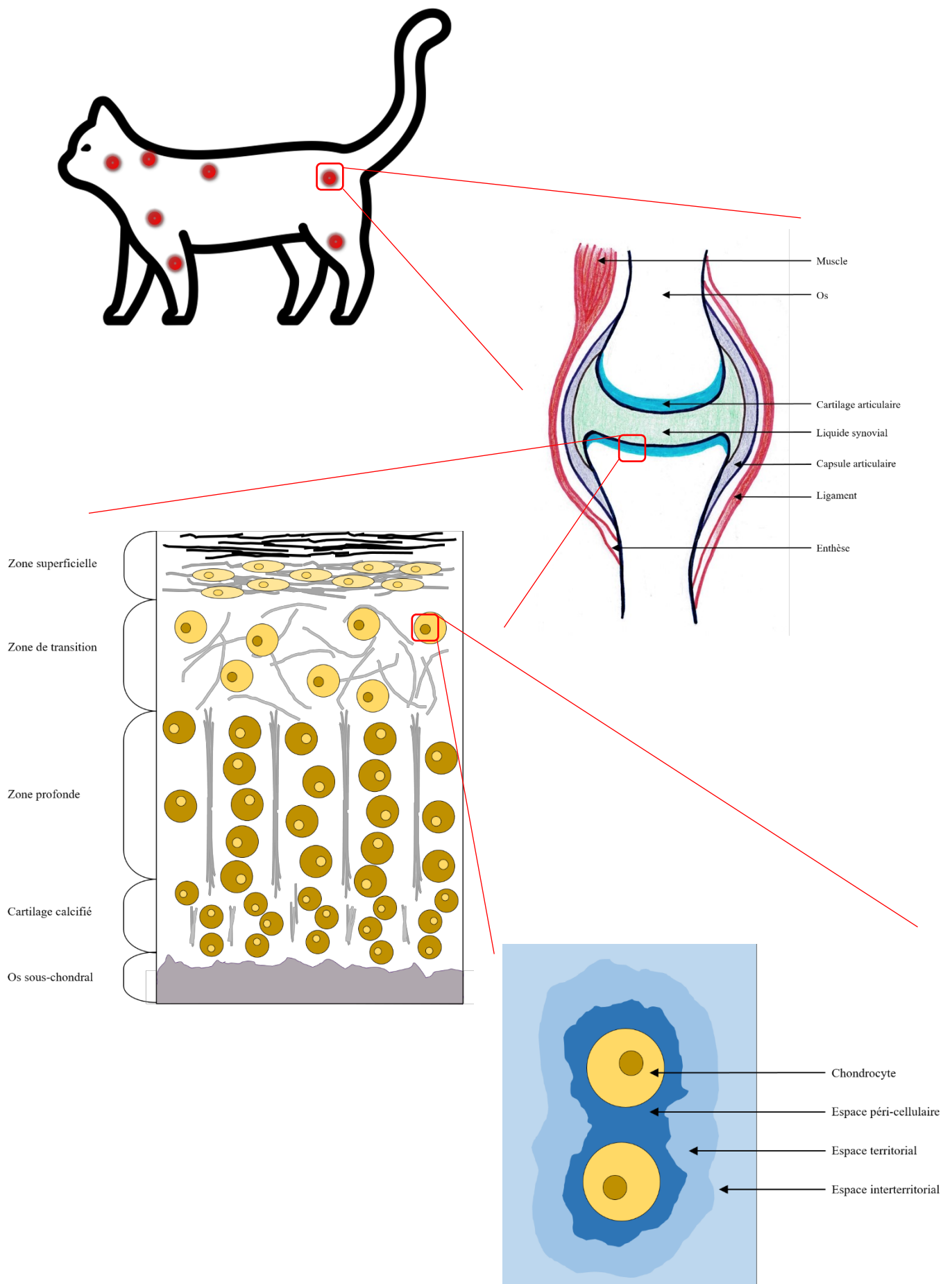


Figure 10 : L'articulation synoviale, une complexité d'organisation à plusieurs échelles.

2/ L'arthrose du chat

L'arthrose a longtemps été décrite comme une maladie non-inflammatoire due à la simple usure mécanique, pour laquelle l'anglais a consacré l'expression *wear-and-tear*⁷¹. La considération de cette affection comme une dégénérescence du seul cartilage a longtemps été prépondérante^{9,72}. L'extrême richesse de l'organe articulaire en échanges et coopérations entre ses différents tissus se retrouve dans la physiopathologie de l'arthrose, que la connaissance actuelle pousse à qualifier de maladie de l'ensemble de l'organe articulaire. Toutefois, cette connaissance reste encore incomplète chez l'homme, et encore plus chez le chat.

Sa prévalence dans l'espèce féline est estimée entre 22 et 91 %, selon les études⁷³⁻⁷⁹. La largeur de cet intervalle d'estimations pourrait être due à l'échantillonnage et aux méthodes diagnostiques employées. La précision des estimations de prévalence sera justement rediscutée dans la troisième partie, s'intéressant aux méthodes diagnostiques de cette affection.

a) Éléments symptomatiques généraux et atteintes tissulaires

- *Tableau clinique*

L'arthrose se caractérise par une altération de l'articulation et une douleur chronique. Le diagnostic s'établit majoritairement soit de façon clinique, avec une expression de symptômes, soit avec des méthodes d'imagerie médicale. L'ordre relatif d'apparition des signes cliniques et radiographiques est difficile à établir. En effet, on peut mettre en évidence des articulations affectées à la radiographie sans signes cliniques associés^{12,80}, mais aussi des articulations où des douleurs sont apparues avant que les modifications radiographiques ne soient visibles^{12,80,81}. Il n'existe donc pas de corrélation entre les gravités des signes radiographiques et des symptômes⁸⁰. Toutefois, les chats présentant les signes radiographiques les plus importants présentent également souvent des signes cliniques marqués⁷³. Cette observation est assez commune en médecine humaine aussi⁸². Nonobstant, il apparaît utile de définir deux grandes phases de l'affection, la première asymptomatique et la deuxième clinique, toutes deux présentant un degré plus ou moins important d'altérations au sein de l'articulation, visibles ou non à l'examen radiographique. On distingue alors deux entités, l'arthrose clinique et l'arthrose radiographique. Certains auteurs décrivent même une multiplicité des phénotypes arthrosiques⁸³.

L'expression clinique de l'arthrose repose essentiellement sur la douleur chronique articulaire. Elle peut être de faible intensité, par exemple lorsque que l'articulation est au repos, dans un angle favorable ou après un échauffement, ou alors être de plus haute intensité, comme après un effort court et violent¹⁰. En effet, la sensibilité de l'articulation se fait majoritairement au niveau de la capsule synoviale^{58,72} ; ainsi les pressions appliquées dans l'articulation

augmenteront les niveaux de stimulation algique. Cette douleur a pour conséquence logique une diminution de l'amplitude ou raréfaction des mouvements⁸⁴. Celle-ci se double d'une réduction de l'amplitude de l'articulation^{80,85}. Cela peut parfois se traduire par une boiterie, seulement présente dans moins de la moitié (16,7 à 43 %) des cas^{77,78}. En effet, l'agilité des chats, ainsi que la discrétion de leurs manifestations de douleur, masquent souvent la boiterie⁸⁶. De plus, elle est plus difficile à objectiver voire absente en cas d'affection bilatérale, qui représente 40 à 79 % des cas d'arthrose chez le chat, selon les articulations⁷⁴. La baisse d'activité physique est notamment observée vis-à-vis des sauts^{78,84}. On peut également trouver de l'abatement, de l'anorexie, une perte de poids, et un comportement modifié auprès de la litière, avec notamment des excréments hors et en bordure de celle-ci (dus à une incapacité à accéder ou une gaucherie dans la litière)⁸⁴. Il s'agit donc de signes diversifiés d'expression de la douleur chronique, qui seraient aussi souvent exprimés que la boiterie, sinon plus⁸⁴.

D'autres signes cliniques existent, comme le gonflement de l'articulation et des tissus mous associés, ainsi qu'une amyotrophie et perte de force musculaire pouvant être légères à graves suivant la chronicité^{77,87}. Le gonflement est principalement dû à l'inflammation locale. L'amyotrophie serait causée directement par le développement arthrosique, avant d'être renforcée par des atteintes nerveuses associées et la diminution de la mobilisation musculaire⁵⁸. Nous reviendrons sur ces atteintes périphériques lors de l'étude physiopathologique.

Chez le chat, les articulations les plus touchées sont le coude et la hanche^{78,80} ; le coude est souvent le plus sévèrement touché^{3,74}. Une explication possible serait que la stature quadrupède induit une charge plus importante portée par les membres antérieurs, estimée à 75 % du poids chez le chat^{88,89}. De plus, les membres antérieurs sont ceux qui sont présents à la réception des sauts, donc soumis de façon répétée à des chocs importants. Or, l'anatomie de l'épaule du chat, avec un rôle très important des muscles de la ceinture scapulaire et une importante mobilité, diminue la charge imposée à l'articulation scapulo-humérale. En revanche, la main et le pied sont rarement touchés chez le chat⁷⁸.

- Altérations structurales de l'articulation

Comme souvent en médecine, les signes cliniques ne seront pas tous retrouvés chez un même sujet. Toutefois, en raison de l'incertitude au niveau de la prévalence de la maladie elle-même, il est actuellement impossible d'estimer précisément les fréquences d'apparition des différents symptômes chez le chat.

L'arthrose atteint l'ensemble des tissus articulaires. Si la physiopathologie, à laquelle nous consacrerons le prochain développement, permettra de les traiter de façon intégrée, la description des lésions se verra restreinte à un catalogue, commençant dans la synovie, avant de s'éloigner du cœur de l'articulation.

Les modifications du liquide synovial concernent à la fois sa quantité, sa composition chimique, sa cellularité et son aspect macroscopique. Il présente des caractéristiques inflammatoires. Ainsi, son volume peut être augmenté, parfois accompagné d'une effusion synoviale, et cette augmentation de volume est souvent plus marquée après un effort. Sa couleur sera davantage jaunâtre, légèrement trouble, mais d'une viscosité généralement conservée, quelquefois légèrement diminuée¹⁰. La turbidité du liquide synovial est notamment reliée à sa cellularité⁹⁰. En effet, on y trouvera une concentration plus riche en cellules, notamment inflammatoires, comprise entre 1000 et 6000 cellules par microlitre¹⁰. Il est alors également possible de trouver des neutrophiles, généralement en-dessous de 12 %, pouvant occasionnellement monter jusqu'à 20 %, mais reste toujours stérile^{10,91}. Le liquide synovial se voit aussi enrichi en cytokines pro-inflammatoires, comme les Interleukines 1 β (IL-1 β) ou IL-6, ou le TNF α ^{92,93}. En cas de libération d'enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire, des dérivés de l'acide hyaluronique de plus faible taille seront formés. Cette dégradation est la principale cause de modification de la viscosité du liquide synovial⁹².

Le profil inflammatoire du liquide synovial se retrouve également dans son enveloppe. En effet, la capsule synoviale présente un épaissement ainsi qu'une infiltration de cellules inflammatoires, parfois accompagnée d'une prolifération des synoviocytes⁹⁴. Sa vascularisation se retrouve aussi augmentée. Il est également possible, quoique rare, de trouver des cristaux de minéral osseux dans la capsule synoviale, il s'agit d'ostéochondromatose^{5,94,95}. Des modifications se retrouvent aussi au niveau des ménisques, qui présentent régulièrement chez le chat des calcifications dans leur zone externe⁹⁴. Enfin, les ligaments pourraient être fragilisés, vu que le taux de rupture asymptomatique en contexte d'arthrose semble assez élevé^{94,96}.

Toujours en contact avec la solution pro-inflammatoire que représente le liquide synovial arthrosique, on trouve également le cartilage ; la communication avec les messagers inflammatoires du liquide synovial est d'autant plus importante en raison des échanges entre les deux tissus. En début d'évolution, le cartilage apparaît de taille normale voire augmentée dans les zones de pression maximale²³. Cela s'accompagne, à l'analyse histologique, d'une augmentation du nombre de chondrocytes, qui apparaissent activés, de taille parfois augmentée. Cette tendance s'inversera avec la progression de la maladie : en effet, le cartilage articulaire présentera alors plutôt un amincissement, surtout aux zones de pression maximale⁹⁷. De même, dès le début d'évolution le cartilage articulaire fixe moins les colorations, comme la safranine ; l'image à l'histologie montrera de la fibrillation, révélatrice d'une perte de l'organisation normale⁹⁸. Sur des stades d'évolution quelque peu plus avancés, on pourra voir des fractures verticales, plus ou moins profondes⁹⁸. Progressivement, des lignes d'usure creusées dans l'axe du mouvement apparaissent en fin d'évolution, pouvant culminer en des érosions totales du cartilage articulaire⁹⁵. Sa consistance sera également modifiée, notamment avec une augmentation de sa rigidité.

Enfin, la structure en couches du cartilage articulaire se retrouve perturbée voire perdue. En effet, la zone intermédiaire est celle qui s'amincira en premier, inversant de ce fait les

rapports de taille ; le cartilage calcifié réalise une introgression dans la zone profonde, allant jusqu'à la formation d'une seconde *cement line* ; enfin, des vaisseaux sanguins peuvent aussi présenter une introgression depuis l'os sous-chondral jusqu'à la *tide mark*⁴⁰. Le nombre de chondrocytes présents est initialement augmenté, mais rapidement diminué^{99,100}. A l'échelle moléculaire, on retrouve une concentration plus importante de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β , l'IL-6, ou le TNF α , citées précédemment, ainsi que des enzymes et produits de dégradation de la matrice extracellulaire, sur lesquels nous reviendrons dans la prochaine partie⁹².

Enfin, l'os se voit également affecté. L'os sous-chondral subit un épaissement irrégulier de ses feuillets, qui gagnent également en densité^{41,43}. Cela diminue sa souplesse et sa capacité d'absorption des chocs⁴⁰, et se traduira par une sclérose à l'examen radiographique⁵. De plus, des proliférations osseuses supplémentaires peuvent arriver à deux autres localisations. Les premières sont les ostéophytes, qui se forment en surface de l'os^{3,95}. Elles deviennent progressivement visibles par radiographie, après avoir atteint une certaine taille⁵. On trouve enfin des proliférations osseuses au niveau des enthèses, alors qualifiées d'enthésophytes⁶.

b) Ce qu'on sait de la physiopathologie

La connaissance actuelle de la physiopathologie arthrosique est encore très lacunaire, d'autant plus chez le chat ; et beaucoup d'efforts sont développés actuellement dans une perspective de santé globale¹⁰¹. Dans tous les cas, il convient de garder en tête les limites des translations des résultats¹⁰². Nous nous efforcerons de présenter d'abord ce que l'on sait de la physiopathologie chez le chat, avant de compléter les mécanismes physiopathologiques supposés en s'inspirant des résultats prouvés dans d'autres espèces.

Avant toute chose, il convient de rappeler que l'arthrose est une maladie dégénérative. Cela se retrouve dans sa physiopathologie, avec la présence de nombreuses boucles d'autoaggravation. De plus, même si elle n'est que faiblement inflammatoire, la physiopathologie arthrosique repose sur un mécanisme inflammatoire, avec la sécrétion de cytokines, l'arrivée et l'activation de cellules immunitaires dans l'articulation, et enfin l'angiogenèse associée⁹². Il est enfin, à l'heure actuelle, impossible de définir quel est l'élément déclencheur de l'affection, et il est possible qu'il s'agisse d'une accumulation de dommages individuellement non significatifs apportés à l'articulation, dépassant les capacités de récupération. L'arthrose primaire, définie par l'absence de cause identifiée, semble toutefois plus rare chez le chat que chez l'homme⁴⁰. Elle représenterait néanmoins 74 à 87 % des cas félins^{75,78}.

La première altération de l'articulation se situe selon certains auteurs dans le cartilage, et serait plus précisément la perte des protéoglycanes^{103,104}. Pour autant, d'autres vont plutôt invoquer la fibrillation du cartilage articulaire^{40,98}. Les deux se déroulent très vite de façon concomitante. En effet, les dégradations des deux composants majeurs de la matrice extracellulaire cartilagineuse, que sont les protéoglycanes et le collagène de type II, sont respectivement causées en majorité par ADAMTS-4 et 5, aussi appelées aggrecanases, et MMP-13^{104,105}. Or, ces enzymes sont toutes sécrétées par les chondrocytes, à la fois de façon constitutive à faible taux, mais aussi de façon plus importante en condition de stress¹⁰⁴. En parallèle de ces enzymes de dégradation, les enzymes de synthèse de la matrice extracellulaire sont également produites et activées. Cela s'accompagne d'une prolifération des chondrocytes (dans les limites de leur faible capacité), qui explique l'augmentation de la cellularité et les images d'activation des chondrocytes en début d'évolution parfois observées²³. Toutefois, dans le contexte arthrosique, la capacité totale de synthèse de composants de la matrice est surpassée, ce qui se solde par une perte nette. En plus de cela, dans ces conditions, les chondrocytes produisent moins de collagène de type II, et davantage d'autres types de collagènes comme le I, présentant des qualités inférieures dans le cadre du cartilage articulaire, ce qui est considéré comme un signe de dédifférenciation⁶¹. On trouve également plus de synthèse de collagène de type IX, qui est surtout produit par les chondrocytes hypertrophiques proches du front de minéralisation. Dans les deux cas, ces collagènes ne permettent pas de conserver la structure fibrillaire normale du cartilage, et il s'agit d'un cercle vicieux⁹⁸. Les produits de dégradation des protéoglycanes induisent également une augmentation de la pression osmotique ; or, la désorganisation et la fibrillation des fibres de collagène diminue la capacité du maillage de la matrice. Ainsi, les forces résistant à l'entrée d'eau dans le cartilage diminuent, et il se retrouve de taille légèrement augmentée^{23,40}. Ces modifications expliquent également la diminution de la fixation des colorants.

La poursuite de la fibrillation induit la création de fissures verticales⁴⁰. Celles-ci facilitent la diffusion des fragments de matrice vers le liquide synovial. Les fragments de matrice extracellulaire y sont ensuite phagocytés, ce qui induit une inflammation, d'effet plus marqué pour les fragments de protéoglycanes^{106,40}. En effet, les synoviocytes de type A vont libérer principalement de l'IL-17. La synovite qui en résulte sera accompagnée d'une augmentation de l'extravasation des cellules immunitaires non résidentes, comprenant notamment des cellules de l'immunité innée⁹². L'arrivée des cellules immunitaires, accompagnée de l'augmentation du débit sanguin en bordure de la capsule synoviale, permet de perpétuer l'inflammation. Leur activation passe par la reconnaissance de signaux de dangers, dont font partie les produits de dégradation des composants matriciels. Il s'agit là d'un nouveau cercle vicieux : l'inflammation est induite par les déchets de dégradation de la matrice cartilagineuse (et de l'acide hyaluronique du liquide synovial), elle s'autoentretient, et induit la production et la libération des enzymes de dégradation de la matrice par les chondrocytes²³. Comme les patrons cytokiniques sont impliqués dans le remodelage osseux⁵⁵, il est probable

que l'inflammation dans l'articulation soit également à l'origine des productions osseuses associées à l'arthrose. Toutefois, aucune étude ne l'a encore prouvé chez le chat, à notre connaissance.

Les chondrocytes, en raison de l'augmentation de leur activité, se retrouvent dans un état de stress métabolique. Cela induit chez eux de nombreux changements. Notamment, l'activité catabolique est modifiée, avec une diminution de la respiration anabolique¹⁰⁷ au profit de la glycolyse anaérobie⁶². On sait cependant que le métabolisme des chondrocytes est grandement influencé par la concentration en dioxygène dans son milieu de culture⁶⁰, montrant de ce fait l'importance des voies de signalisation dépendantes de l'oxygène dans le maintien de sa différenciation. Notamment, les *Hypoxia-Inducible transcription Factor* (HIF) font partie de la voie de sensibilité au niveau d'oxygène dans le chondrocyte, et stimulent la production des composants de la matrice extracellulaire cartilagineuse⁵⁹. Cependant, dans un contexte inflammatoire, HIF2 α et l'IL-6 agissent de manière concomitante pour induire la libération de MMP-13 dans le milieu extracellulaire^{6,108,109}. Ainsi, l'action de la quantité d'oxygène sur les chondrocytes semble assez compliquée à estimer correctement. Dans tous les cas, la diminution de l'activité de la chaîne respiratoire augmente encore le stress oxydatif, ainsi que ses conséquences sur la survie cellulaire. Le stress oxydatif est souvent accompagné d'un stress inflammatoire, avec la production à la fois de cytokines pro-inflammatoires ou une potentialisation de leur action. Il s'agit là d'une nouvelle boucle d'auto-aggravation.

Les chondrocytes étant placés sous les trois stress oxydatif, inflammatoire et mécanique, ils voient la quantité de dommages intracellulaires augmenter. L'effet est d'autant plus marqué que les capacités de régénération des chondrocytes, reposant majoritairement sur l'autophagie, se retrouvent diminuées¹¹⁰. Cela se solde par une importante mort cellulaire. Celle-ci emploie un chemin différent de la voie classique de mort cellulaire pour ces cellules, la chondroptose¹¹¹ ; et cette mort ressemble plus à une apoptose⁹⁹. Toutefois, la mort cellulaire dans le cartilage n'est pas forcément accompagnée d'une infiltration des macrophages ; aussi, l'apoptose est également une source d'inflammation⁹⁹.

c) Comorbidités et facteurs de risque

- *L'âge, facteur de risque et hypothèses explicatives*

L'âge est le seul facteur de risque pour lequel on a pu quantifier une association avec l'arthrose féline. Il est estimé causer une augmentation de facteur de risque de 1,26 par an⁷³. Il est également retrouvé dans toutes les études de prévalence que les populations affectées sont en moyenne plus âgées que les populations saines. Les mécanismes pouvant expliquer l'effet de l'âge sont multiples et ont été longuement décrits chez l'homme^{8,112-114} ; ils sont sans doute

extrapolables au chat, même s'ils n'y ont pas tous été prouvés, pour partie au moins à cause de la différence d'espérance de vie des deux espèces.

Le premier des mécanismes est directement hérité de l'hypothèse dominante maintenant dépassée plaçant l'usure comme cause principale d'arthrose. En effet, il a été supposé que les surcharges subies tout au long de la vie créeraient chacune de légers dommages cumulatifs à l'articulation, qui, en se sommant avec le temps, finirait par suffire à dépasser le seuil de déclenchement pathogénique⁹⁷. Cette hypothèse est corroborée par le fait que les traumatismes subis par l'articulation induisent une susceptibilité à l'arthrose. En effet, l'arthrose secondaire représente 13 à 26 % des cas, selon les études^{75,78}. Toutefois, si l'hypothèse apparaît comme raisonnable, elle est difficile à étayer et réellement prouver, et représente probablement simplement une partie de la réponse.

Une autre explication générale est ce que les anglophones désignent par le terme *frailty*, une fragilité extrême, directement liée à l'âge⁸. Cela se présente, chez l'individu vieillissant, par la diminution de la masse notamment musculaire, un assouplissement des structures de stabilisation passive de l'articulation, ainsi qu'une diminution des capacités proprioceptives, qui limitent les possibilités de correction de mouvements anormaux^{8,114}. L'articulation se retrouve donc exposée à des contraintes plus importantes, dans des directions moins contrôlées. Cela participe activement au stress mécanique ressenti par les différents tissus articulaires, et contribue sans doute à la douleur.

Le vieillissement induit également des modifications à l'intérieur du cartilage. En effet, si la demi-vie des macromolécules est élevée, le collagène II notamment subit des glycations, ce qui modifie sa structure. Cela aboutit à l'épaississement des fibres, et, de ce fait, une diminution de la souplesse du tissu¹¹⁴. De plus, avec l'âge, la teneur en eau diminue dans le corps, et cela se retrouve également dans le cartilage, ce qui altère ses propriétés mécaniques¹¹⁴.

Un autre point important d'influence du vieillissement est décrit par le terme anglais *inflammaging*. En effet, avec l'âge, le système immunitaire subit un glissement vers un phénotype plus inflammatoire¹¹². Cela est renforcé par l'augmentation des dommages cellulaires dans le corps, qui induit une plus grande concentration de marqueurs de dangers, entretenant de ce fait l'état inflammatoire. On trouve également relativement plus de cellules de l'immunité innée comme les macrophages, qui sont majoritaires dans la pathogénie arthrosique.

- La question de l'obésité

Chez l'homme ainsi que chez le chien, l'obésité est un facteur de risque significatif encourageant le développement de l'arthrose^{101,115-120}. En revanche, chez le chat, aucune corrélation significative n'a pu être établie. Toutefois, un chat obèse est plus 2,9 fois plus à

risque de présenter une boiterie sans abcès lié à une morsure¹²¹. Il est donc probable que la surcharge induise une plus grande susceptibilité à la douleur arthrosique, possiblement liées aux forces plus importantes appliquées sur l'articulation.

Toutefois, il existe chez l'homme une corrélation entre le développement de l'arthrose et l'obésité même pour des articulations non porteuses, comme par exemple dans la main¹²². Le mécanisme, même s'il n'est pas totalement explicité, repose sur de nombreuses communications, principalement inflammatoires. En effet, l'obésité est caractérisée par un développement anormal du tissu adipeux, ce qui se solde par une plus importante production d'adipokines, lesquelles ont une action pro-inflammatoire^{120,123}. Cet état pro-inflammatoire général chronique exerce une action diffuse dans le corps, et participe activement à la physiopathologie arthrosique¹¹⁵. Les adipokines participent également au glissement métabolique subi entre autres par les chondrocytes, notamment par la voie NF-κB¹¹⁵.

De plus, l'obésité est souvent associée à une modification du microbiote intestinal, souvent associée à une augmentation de la perméabilité de l'intestin. Cela se solde par une augmentation du passage sanguin des bactéries, et, ce faisant, de la quantité de lipopolysaccharide (LPS) sanguin. Or, le LPS est reconnu comme signal de danger par les cellules immunitaires, et induit de ce fait une réaction inflammatoire importante, notamment au niveau des macrophages¹²⁴. Cela se répercute au sein de l'articulation, et participe au phénotype inflammatoire arthrosique¹²⁵. De plus, même les articulations saines présentent un microbiote, et celui-ci est altéré en cas d'arthrose¹²⁶. Il apparaît d'ailleurs corrélé au microbiote intestinal¹²⁷. Le microbiote intestinal est également associé avec la longueur des acides gras absorbés¹²⁰ ; or, les acides gras à courte chaîne vont diminuer les symptômes du syndrome métabolique, et de ce fait abaisser le niveau basal d'inflammation¹²⁸.

Enfin, la quantité de tissu adipeux dans le corps est corrélé avec celle de tissu adipeux intra-articulaire. Le plus étudié d'entre eux est le coussinet adipeux infra-patellaire. Il a notamment été montré qu'ils sécrétaient de nombreuses cytokines localement dans l'articulation⁷⁰. Toutefois, son rôle dans l'articulation n'est pas encore pleinement élucidé. En effet, il aurait à la fois un rôle pro-inflammatoire et catabolique^{67-69,129,130}, mais participerait également à la différenciation des tissus de l'articulation par la sécrétion de facteurs de croissance ou de cytokines antiinflammatoires^{67,130,131}.

La corrélation entre le poids et l'arthrose chez le chat pourrait ne pas exister, mais pourrait aussi simplement être masquée. En effet, chez le chat, le poids a tendance à diminuer avec l'âge, notamment après 10 ans¹³². Cela est corrélé à l'état de fragilité associé au vieillissement, décrit plus tôt. Or, les chats plus âgés sont plus à risque de développer de l'arthrose. Cela peut donc créer un artefact et empêcher de prouver la corrélation entre poids corporel et arthrose chez le chat.

- Autres facteurs d'importance

Diverses autres causes peuvent impacter le développement arthrosique. Celles-ci peuvent être locales ou non. La principale cause locale identifiée chez le chat est le traumatisme articulaire¹⁰. Il sera en effet suivi d'une réaction inflammatoire qui causera à son tour des dégâts dans l'articulation. Toutefois, le lien sera souvent difficile à établir, car les conséquences seront très majoritairement asymptomatiques, du moins à court terme. Cela rejoint cependant l'hypothèse de l'usure progressive des tissus développée dans la conception de l'âge comme un facteur de risque. Les arthrites infectieuses, principalement causées par des morsures chez le chat, auront des conséquences similaires. Des anomalies de développement de l'articulation, comme les dysplasies sont chez le chien et l'homme une cause majeure d'arthrose, surtout pour la hanche¹⁰¹. Toutefois, elles sont beaucoup plus rares chez le chat⁹⁷.

Chez l'homme, l'arthrose est associée au sexe, se développant préférentiellement chez les femmes⁷². Notamment, chez la femme, les œstrogènes sont protecteurs contre les dommages squelettiques¹³³. Toutefois, cet effet est très discuté chez le chat. En effet, si certaines études trouvent une proportion plus importante de femelles atteintes^{75,79}, alors que d'autres ne trouvent pas de corrélation entre le sexe et la présence d'arthrose^{74,76-78}. Là encore, il est possible que la très haute fréquence de stérilisation chez le chat peut masquer des effets éventuels liés au sexe, même si une équipe montrait une prévalence plus forte chez la femelle stérilisée⁷⁹.

Enfin, de nombreuses comorbidités peuvent avoir un impact plus ou moins direct sur le développement de l'arthrose. En effet, toute affection douloureuse causera de l'abattement et sera associée avec une diminution de l'activité physique chez le chat. Celle-ci pourra participer, même faiblement, à accélérer le développement de l'arthrose. Toutes les conditions induisant une inflammation chronique générale peuvent aussi avoir un impact et favoriser le déclenchement ou la progression de l'arthrose. Enfin, le lien entre l'arthrose et le système nerveux est en cours d'élucidation, mais on peut d'ores et déjà émettre l'hypothèse que des atteintes nerveuses puissent aggraver les signes cliniques ou accélérer la dégénération des tissus⁵⁸.

Conclusion partielle :

Ainsi, nous avons vu que l'arthrose est une maladie dégénérative, qui touche l'intégralité des tissus de l'articulation. Si les connaissances sur la physiopathologie progressent, de nombreuses zones d'ombre restent encore à éclaircir ; de plus, si la majorité des mécanismes se retrouvent d'une espèce à l'autre, des différences, notamment au niveau des facteurs de risques, gardent des spécificités d'espèce. Toutefois, notre étude montre bien que, contrairement à ce qui a longtemps été défendu, l'inflammation se trouve bien au milieu de la

physiopathologie arthrosique (Fig. 11). La complexité de cette affection, et de son évolution, avec le continuum formé entre les phases symptomatiques et asymptomatiques de cette affection sont autant de raisons pour poursuivre la recherche et la précision de stratégies diagnostiques.

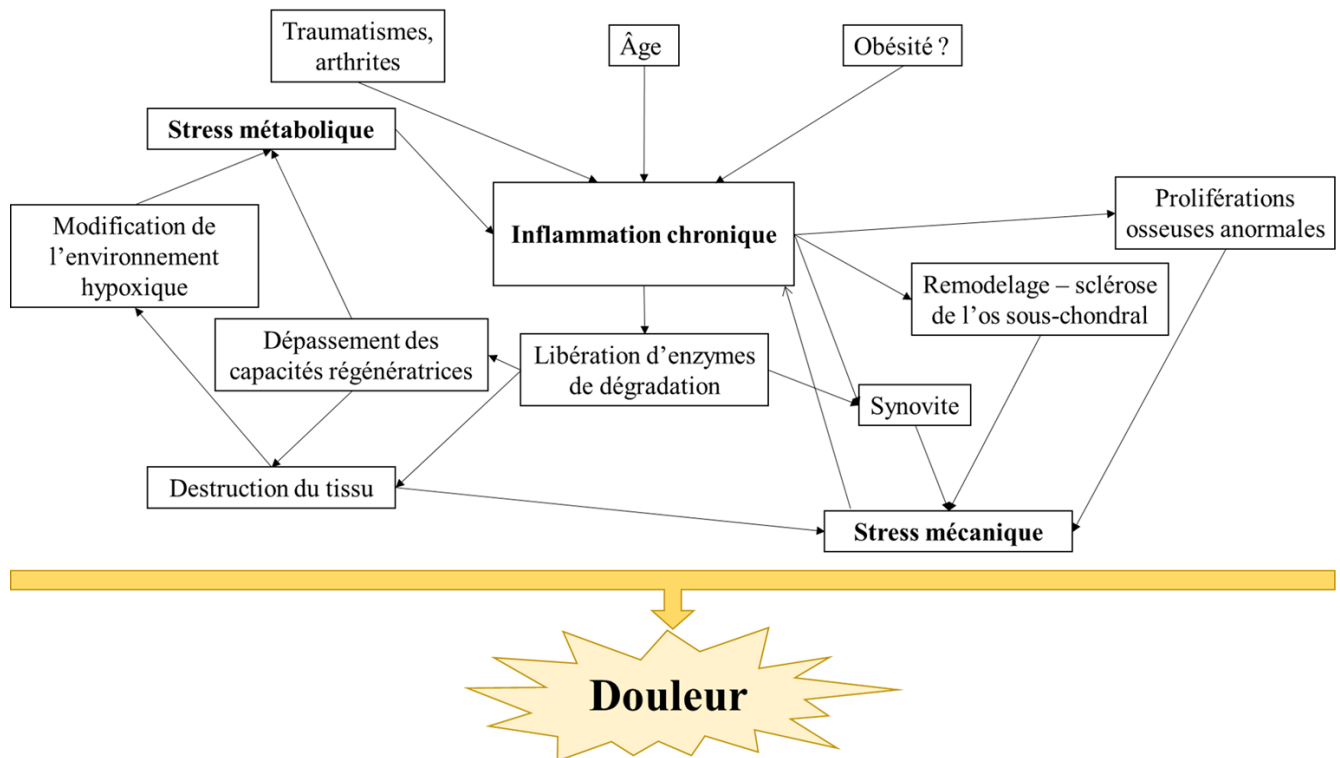


Figure 11 : Vue d'ensemble de la physiopathologie de l'arthrose. Notons l'importance de l'inflammation chronique dans le développement de la maladie, ainsi que les nombreuses boucles d'aggravation.

Partie II : Établissement d'un diagnostic d'arthrose chez le chat

Deux entités différentes d'arthrose existent, l'une clinique et l'autre radiographique, dont le recoupement n'est pas systématique. La question du diagnostic est cependant centrale dans la pratique clinique, même si elle est grandement complexifiée par la multiplicité des formes d'arthrose.

1/ Données cliniques et paracliniques de l'arthrose et douleur chronique chez le chat

Les signes cliniques de l'arthrose sont souvent frustes chez le chat (cf. I/2/a/). En effet, la manifestation principale sera la présence d'une douleur articulaire, qui est exprimée très discrètement dans cette espèce. Ainsi, les symptômes ne sont pas nécessairement visibles à l'examen clinique^{77,84}. Cela introduit le rôle crucial du propriétaire dans le diagnostic de l'arthrose du chat.

a) Synthèse des tableau clinique, diagnostic différentiel et examens cytologiques et biochimiques

L'arthrose clinique se traduit cliniquement par une douleur chronique articulaire, principalement manifestée par une diminution des mouvements consentis par le chat (cf. I/2/a/)^{10,74,78,80,84}.

Le diagnostic différentiel de l'arthrose comprend principalement les traumatismes et arthrites d'origine infectieuse (majoritairement secondaires aux morsures et griffures dans l'espèce féline), et plus rarement la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrite réactionnelle secondaire à des dépôts de complexes immuns^{90,91}.

L'examen du liquide synovial peut donner quelques indications. En effet, sa composition est modifiée : sa viscosité diminue, sa teneur en protéines augmente, et sa cellularité se retrouve modérément augmentée^{10,134}. Des efforts de recherche en médecine humaine essaient d'identifier dans le liquide synovial des marqueurs de l'arthrose^{134,135}.

D'autres recherches de biomarqueurs existent également, avec l'objectif de développer des tests sériques^{100,136,137}. De telles approches sont aussi apparues en médecine féline, même si elles restent à l'heure actuelle confinées à des usages en recherche. Il a notamment été montré que les profils cytokiniques sériques permettent d'identifier les chats atteints, et que les

cytokines présentes dépendaient du type d'arthrose exprimée, radiographique ou clinique¹³⁸. Une approche génomique sur sang complet a notamment été développée et a permis de séparer les groupes indépendamment de l'âge¹⁰⁷.

b) Manifestations de la douleur et échelles d'évaluation

L'arthrose est caractérisée cliniquement par une douleur chronique. En médecine vétérinaire, la douleur est particulièrement difficile à mesurer, vu qu'il s'agit d'une expérience personnelle, rassemblant des facteurs centraux (nerveux), périphériques (nerveux et tissulaires), et enfin des facteurs extérieurs et émotionnels¹³⁹. La douleur chronique est différente et généralement moins intense que la douleur aiguë. Cela empêche alors l'utilisation des échelles de quantification de douleur aiguë, qui recourent préférentiellement à des signes cliniques ostensibles (par exemple l'agressivité, les vocalisations ou l'abattement) dans le diagnostic de l'arthrose^{140,141}. Cette distinction est d'autant plus évidente que même la palpation se retrouve peu sensible, ne détectant que la moitié des cas suspectés par les propriétaires⁸⁴. Toutefois, une grille d'évaluation validée existe pour l'examen par le vétérinaire, appelée le MI-CAT (V) (*Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing for use by Veterinarians*, ou Instrument de Montreal de test d'arthrose féline pour usage par les vétérinaires)^{142,143}. Celle-ci juge la posture du chat, sa démarche, et ses capacités de mouvement (notamment le saut)¹⁴³. Elle permet de discriminer les chats souffrant d'arthrose des chats sains, mais ne permet cependant pas de suivre l'amélioration lors d'un traitement¹⁴³.

Face à ces difficultés pour le vétérinaire de diagnostiquer l'arthrose du chat, il doit particulièrement impliquer le propriétaire. Celle-ci peut passer par différents questionnaires, de la même manière qu'en médecine humaine, avec le WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*)¹⁴⁴. Les principaux qui ont été proposés et validés sont la CSOM (*Client Specific Outcome Measure*, mesures de résultats spécifiques au client), la FMPI (*Feline Musculoskeletal Pain Index*, échelle de douleur musculo-squelettique féline), et la MI-CAT(C) (destinée, elle, aux clients, mais moins sensible que son équivalent vétérinaire)^{139,142,145,146}. Des analyses ont permis de conclure en l'équivalence de plusieurs de ces échelles^{147,148}. Toutefois, si ces outils peuvent être utilisés à des fins diagnostiques, ils sont considérés comme plus adaptés au suivi de l'état du chat¹⁴⁹. Une équipe a donc développé une liste de 6 questions, appelée *Feline MiPSC* (*Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist*, Formulaire de dépistage de la douleur musculo-squelettique du chat), présentée ici traduite en Fig. 12.

Pour déterminer si votre chat montre des signes de douleur associée à l'arthrose, complétez le questionnaire suivant :

1. Votre chat saute-t-il en montant comme d'habitude ?
2. Votre chat saute-t-il vers le bas comme d'habitude ?
3. Votre chat monte-t-il normalement des marches ?
4. Votre chat descend-il normalement des marches ?
5. Votre chat court-il comme d'habitude ?
6. Votre chat chasse-t-il des objets en mouvement (jouets, proies, etc.) ?

Figure 12 : Traduction du *Feline MiPSC*, proposée par Enomoto et al.¹⁴⁹. Le chat est considéré à risque de douleur arthrosique si l'une au moins des questions reçoit une réponse négative. *Feline MiPSC* = *Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist*, Formulaire de dépistage de la douleur musculo-squelettique du chat.

Un autre aspect de la prise en charge de la douleur chronique est l'estimation de la qualité de vie. Si le champ est déjà bien en développement chez l'homme¹⁵⁰⁻¹⁵², il en est encore à ses prémices chez le chat. Plus encore que la qualité de vie générale, la problématique de la douleur chronique est liée à la qualité de vie en rapport à la santé¹³⁹. Trois échelles ont été créées chez le chat, mais sont en cours de validation ou d'amélioration et ne sont actuellement pas librement disponibles^{139,153}.

2/ Investigations structurelles de l'articulation

Si les indices cliniques obtenus lors de la consultation et lors de l'interrogatoire du propriétaire sur le comportement du chat à la maison soulèvent une suspicion d'arthrose, la confirmation du diagnostic se fait souvent par radiographies à rayons X, malgré l'incongruence des phénotypes radiographiques et cliniques¹⁵⁴. Comme chez l'homme, l'examen radiographique représente en effet la méthode de référence de diagnostic d'arthrose chez le chat^{3,10,40}. D'autres méthodes structurelles utiles pour conclure à un diagnostic de certitude d'arthrose sont plus rarement utilisées, généralement à ce jour à visée de recherche.

a) Apports et importance de l'examen radiographique dans le diagnostic d'arthrose

Les signes radiographiques sont diversifiés. On peut retrouver une partie des altérations décrites dans le développement de la physiopathologie (partie I.2). On pourra donc observer sur une radiographie des ostéophytes (quoique bien plus rares que chez le chien), mais aussi une effusion synoviale, un gonflement des tissus mous, une sclérose de l'os sous-chondral, ou des minéralisations dans les pièces annexes de l'articulation (Fig. 13)^{5,10,94,95}. À la radiographie, l'effusion synoviale apparaît comme une extension du liquide synovial, comme une poche d'opacité liquidienne ; la sclérose de l'os sous-chondral est mise en évidence par une opacité plus marquée de ce dernier ; les ostéophytes ou enthésophytes apparaissent comme des structures d'opacité osseuse mal délimitées, positionnées en surface de l'os ou au sein des enthèses respectivement, et les minéralisations intra-articulaires ont une apparence similaire⁷⁴. Dans des cas avancés, on peut retrouver une érosion de l'os sous-chondral⁷⁴. Dans de rares cas suivant une importante érosion, comme dans les cas d'arthrose secondaire par exemple à une dysplasie, on pourra aussi trouver une instabilité articulaire détectable sous la forme d'une subluxation^{5,74}. L'amincissement du cartilage fait également partie des signes radiographiques comme dans d'autres espèces, mais il reste difficile à mettre en évidence chez le chat^{3,74}.

Rappelons ici que, malgré l'absence de corrélation entre les signes radiographiques et cliniques d'arthrose, des articulations montrant de sévères altérations radiographiques sont plus souvent douloureuses^{73,82}. Ainsi, l'examen radiographique peut parfois donner une légère indication pronostique, à considérer avec la plus grande prudence.



Figure 13 : Radiographie de genou arthrosique de chat. *Noter la présence d'un ostéophyte, d'un rétrécissement de l'espace articulaire, et la minéralisation intraméniscale. Utilisé avec la permission de Lascelles³.*

Les examens radiographiques peuvent dans certains cas être complétés par un autre examen d'imagerie médical courant et peu invasif, l'échographie.

b) Recours à l'échographie

L'échographie est également particulièrement utilisée pour l'étude des troubles musculosquelettiques. Dans l'arthrose humaine, elle peut être utilisée pour investiguer les effusions synoviales, mais aucune étude n'a montré son utilisation chez le chat à notre connaissance¹⁵⁵. Elle peut également être utilisée pour suivre l'état des ligaments comme le ligament croisé, même si son utilisation est plus fréquente chez les chiens que chez les chats ; cela demande en effet une importante technique¹⁵⁶. Rappelons ici l'existence d'une relation importante entre arthrose et rupture des ligaments croisés^{94,157}.

c) Apports possibles de l'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM)

En médecine humaine, l'IRM est sporadiquement utilisée pour des atteintes arthrosiques précoces grâce à sa capacité à imager tous les tissus de l'articulation, y compris les tissus radio-transparents (comme les tissus mous) augmentant de ce fait sa sensibilité¹⁷. Quelques essais de recherche ont employé un anneau IRM de 1,5 Tesla chez le chat^{158,159}. Les résultats sont globalement prometteurs, mais la démocratisation de l'IRM en médecine vétérinaire est encore loin.

d) Techniques de visualisation directe de l'articulation

La manière la plus évidente de regarder l'état de l'intérieur de l'articulation est lors d'une chirurgie, ouverte ou arthroscopique. Toutefois, ces observations n'ont par essence que très peu d'intérêt diagnostic, et les chirurgies de traitement de l'arthrose demeurent extrêmement sporadiques voire jamais décrites chez le chat^{160,161}. Le retrait d'éléments de surface mobiles dans l'articulation arthrosique, comme des ostéophytes mal attachés (qui forment alors des ostéochondromes), peut en être une indication^{95,160,161}. Le recours à l'arthroscopie en prévision ou pendant la chirurgie est recommandé, notamment pour l'évaluation desdits fragments mobiles⁹⁵.

Toutes ces techniques de visualisation directe ou non de l'articulation permettent souvent de confirmer le diagnostic clinique d'arthrose ; elles représentent aussi quelquefois des découvertes spontanées (par exemple dans le cas d'une épaule arthrosique visible sur une radiographie thoracique). La présence de signes radiographiques d'arthrose, même en l'absence de signe clinique, peut être considérée comme une raison suffisante de mettre en place des traitements peu agressifs (comme des compléments alimentaires, sur lesquels nous reviendrons dans la dernière partie de notre exposé), en raison de la nature dégénérative de l'affection arthrosique^{160,161}.

3/ Études quantitatives et fonctionnelles

L'examen clinique et la radiographie à rayons X sont actuellement les deux méthodes principales pour diagnostiquer l'arthrose chez les carnivores domestiques. Cependant, de nombreux efforts de recherche s'intéressent désormais au comblement de l'écart entre arthrose clinique et arthrose radiographique, en développant des études fonctionnelles quantifiant de

faibles expressions de symptômes. Ainsi, ces méthodes mettent en évidence des altérations dont on espère qu'elles apparaissent en début de la phase clinique, signes d'une grande sensibilité. Elles devront cependant être également suffisamment spécifiques pour limiter les diagnostics faussement positifs.

a) L'utilisation de l'accélérométrie

La douleur chronique chez le chat se solde par une diminution globale des mouvements, tant au niveau de la quantité, que de l'agilité avec laquelle ceux-ci seront effectués. Certains mouvements ne seront même plus du tout réalisés par certains chats arthrosiques, comme par exemple les sauts. L'hypothèse que l'activité globale des chats était alors diminuée a logiquement été proposée depuis plus de 10 ans¹⁴⁵. L'accélérométrie consiste en un compteur, généralement attaché sur un collier^{162,163}. Ce compteur enregistre chaque mouvement par la modification de sa vitesse, d'où le nom de la technique ; cependant, la majorité des accéléromètres n'est pas capable de classer les mouvements selon leur type (marche, course, saut, *etc.*). Les intérêts majeurs de la technique sont qu'elle est très peu invasive et se déroule à la maison. La majorité des accéléromètres sont capables d'enregistrer des données pendant plus d'une semaine, rendant l'utilisation pratique et limitant les visites nécessaires¹⁶³. La corrélation entre comptes d'activité et activité réelle a été validée¹⁶². L'accélérométrie a souvent été utilisée comme indicateur complémentaire de l'état de santé du chat, en lien avec son arthrose, dans un contexte de recherche, notamment lors de l'élaboration de questionnaires^{142,145}.

Cependant, une étude focalisée sur son utilisation diagnostique a montré ses limites, notamment une très importante variabilité inter-individuelle¹⁶³. Aussi, les profils restent inégaux avec plusieurs pics, mais ceux-ci présentent une amplitude moindre¹⁶³. Il est ainsi très difficile de fixer un seuil, pourtant nécessaire à la fonction diagnostique du test¹⁶³. De plus, l'activité apparaît comme inégale en fonction du jour de la semaine (probablement en raison de la présence du propriétaire au domicile)^{163,164}. Elle reste cependant sensible aux modifications lors d'études longitudinales, ce qui permet d'utiliser cette méthode pour quantifier l'efficacité de traitements¹⁶⁵⁻¹⁶⁹.

Enfin, une étude récente est parvenue à différencier les motifs de saut de chats, selon leur orientation (saut vers le haut, le bas, ou horizontal)¹⁶⁴. Si cette étude reste préliminaire, elle soulève d'importants espoirs pour une utilisation future à la maison, vu l'importance de la modification du saut dans les manifestations cliniques d'arthrose du chat.

b) Études de la démarche

Toujours en poursuivant l'objectif de développer des variables quantitatives caractéristiques de l'altération de la fonction articulaire, il est logique de s'intéresser à la forme que prend le mouvement, plus spécifiquement la démarche, à laquelle un corps assez important de littérature s'est intéressé⁸⁸. Ces analyses, réalisées sur des tapis sensibles à la pression, permettent d'en extraire plusieurs données : les forces de réaction du support, dont on extrait la force verticale maximale, la durée de l'appui, l'impulsion (ou percussion mécanique) verticale et la répartition des pressions dans la patte^{88,89,170}. Les données les plus utilisées sont la force verticale développée maximale et l'impulsion verticale, généralement exprimées comme un pourcentage de poids vif⁸⁸.

Les études de la démarche sont plus nombreuses chez le cheval ou le chien^{88,171,172}. Les résultats publiés sont en revanche plus rares chez le chat, car cette méthode requiert que l'animal marche à une vitesse constante en ligne droite, sans tourner la tête, ce qui est classiquement réalisé en laisse, mais loin d'être une habitude féline^{88,170,173}. Cette technique requiert donc soit un apprentissage¹⁷⁴, soit du temps, avec parfois plus d'une heure pour tester des chats non-entraînés³³.

L'hypothèse majeure est que la douleur sur un membre diminue la force développée par celui-ci, ce qui s'accompagne d'un report sur les autres membres. Cela se solde également par une asymétrie de la démarche parfois calculée sous la forme d'un index¹⁷⁰. Il est possible chez le chat de séparer les animaux arthrosiques des animaux sains^{81,173}. Cependant, la méthode peut parfois manquer de sensibilité pour distinguer les animaux affectés¹⁷⁵. Ainsi, cette méthode apparaît comme très prometteuse. Il est intéressant de noter que l'étude manquant le plus de sensibilité avait été réalisée sur des chats non-entraînés¹⁷⁵. La méthode est potentiellement transposable en pratique courante, mais nécessite encore quelques ajustements pour permettre de diminuer le temps nécessaire à sa réalisation et d'augmenter sa sensibilité. De plus, le tapis de marche nécessite beaucoup de surface et une pièce calme, ce qui n'est souvent pas compatible avec la réalité du terrain.

Certaines études ont également utilisé la réception d'un saut comme source d'acquisitions^{33,174}. Cependant, il était souvent plus difficile de faire faire cette action aux chats, ce qui induit un plus grand nombre d'échecs d'acquisitions chez des chats non-entraînés³³. De façon logique, la force verticale induite par le saut depuis une hauteur d'un mètre était plus importante que celle obtenue lors de la marche, mais est de ce fait associée à une plus grande variance³³.

Enfin, une étude a étudié la démarche sans l'emploi de capteurs de pression, à l'aide d'une vidéo de fluoroscopie pour suivre le mouvement de chats sur des tapis de course¹⁷⁶. Avec le suivi de repères anatomiques, les auteurs ont été capables de calculer un index de symétrie de la démarche, et, ainsi, de discriminer les chats arthrosiques de chats sains. Cette méthode

reste cependant très difficile à retranscrire en pratique en raison de l'équipement et du temps nécessaire pour le traitement des données.

c) Apports de l'étude du Centre de Pression

L'étude des centres de pression emploie également un tapis de pression, mais cette fois dans une analyse statique. En effet, celle-ci s'intéresse à un mouvement inconscient et permanent de balancier, qui survient naturellement pour toutes les espèces en position debout (et également assise chez les quadrupèdes (voir III/))^{177,178}. Plus en détail, il s'agit d'oscillations répétitives ayant lieu dans les deux directions antéropostérieures et latérolatérales, organisées autour d'une fréquence proche de 0,3 Hz dans de nombreuses espèces¹⁷⁹⁻¹⁸². Le Centre de Pression représente la position de la moyenne de la position de chaque point de contact avec le capteur, pondérée par la pression imposée auxdits points de contact. Dans ce cas, l'hypothèse fondamentale est qu'en cas de douleur dans un des membres, le balancement est plus fréquent et de plus faible amplitude¹⁸². Il est impossible d'étudier une éventuelle déviation du Centre de Pression en raison de la variabilité de ce placement, classiquement choisi par le patient, et dépendant de paramètres goniométriques^{180,183}. Cette méthode est assez sensible pour séparer les hommes, les chevaux et les chiens atteints d'arthrose de contrôles sains^{178,181,182}.

A ce jour, aucune étude utilisant cette méthode chez le chat n'a été publiée. Il s'agit du travail expérimental que nous avons mené, décrit dans la partie qui suit ; le développement et les perspectives de cette méthode chez le chat y seront précisés.

d) Mesures quantitatives de sensibilité

Contrairement aux techniques d'investigation fonctionnelles citées précédemment, ces méthodes ne s'intéressent pas à des mesures purement mécaniques. En revanche, elles s'intéressent à la sensibilisation nerveuse associée aux atteintes neurologiques présentes en cas d'arthrose, et typiquement l'allodynie parfois présente⁵⁸. Le principe des mesures quantitatives de sensibilité est de soumettre l'animal à un ou des *stimuli* d'intensité croissante, ou alors qui se somment dans le temps, et de noter le moment où ces *stimuli* déclenchent une réaction¹⁸⁴. Les trois principaux tests employés sont celui utilisant l'esthésiomètre de Von Frey, la mesure de la sommation mécanique temporelle, et la sensibilité thermique.

- *Fonctionnement de l'esthésiomètre de Von Frey*

L'utilisation de l'esthésiomètre consiste en l'application d'un filament sur le coussinet principal ; l'application se fait avec une force croissante jusqu'au retrait de la patte, et la mesure finale correspond à la pression apposée au coussinet, exprimée en grammes¹⁷⁵. L'hypothèse ici est qu'un chat subissant une sensibilisation périphérique due à l'arthrose tolère moins les pressions, et de ce fait retire sa patte plus vite. Cette méthode a permis d'identifier les populations de chats touchés par l'arthrose^{81,175}. Enfin, l'utilisation de chats non-entraînés, appartenant à des propriétaires, montre que cette méthode est potentiellement utilisable en pratique courante, ne nécessitant ni un temps trop important d'apprentissage et de réalisation, ni une pièce particulière.

- *Sommation mécanique temporelle*

La sommation mécanique temporelle, elle, s'intéresse davantage à une sensibilisation nerveuse centrale. Elle consiste en l'application de *stimuli* très faibles (de l'ordre de quelques newtons), de façon très répétée, avec une pointe contondante dans un bracelet¹⁸⁴. Dans le cadre d'une sensibilisation centrale, on s'attend à ce que le seuil de perception, entraînant le retrait du membre, soit plus faible, donc que la réponse comportementale (comprendre, un mouvement de la patte) arrive plus vite¹⁸⁵. Son utilisation permet de discriminer les chats sains de leurs homologues arthrosiques, mais les méta-analyses menées chez le chat comme chez l'homme ne permettent pas de discerner avec précision l'influence de l'âge sur ces mesures¹⁸⁴.

- *Sensibilité thermique*

Enfin, un dernier modèle d'étude de la sensibilisation est l'application de plaques à température fixée. Cette fois, l'hypothèse est qu'un animal arthrosique serait plus vite importuné par la station sur une plaque de température considérée inconfortable mais non douloureuse (par exemple, 7°C ou 40°C)^{175,184}. La valeur mesurée est alors le nombre de fois que chaque patte est levée dans un intervalle de temps donné¹⁷⁵. Une étude chez le chien avait montré une hypersensibilité au froid¹⁸⁶. Chez le chat, en revanche, la seule étude portée à notre connaissance s'étant intéressée à ce sujet n'est pas conclusive, montrant une faible hyposensibilité au froid pour les membres antérieurs touchés par l'arthrose, avec des limites relatives à la méthode employée¹⁷⁵. En effet, les chats avaient plus tendance à tourner sur leurs pattes arrière pour quitter la plaque¹⁷⁵.

Cependant, toutes ces méthodes n'apparaissent globalement que comme modérément reproductibles chez des chats non entraînés¹⁷⁵. L'amélioration de ce paramètre sera d'une grande importance en vue d'un usage à visée diagnostique dans la clinique courante, notamment lors de la détermination d'un seuil diagnostique.

Conclusion partielle :

A ce point de notre exposé, il nous semble important de reprendre quelques notions importantes. L'arthrose est une maladie dégénérative de l'organe articulaire, présente sous une multitude de phénotypes dessinant un large spectre de l'arthrose radiographique sans signe clinique seule à l'arthrose clinique sans signe radiographique. Le caractère auto-aggravant de l'arthrose pousse à chercher un diagnostic de plus en plus précoce ; or celui-ci est difficile, face à la discrétion des symptômes et la multiplicité des phénotypes. Si de nouvelles techniques émergent progressivement, la majorité d'entre elles semble plus adaptée à un suivi en raison de forte variabilité inter-individuelle, qui amène à la difficulté de pouvoir déterminer un seuil diagnostique. De plus, nombre de ces techniques ne semblent pas adaptables à un contexte clinique, en raison de contraintes spatiales ou temporelles.

Ces constats nous poussent à encourager la poursuite de la recherche de nouvelles méthodes diagnostiques de l'arthrose chez le chat, tout en gardant à l'esprit l'importance de la recherche translationnelle dans une telle affection.

Partie III : Développement d'une nouvelle méthode non-invasive d'évaluation de l'arthrose du chat

Les précédentes parties ont démontré le besoin de développement de nouvelles techniques d'évaluation de l'arthrose féline. Celle-ci sera dédiée à la présentation du travail effectué entre le 13 janvier et le 29 mai 2020 sous la supervision du Professeur David Thomas, au sein du *Centre for Feline Nutrition* de l'Université de Massey, campus de Manawatu, en Nouvelle-Zélande.

1/ Introduction et objectifs de l'étude

L'arthrose est une maladie dégénérative, très prévalente et associée à l'âge chez le chat. En raison de l'absence de traitement curatif de l'arthrose, la précocité du diagnostic plus précoce est d'importance. De nombreuses stratégies existent, avec le développement de l'imagerie médicale, l'utilisation de questionnaires impliquant le propriétaire, et enfin des mesures quantitatives fonctionnelles. Celles-ci comportent des analyses de la sensibilité, s'intéressant à la sensibilisation périphérique associée à l'arthrose, mais aussi des mesures mécaniques. Les deux types d'analyses mécaniques sont celles de la démarche et les stabilométriques.

Les analyses stabilométriques, dans le cadre du diagnostic de l'arthrose, reposent sur l'analyse des oscillations du Centre de Pression. En effet, dans le cadre d'une position debout bipède comme quadrupède, un mouvement d'oscillation a naturellement lieu dans les dimensions antéropostérieure et latérolatérale. Cela se répercute sur les pressions appliquées aux points de contact avec le capteur, se soldant par un déplacement du Centre de Pression, projection au sol du centre de gravité de l'animal.

Les objectifs de l'étude sont multiples. Premièrement, la validation de la possibilité d'acquérir des données stabilométriques chez le chat, en vue d'une utilisation ultérieure dans un contexte clinique. Ensuite, la définition de valeurs de référence pour les fréquences d'oscillation du Centre de Pression pour le chat. Cela aurait dû passer par une évaluation de la reproductibilité, qui n'a pas malheureusement pu être réalisée. Enfin, la vérification de la capacité de cette technique de significativement différencier divers groupes de chat, séparés par âge, sexe et note d'état corporel. L'hypothèse principale est que l'arthrose induirait un inconfort, qui augmenterait la fréquence de balancement du Centre de Pression, et diminuerait son amplitude. En revanche, pour des raisons pratiques, la vérification radiographique de la présence d'arthrose dans les membres des chats employés n'a pas pu être réalisée. Ainsi, nous ne pourrions pas directement imputer d'éventuelles différences à l'arthrose.

2/ Matériel et méthodes

a) Vie des animaux

Tous les chats utilisés dans cette étude appartenaient et vivaient au *Centre for Feline Nutrition*, Université de Massey, Palmerston North, Nouvelle-Zélande (175°38'E, lat. 40°22S, long.) dans des groupes mixtes de 7 à 10 chats. Ils recevaient une nourriture humide complète et équilibrée pour chats (Heinz Wattie's Ltd., Hastings, Nouvelle-Zélande) selon les standards de l'AAFCO (*Association of American Feed Control Officials*) de 2009, et avaient accès à l'eau à volonté. L'hébergement des chats suivait le protocole numéro 18/16 du comité d'éthique de l'Université de Massey.

b) Population étudiée

La taille des groupes nécessaires pour détecter une différence a été estimée à partir de données obtenues chez le cheval par un membre de l'équipe, qui avait séparé des chevaux sains d'autres montrant une réduction d'appui. Ainsi, la différence ($0,28 \pm 0,01$ Hz contre $0,34 \pm 0,01$ Hz, données non publiées), permettait d'estimer que 30 chats par groupe devaient offrir un pouvoir statistique de 88% pour détecter une différence.

65 chats ont initialement été inclus dans l'étude. Les critères d'inclusion étaient l'âge et la disponibilité du chat, comprendre que ces chats ne participaient à aucune autre étude. Parmi ceux-là, seuls 58 ont permis une acquisition adéquate de données. Les chats exclus pouvaient soit chercher à se cacher, soit continuer à explorer la salle d'expérimentation en ignorant la nourriture proposée. Pour la première expérience, les 58 chats étaient séparés en deux groupes comme suit : un groupe était constitué de 34 jeunes chats (18 femelles entières, deux mâles entiers et 14 mâles castrés, âgés de moins de 3,5 ans (moyenne $\pm$ écart-type : $2,20 \pm 0,41$ ans), pesant (moyenne $\pm$ écart-type) 3403 ± 676 g) ; l'autre groupe était constitué de 24 vieux chats (11 femelles entières, cinq femelles stérilisées et huit mâles castrés, âgés de plus de neuf ans (moyenne $\pm$ écart-type : $12,45 \pm 1,33$ ans), pesant (moyenne $\pm$ écart-type) 3413 ± 628 g).

Pour la seconde étude, 46 chats de la population précédente ont été inclus, comprenant un groupe de 30 jeunes chats (16 femelles entières, un mâle entier et 13 mâles castrés, âgés de moins de 3,5 ans (moyenne $\pm$ écart-type : $2,18 \pm 0,36$ ans), pesant (moyenne $\pm$ écart-type) 3440 ± 664 g) et un groupe constitué de 16 vieux chats (cinq femelles entières, trois femelles stérilisées et huit mâles castrés, âgés de plus de neuf ans (moyenne $\pm$ écart-type : $12,26 \pm 1,36$ ans), pesant (moyenne $\pm$ écart-type) 3617 ± 614 g). Les critères d'exclusion entre les deux études étaient la mort de l'animal ou un refus de coopérer pour l'expérimentation, par peur ou absence de faim, pour lesquels les conditions épidémiologiques mondiales et des dysfonctionnements matériels (incapacité du capteur à communiquer avec l'interface) n'ont pas laissé assez de temps pour compenser.

c) Protocole expérimental

Les données ont été collectées à l'aide d'une plaque sensitive aux pressions (Footscan TM), en face de laquelle une caméra était placée (Fig. 14, panels A et B). La différence principale entre les deux conditions expérimentales était la hauteur du bol de croquettes. Les chats étaient amenés chacun leur tour dans la salle d'expérimentation, puis laissés explorer la pièce pendant cinq minutes maximum pour limiter le stress. Pendant cette période d'acclimatation, la Note d'Etat Corporel (NEC) a également été évaluée selon l'échelle à 9 points de la WSAVA (*World Small Animal Veterinary Association*)¹⁸⁷.

Les chats étaient amenés à se tenir debout et relativement immobiles sur la plaque, en utilisant des croquettes pour les motiver. N'étant pas habitués aux croquettes, les chats les considéraient comme une nouvelle alimentation, présentant de ce fait un grand intérêt (Fig. 14, panels C et D). Les acquisitions de pression duraient une minute, et ont été répétées jusqu'à trois fois (si le chat ne restait pas immobile assez longtemps, ou si la plaque arrêta de fonctionner). Un bol d'eau était disponible à tout instant. Les expériences ont été réalisées dans le respect du protocole numéro 20/24 du comité d'éthique de l'Université de Massey.

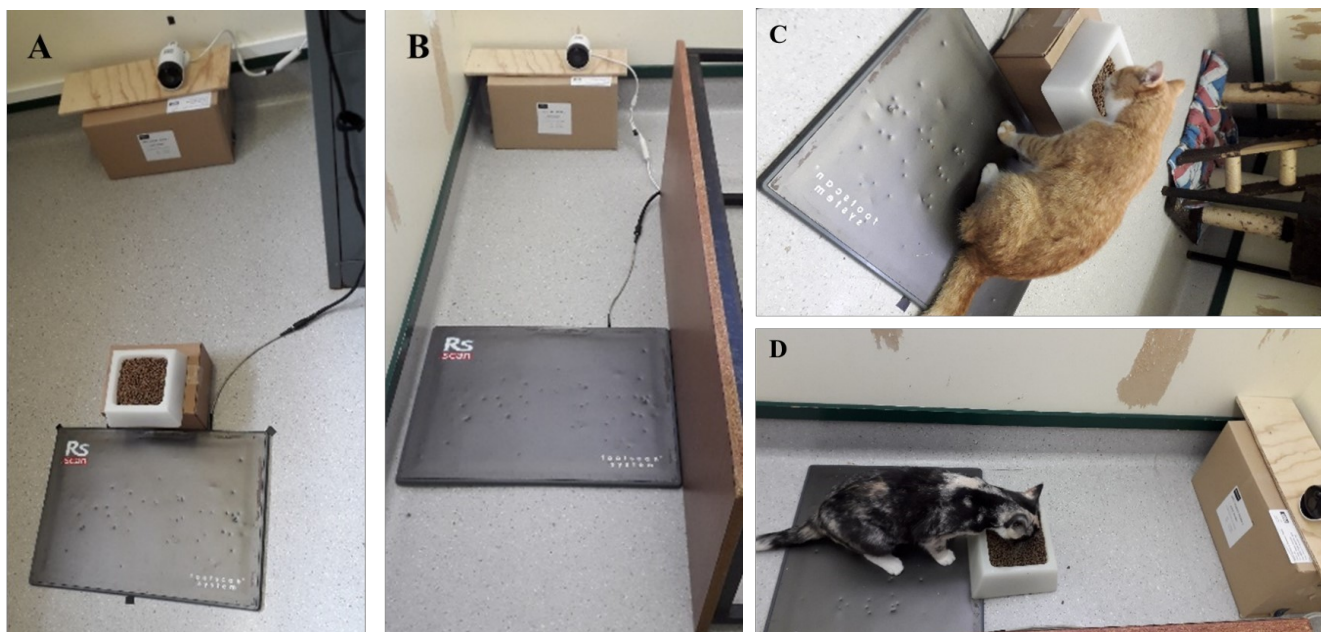


Figure 14 : Design expérimental. Le bol est surélevé dans la condition A/C, incitant le chat à s'asseoir. Dans la condition B/D, le bol est placé au sol, et le chat se tient debout.

Des séries de données de pression de 15 secondes ont ensuite été utilisées pour l'analyse, sélectionnées comme les périodes où les 4 membres étaient en contact avec la plaque, et avec le moins de mouvements du chat. A l'aide du logiciel R (R Development Core Team, 2019), le signal était lissé et les maxima locaux comptés. De là était calculée la fréquence des mouvements, considérés comme les oscillations. Les fréquences ont ensuite été analysées en fonction de l'âge, du sexe, et de la NEC.

d) Analyses statistiques

Les différents groupes ont été comparés à l'aide d'un t-test de Student. Les estimations de reproductibilité étaient basées sur trop peu de données pour permettre une analyse statistique. Les différences ont été considérées significatives quand *la p-value* était inférieure à 0,05.

2/ Résultats

a) Estimation des motifs normaux et de l'effet de l'âge

34 chats sains, âgés de moins de 3,5 ans ont été utilisés pour construire un intervalle de valeurs de référence. Les valeurs étaient comprises entre 0,07 et 0,53 Hz (moyenne $\pm$ écart-type $0,26 \pm 0,08$ Hz). En parallèle de cela, une population de 24 chats de plus de 9 ans présentait des fréquences comprises entre 0,20 et 0,47 Hz (moyenne $\pm$ écart-type $0,32 \pm 0,08$ Hz) (Fig. 15A).

La fréquence de balancement moyenne des chats composant notre groupe d'âge plus avancé était significativement plus élevée que la moyenne des valeurs de référence obtenues avec les chats plus jeunes, comme montré par le t-test de Student ($p < 0,03$).

b) Effets du sexe et de l'état corporel sur les fréquences de balancement

La Figure 15B présente les fréquences de balancement en fonction de l'âge en séparant les chats selon leur sexe. Les deux mâles entiers ont été regroupés avec les autres mâles, vu qu'aucune tendance ne les séparait des autres mâles. Aucun motif significatif n'est observable considérant l'effet du sexe ; notamment, aucune augmentation des fréquences de balancement n'est observable chez les femelles.

L'état corporel ne montre pas non plus de corrélation avec les fréquences de balancement (Fig. 15C). Il n'y avait pas d'évolution significative de la NEC en fonction de l'âge des chats dans notre population d'étude (données non montrées).

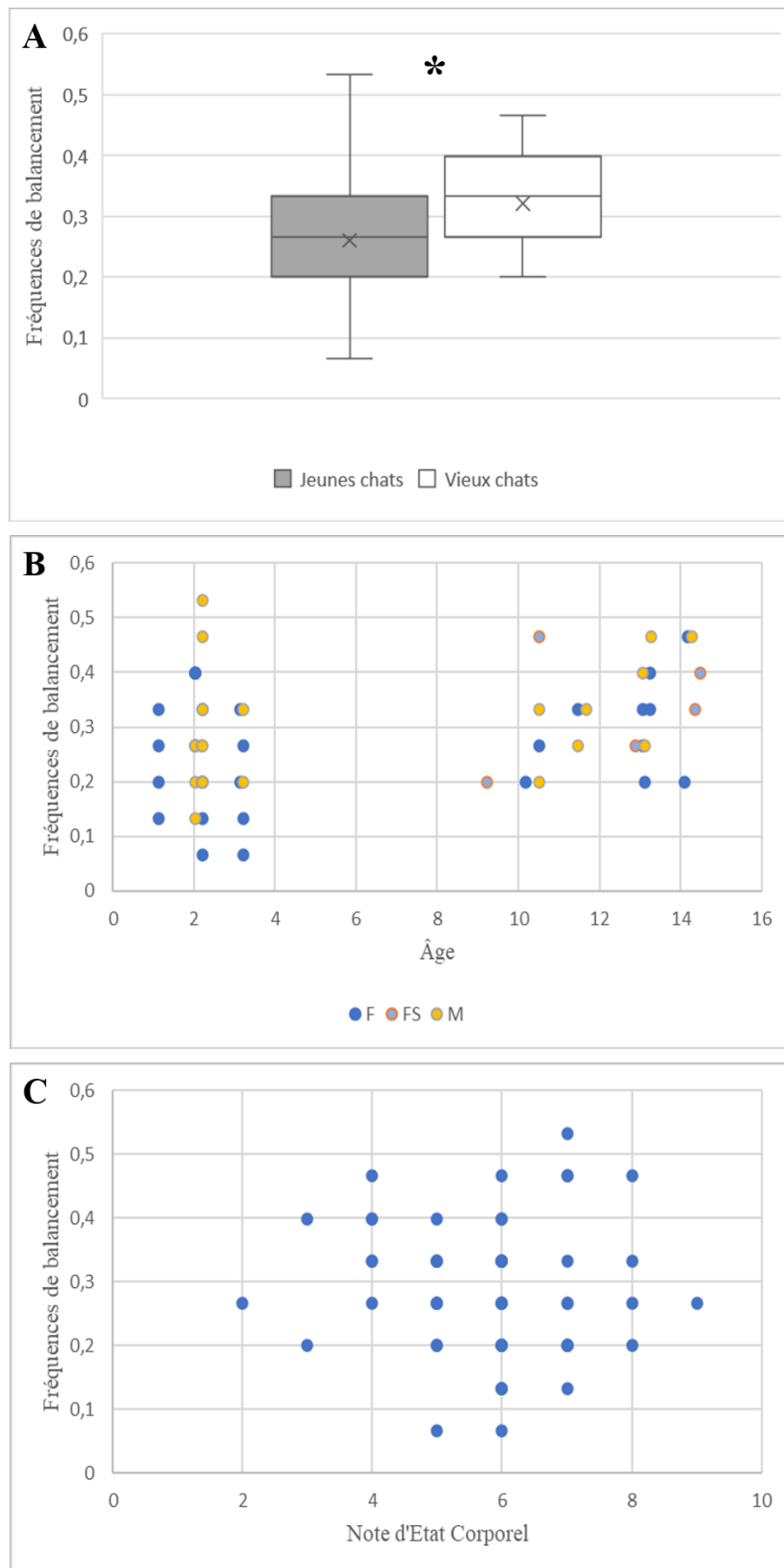


Figure 15 : Fréquences de balancement du Centre de Pression. A : Fréquences présentées en fonction de l'âge. Gris : chats âgés de moins de 3,5 ans ; blanc, chats âgés de plus de 9 ans. B : Séparation selon le statut sexuel (femelles (F), femelles stérilisées (FS), mâles (M)) des fréquences de balancement en fonction de l'âge. C : Effet de l'état corporel sur la fréquence de balancement.

c) Impact des positions relatives du bol et du chat

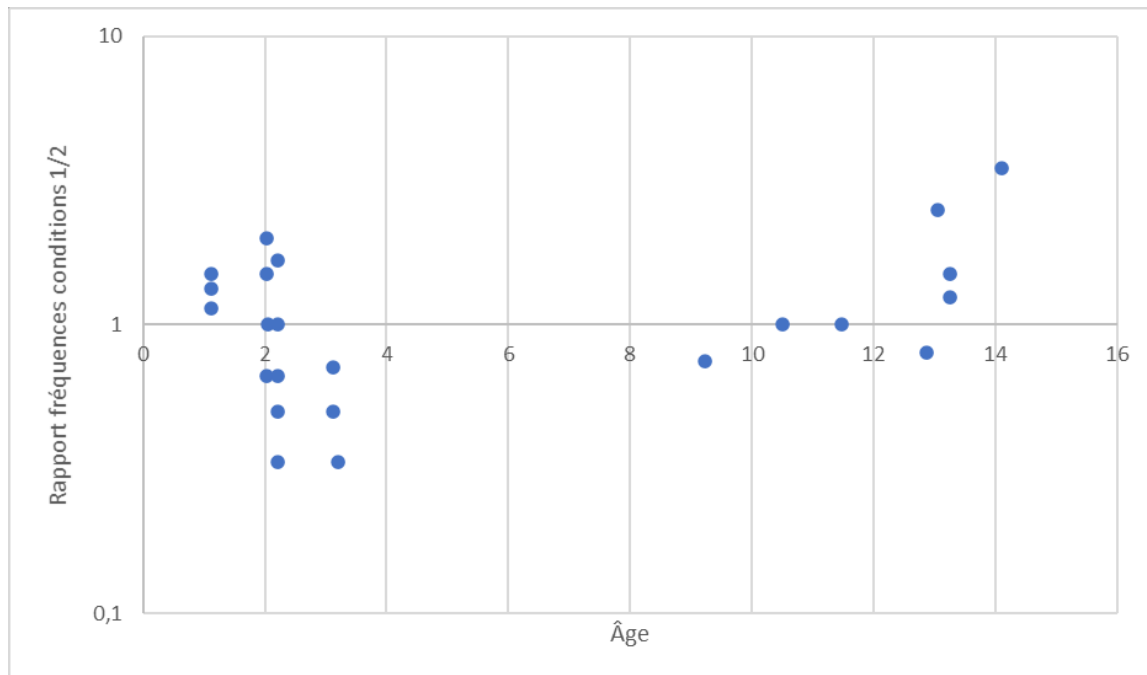


Figure 16 : Rapport d'augmentation des fréquences de balancement entre les deux conditions expérimentales. Le ratio représente la division de la fréquence de balancement dans la condition avec le bol plus bas par celle calculée avec le bol en hauteur.

La comparaison des deux conditions expérimentales n'a pas pu montrer de différence significative. Toutefois, si la position des chats n'était pas absolument conservée, moins de chats s'assirent pour manger. L'absence de différence significative est à relier avec la diminution de la taille des effectifs, notamment pour les chats de plus de 9 ans. Le calcul des rapports entre les deux conditions montre une tendance non-significative à l'augmentation relative des fréquences plus importantes chez les chats plus âgés quand le bol est au sol (Fig. 16).

d) Aperçus sur la reproductibilité

Plusieurs acquisitions ont été nécessaires pour quelques chats afin d'obtenir des données exploitables. Occasionnellement, deux enregistrements ont pu être utilisés pour analyse. Toutefois, vu que la taille d'échantillon était beaucoup trop petite pour tirer une quelconque conclusion, il n'est pas à exclure que la variabilité intra-individuelle puisse représenter une limite potentielle de notre travail.

3/ Discussion

A l'heure actuelle, la majorité des outils diagnostics développés pour l'arthrose du chat reposent sur la perception du propriétaire et son évaluation avec des questionnaires^{143,145,146,148,149}. En revanche, notre étude s'appliquait à développer une nouvelle technique objective et non-invasive d'évaluation de l'arthrose. Ces résultats sont préliminaires, et en raison de la situation épidémiologique mondiale traversée, nous n'avons pas plus réaliser d'essais. Ils restent néanmoins prometteurs. En effet, sans entraînement préalable, 89 % des chats ont permis l'acquisition de données exploitables, et il est possible que d'autres auraient été incités à coopérer avec l'utilisation de friandises plus appétantes, et davantage de temps. De plus, le design expérimental plaçait initialement la plaque de pression au milieu de la pièce (Fig. 14A), alors qu'une organisation telle que présentée dans la Figure 14B pourrait être plus adaptée pour des chats plus timides. De telles différences n'ont hélas pas pu être étudiées, et un tel niveau de détail comportemental ne saurait être pertinente qu'au cas par cas, avec des chats de propriétaires, en contexte clinique. Il est important de préciser que les acquisitions ont pu se faire sans entraînement, avec une manipulation minimale des chats, et dans un temps total d'expérimentation inférieur à 10 minutes, ce qui est compatible avec une utilisation sur le terrain. Enfin, les valeurs moyennes trouvées pour notre groupe de jeunes chats étaient dans la moyenne trouvée chez la majorité des espèces, proche de 0,3 Hz.

Nous avons supposé que la majorité des chats âgés de plus de 9 ans présenteraient de l'arthrose, étant donné que sa prévalence radiographique est estimée entre 80 et 100 % pour des chats de cet âge^{74,75}. L'hypothèse précédemment évoquée apparaît donc comme totalement recevable, même en l'absence de signes cliniques évidents. En effet, en raison de leur mode de vie en groupe, il apparaissait comme complexe d'estimer leurs changements de comportement. Les chats âgés n'ont pas été soumis à un examen radiographique pour s'assurer de leur statut ; cela aurait plutôt représenté la phase finale de validation de notre méthode.

Malgré la présence d'une différence significative, les deux groupes séparés par l'âge restent toutefois assez proches, et avec des écarts-types larges. Cela pourrait se solder par un important risque de mauvaise classification (hauts taux de faux positifs et de faux négatifs). Ce constat, couplé avec l'incertitude concernant la reproductibilité des mesures, nous pousse à une grande prudence quant à l'interprétation de nos résultats. Quoiqu'il en soit, des différences significatives entre individus sains et arthrosiques ont été mises en évidence chez l'homme, le cheval et le chien^{179,181,182}. Cependant, les analyses de démarche chez le chien, qui s'intéressent aux forces maximales verticales exercées sur le sol semblent plus à même de déceler une différence^{172,182}, même si elles ne sont que peu corrélées aux signes radiographiques d'arthrose⁸⁸. Addison et Clements n'ont pas pu séparer des chats sains de chats atteints d'arthrose avec des analyses de la démarche¹⁷⁵. Enfin, les chats présentent également une prévalence importante de dégénérescences articulaires vertébrales, estimée à 55 % par l'équipe

de Lascelles⁷⁴. Nous avons cependant émis l'hypothèse simplificatrice que ces lésions axiales, peu latéralisées, n'ont pas d'impact significatif sur le balancement.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre les fréquences d'oscillations du Centre de Pression et ni le statut sexuel, ni la NEC. Comme évoqué précédemment, ces deux facteurs ont été reconnus comme facteurs de risque d'arthrose significatifs chez l'homme mais pas chez le chat. De plus, notre colonie ne comportait que peu de chats en surpoids, et la diminution de la NEC avec l'âge¹³² n'était pas nette dans notre population. Une fois de plus, cela nous réaffirme le besoin de poursuivre notre étude avec des chats de propriétaires.

Étant donnée l'importante variabilité de nos résultats, répéter les acquisitions aurait été d'une grande importance. En effet, la répétabilité de ces mesures en est une des principales limites⁸⁸, et les acquisitions d'oscillations du Centre de Pression sont dépendantes chez l'homme du moment de la journée¹⁸⁰ et du placement des pieds¹⁸³. Nous ne pensons pas que les données dépendraient chez le chat de l'heure, car leur activité est plus équilibrée au cours de la journée que pour des humains, comme en attestent notamment les études utilisant accélérométries¹⁶². Le positionnement des pattes, en revanche, est un problème difficile à adresser. En effet, il est illusoire de forcer un chat à rester immobile tout en lui imposant sa position. Il est donc nécessaire de les laisser choisir leur position, même s'ils ne se positionneront pas parfaitement face à la plaque, et n'auront généralement pas les quatre pattes disposées de façon symétrique, ce qui peut induire des biais et de la variabilité. De même, une variabilité existe au niveau de la position que les chats adoptent pour manger (Fig. 14, panels C et D) ; en effet, certains s'assoient quand d'autres restent debout. Ce choix était à la fois chat-et conditions-dépendant, mais semblait majoritairement arbitraire. Quelques chats refusaient également de manger dans un bol placé plus haut qu'eux, probablement à cause de leur habitude de manger dans des bacs placés en-dessous d'eux dans leurs enclos. Une proportion assez importante de chats pétrissait, ce qui a mené à l'impossibilité d'utiliser les séquences concernées pour analyse ultérieure. Cette prévalence inhabituelle de chats heureux pourrait cependant ne pas être représentative de la réalité clinique, et ainsi n'est qu'une limite de faible importance.

Nous avons émis l'hypothèse que placer le bol plus bas pousserait le chat à davantage faire porter de poids à ses pattes antérieures, et de ce fait, creuser les différences entre animaux sains et affectés par l'arthrose. En effet, le coude est l'articulation la plus sévèrement touchée par l'arthrose féline^{78,79}. Il était donc attendu que les fréquences de mouvement augmentent chez les vieux chats, sans particulièrement bouger chez les plus jeunes. Cette tendance est retrouvée de façon non significative (Fig. 16). Toutefois, même si moins de chats étaient assis avec le bol au sol, ils ne se penchaient pas particulièrement sur leurs membres antérieurs pour pouvoir manger. Un nouveau design expérimental pourrait alors se montrer utile pour adresser cette question. Grand soin devra cependant être montré pour correctement niveler le capteur de

pression, sans quoi des pressions anormales, se reflétant par des motifs aberrants, pourraient apparaître.

Enfin, nous suspectons que quelques faibles variations aient pu ne pas être identifiées. En effet, le matériel (plaque de pression) et le logiciel de traitement ont été créés pour des humains, et il semblerait que l'export des données du Centre de Pression cause une perte dans leur précision. De plus, l'algorithme d'analyse avait initialement été écrit pour une analyse faite sur les chevaux, et il manquait parfois de sensibilité pour les faibles amplitudes. De la variabilité a également été induite lors du choix des séquences utilisées pour l'analyse, malgré la cohérence de la méthode de choix. La création d'une méthode automatique pour le choix des séquences serait un réel avantage, mais nécessiterait de considérer la position du chat (typiquement, si toutes les pattes du chat sont bien posées sur la plaque, et que le chat ne pétrit pas).

Cette nouvelle possibilité diagnostique avant l'apparition de signes cliniques visibles d'arthrose (donc de la douleur et de ses expressions) chez le chat ouvre de nouvelles perspectives dans la connaissance et le traitement de la maladie. En effet, l'arthrose est un continuum depuis les premiers dommages moléculaires jusqu'à l'expression des douleurs. Une évaluation fonctionnelle permettrait de redéfinir la phase clinique comme l'apparition d'altérations dans la fonction de l'articulation. Il faut cependant garder en tête que notre étude ne montre qu'une corrélation entre les fréquences de balancement et l'âge, et non pas entre les fréquences de balancement et l'arthrose. Cette seconde potentielle corrélation serait très difficile à prouver, dans l'hypothèse d'une arthrose débutante, préclinique et donc probablement très fruste. La méthode devrait notamment beaucoup gagner en précision.

La grande majorité des cas d'arthrose féline sont primaires^{75,78}. Toutefois, la considération de l'arthrose comme un continuum physiopathologique rouvre la perspective d'usure progressive de l'articulation, désigné par le terme anglais *wear-and-tear*^{95,97}. Cette usure reposerait plutôt sur des traumatismes répétés et individuellement non significatifs, qui de ce fait ne sont pas identifiables. Dans cette hypothèse, comme dans le cas d'arthrose supposée secondaire, un test fonctionnel des articulations en fin de guérison d'une blessure (traumatique ou infectieuse) pourrait aider à la détection de guérisons articulaires incomplètes, permettant de ce fait d'adapter la prise en charge pour limiter au mieux les risques de survenue d'arthrose.

Notre méthode ne permet cependant pas d'identifier ou de compter les articulations touchées. Cette limite assez évidente peut cependant être contournée. En effet, si des essais thérapeutiques (notamment en reconstruction) peuvent être spécifiques d'une articulation, les traitements actuellement officiellement disponibles chez le chat sont généraux, comme nous le développerons dans la prochaine et dernière partie de notre travail.

Enfin, notre nouvelle méthode diagnostique pourrait se montrer extrêmement efficace pour des études longitudinales. En effet, ce type de suivi limiterait les effets observés de la variabilité. Ces études pourraient soit s'intéresser à l'apparition et au développement de la

maladie, soit à l'effet et la cinétique d'un composé thérapeutique. Une telle étude nécessite d'avoir des évaluations régulières et une telle méthode non-invasive représenterait un avantage précieux pour le suivi des articulations à un coût éthique minimal. Ce travail devrait être entrepris dans l'équipe de recherche.

Conclusion partielle :

Notre travail expérimental représente un travail préliminaire, preuve de concept, que l'utilisation de l'étude du Centre de Pression peut être réalisable chez le chat. En effet, près de 9 chats sur 10 ont permis l'acquisition de données exploitables. De plus, les valeurs de référence, que nous avons obtenues avec de jeunes chats en bonne santé, sont proches de celles trouvées dans les autres espèces. Notre travail a même permis de relever une différence significative entre les jeunes et vieux chats.

En revanche, les conditions de réalisation du travail n'ont pas permis d'accéder à un nombre suffisant d'acquisitions. Cela nous empêche d'évaluer efficacement la reproductibilité des résultats. Dans le but d'améliorer cette dernière, une automatisation du processus d'analyse serait bienvenue.

En revanche, la variabilité inter-individuelle apparaît comme importante. Cela risque de limiter l'utilisation de cette technique à des visées diagnostiques de l'arthrose chez le chat. Toutefois, si la reproductibilité peut être assurée, cette méthode très peu invasive pourrait se révéler très intéressante pour un suivi de l'évolution de l'affection lors d'une étude longitudinale, par exemple pour le développement d'un traitement.

Partie IV : Perspectives thérapeutiques de l'arthrose du chat

À l'heure actuelle, aucune stratégie thérapeutique curative n'existe dans le traitement de l'arthrose¹⁸⁸. Toutefois, la prise en charge thérapeutique de cette affection est possible, et permet d'une part le ralentissement du développement de la maladie et d'autre part un soulagement de la douleur¹⁶¹. Ces stratégies intègrent des traitements classiques de type médicamenteux, comme les anti-inflammatoires et analgésiques, des traitements nutraceutiques, et enfin un important travail sur l'environnement, le mode et l'hygiène de vie¹⁸⁹.

1/ Traitements classiques : anti-inflammatoires et analgésiques

a) Cadre réglementaire et évaluation des pratiques habituelles

Les pratiques habituelles et le cadre légal d'exercice de celles-ci dépendent de façon évidente du pays d'exercice. Elles reposent cependant essentiellement sur trois grandes classes thérapeutiques : les anti-inflammatoires stéroïdiens (méthylprednisolone en tête) ou non (notamment le meloxicam et le robenacoxib), et enfin les analgésiques (gabapentine ou tramadol, notamment). En effet, les autorisations de mise sur le marché (AMM) et mises en garde à propos de contre-indications d'administration diffèrent selon les régions. Par exemple, la FDA (*Food and Drug Administration*, agence américaine du médicament) fait figurer pour le meloxicam un message d'alerte déconseillant son utilisation chronique¹⁹⁰, alors que son AMM européenne possède une indication dans le traitement des troubles musculosquelettiques chroniques. Pour creuser ces habitudes de prescription, un questionnaire a été diffusé aux vétérinaires anglophones (dont 90% de sondés exerçants en Amérique du Nord)¹⁹¹. Toutefois, probablement en raison de la taille très inégale des effectifs, aucune analyse en fonction du lieu d'exercice des vétérinaires n'a été effectuée dans cette étude, empêchant de ce fait de confirmer une éventuelle différence de pratiques. Un travail similaire est actuellement mené par une équipe de la Faculté de médecine vétérinaire de Saint-Hyacinthe (Québec, Canada)¹⁹² pour obtenir des résultats comparables auprès des vétérinaires francophones. Lors de l'écriture de ce travail, seules trois molécules présentent dans l'Union Européenne une indication arthrose ou troubles musculosquelettiques chroniques chez le chat : la méthylprednisolone, le meloxicam et le robenacoxib. Seule la méthylprednisolone présente ce type d'indication auprès de la FDA, à notre connaissance. Enfin, de nombreux vétérinaires prescrivent des analgésiques à tropisme nerveux.

b) L'utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS), comme le meloxicam ou le robenacoxib, ciblent les COX, enzymes impliquées dans la cascade de l'acide arachidonique, décrite dans l'Annexe. Le meloxicam vise préférentiellement la COX-2, qui est spécifique de l'inflammation ; le robenacoxib en est, lui, spécifique¹⁹³. Le niveau de spécificité du ciblage de la COX-2 semble inversement corrélé avec la présence d'effets secondaires. Le blocage de la COX-2 permet de limiter la quantité de prostaglandines et leucotriènes proinflammatoires sécrétés, ainsi limitant le profil inflammatoire de l'affection, et de ce fait ralentit la progression et exerce un effet antalgique (Fig. 17). Deux tiers des vétérinaires interrogés par Adrian *et al.* en 2019¹⁹¹ prescrivent du meloxicam, et la moitié d'entre eux du robenacoxib pour le traitement de l'arthrose du chat, rappelons en l'absence d'indication officielle en Amérique du Nord.

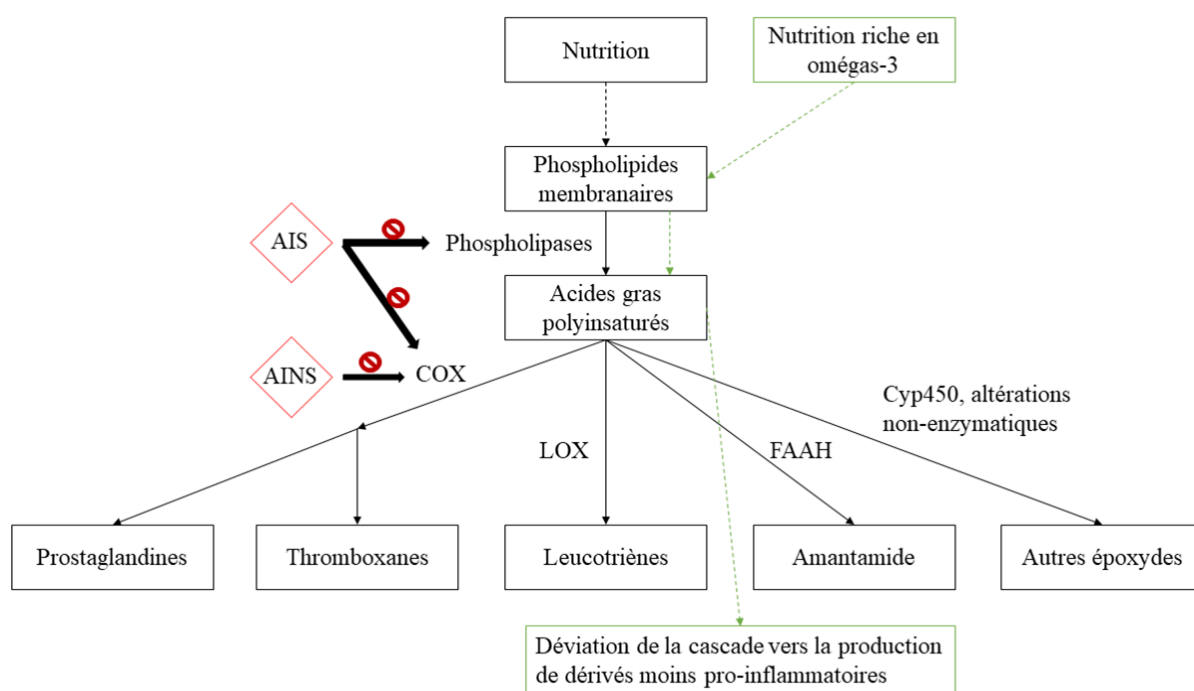


Figure 17 : Mode d'action des principaux traitements de l'arthrose du chat à action anti-inflammatoire sur la cascade de l'acide arachidonique. COX, Cyclooxygénases. LOX, Lipooxygénases. FAAH, Fatty Acid Amide Hydrolase. Cyp450, Cytochrome P450. Basé sur ^{57,244}.

En effet, la raison expliquant l'avertissement de la FDA évoqué plus haut est la toxicité rénale des AINS¹⁹⁰. En effet, les COX permettent de maintenir un débit de perfusion rénal suffisant en cas d'hypotension générale, offrant de ce fait une protection contre les dommages rénaux¹⁹⁴. De plus, l'arthrose et la maladie rénale chronique sont toutes deux particulièrement prévalentes chez les chats âgés. Une unique étude s'est intéressée à la prévalence conjointe de l'arthrose et de la maladie rénale chronique, trouvant une plus forte prévalence de cette dernière

chez les chats atteints d'arthrose, cette prévalence atteignant 68,8 %¹⁹⁵. Toutefois, les auteurs attirent l'attention sur la constitution des groupes d'étude, conseillant de ce fait la prudence, et considérant que leurs résultats étaient probablement surestimés. Néanmoins, l'IRIS (*International Renal Interest Society*) reconnaît une prévalence allant de 1 à 3 % sur la population générale, mais augmentant jusqu'à 80 % dans les populations âgées de chats¹⁹⁶.

Cependant, plusieurs études ont montré l'innocuité du meloxicam lors de traitements chroniques même sur des chats atteints d'arthrose^{193,194,197}. Dans ces études, y compris pour des chats présentant une maladie rénale chronique de stade IRIS I ou II (donc présentant une créatinine sanguine inférieure à 250 µmol/L ou un dosage de SDMA (Diméthylarginine symétrique) inférieur à 25 µg/dL), la dégradation des paramètres rénaux n'était pas plus rapide que pour les chats du groupe contrôle, et le meloxicam semblait même avoir un effet protecteur contre la maladie rénale chronique, avec un mécanisme non élucidé¹⁹⁷. Deux importantes limitations sont toutefois à relever : les posologies employées sont les doses les plus faibles possibles à effets (entre 0,02 et 0,03 mg/kg/j), qui sont des valeurs environ deux fois plus faibles que les indications de l'AMM pour les troubles musculosquelettiques chroniques (0,1 mg/kg le premier jour, puis 0,05 mg/kg/j) ; et les chats utilisés pour ces études présentaient tous une maladie rénale chronique stable ; les auteurs eux-mêmes incitent à la plus grande prudence¹⁹⁴.

Les effets secondaires digestifs touchaient une proportion classique de chats proche de 4 %¹⁹³. Une étude a montré l'équivalence des voies orale et par spray transmucosal du meloxicam, ainsi que testé l'association entre meloxicam et tramadol chez le chat arthrosique, mais l'association n'était pas bénéfique par rapport au meloxicam seul¹⁹⁸. Le robenacoxib n'a pas induit d'effet secondaire pendant un traitement d'au moins un mois aux posologies de l'AMM (1 à 2,4 mg/kg/j), selon une étude réalisée par le laboratoire le commercialisant¹⁹⁹.

Enfin, il est intéressant de noter que le carprofène, le mavacoxib et le cimicoxib possèdent tous trois une AMM pour les chiens dans le traitement de l'arthrose, mais pas chez le chat. Lascelles et Robertson déconseillent l'emploi du carprofène en l'absence de données¹⁶⁰ ; il n'y a non plus à notre connaissance aucune donnée publiée concernant l'utilisation des deux coxibs sus-cités chez le chat.

c) Recours aux anti-inflammatoires stéroïdiens

L'utilisation de la méthylprednisolone reste, malgré son indication, limitée en médecine courante. En effet, elle se place neuvième molécule la plus utilisée par les vétérinaires anglophones dans le traitement de l'arthrose du chat, concernant cependant près de 40 % des vétérinaires (si l'on regroupe prednisolone et méthylprednisolone)¹⁹¹. L'action est anti-inflammatoire à deux niveaux, avec une induction nucléaire de la synthèse de composés anti-inflammatoires, doublée d'une inhibition de messagers pro-inflammatoires comme le NF-kB

(Fig. 17). Toutefois, le nombre important d'effets secondaires des corticoïdes, et la présence d'alternatives limite leur recours²⁰⁰. Enfin, de nombreux vétérinaires font appel à des associations entre divers composés, notamment avec les AINS, impossibles avec les corticoïdes.

d) Drogues à tropisme nerveux

La molécule utilisée la plus fréquemment par les vétérinaires interrogés par Adrian *et al.* est la gabapentine (classe QN03AX : autres antiépileptiques)¹⁹¹. Bien qu'il n'en existe aucune spécialité vétérinaire, ni en Europe ni en Amérique, cette molécule a été utilisée dans le traitement des douleurs chroniques chez de nombreux mammifères, dont le chat¹⁶⁷. Son action est principalement analgésique et s'effectue par une inhibition des neurones nociceptifs de la corne dorsale, accompagnée par une désensibilisation descendante²⁰¹. L'action de la gabapentine peut correspondre à un phénotype neuropathique de l'arthrose^{58,167}, qui pousse à préférer l'utilisation d'analgésiques aux anti-inflammatoires, qui ne suffisent parfois plus en cas de dégradation de l'état¹⁶⁷. La posologie conseillée est de 5 à 10 mg/kg q12h^{160,161,167}. Toutefois, le goût très amer est souvent peu apprécié des chats, rendant l'administration complexe, et l'efficacité est légèrement entachée d'effets secondaires comme la somnolence¹⁶⁷. Une autre molécule à tropisme nerveux est également en phase d'essais chez l'homme comme les carnivores, il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le *Nerve Growth Factor* (NGF)^{202,203}. Le NGF semble impliqué dans les douleurs neurogéniques associées aux phénotypes arthrosiques²⁰³, et de ce fait représente une cible de choix dans le traitement, sans présenter les effets secondaires de la gabapentine^{167,168,204}. La voie d'administration, actuellement uniquement parentérale, permet une activité durant jusqu'à 6 semaines¹⁶⁸. Les effets secondaires observés chez l'homme sont des pertes de sensibilité transitoires, mais les études n'ont pas encore permis de correctement les qualifier chez le chat²⁰².

e) Perspectives thérapeutiques et médecine comparée

D'autres molécules possèdent des AMM pour l'espèce canine mais pas l'espèce féline. On pourra citer l'acide tolfénamique, le tramadol, le grapiparant et une préparation à base d'acides oléique, palmitique et stéarique. Nous reviendrons sur les acides gras dans une prochaine sous-partie. L'acide tolfénamique, un AINS de la famille des fenamates, n'a à l'heure actuelle qu'une indication pour le traitement du syndrome fébrile ; une étude avait partiellement démontré son efficacité dans la gestion de la douleur post-opératoire²⁰⁵, mais aucune à notre connaissance n'a montré son action pendant plus de trois jours¹⁶⁰. Le tramadol, un analgésique

central possédant une action μ -opioïde, ne possède pas d'indication chez le chat mais plusieurs études ont montré son efficacité et relative innocuité chez le chat arthrosique^{166,169,198}. Enfin, le grapiprant, lui, est un antagoniste du récepteur EP4, lui-même récepteur de la Prostaglandine E2 (PGE2) particulièrement impliqué dans la physiopathologie arthrosique. Son action est efficace chez le chien²⁰⁰, cependant, à l'heure actuelle, les études d'innocuité chez le chat^{206,207} n'ont pas été suivies de démonstration de son efficacité. Cela pourrait être dû à une faible biodisponibilité orale du grapiprant chez le chat²⁰⁷.

Enfin, de nombreuses pistes thérapeutiques sont actuellement suivies chez l'homme, avec différents niveaux d'avancement¹⁸⁸. En raison de la diversité des tissus touchés, et de la complexité de la physiopathologie arthrosique, de nombreuses cibles sont suivies. Pour citer quelques exemples, certains essaient de cibler particulièrement les médiateurs moléculaires de l'arthrose^{208,209}, d'autres s'intéressent à des tissus particuliers^{210,211}, certaines équipes emploient des thérapies visant l'ensemble des tissus²¹². Enfin, la réparation, notamment avec le développement des thérapies cellulaires, est un grand domaine de recherche^{211,213}.

Il nous apparaît ici opportun de signaler que, si l'idée pouvait apparaître séduisante pour réduire la douleur ressentie, les injections d'anesthésiques intra-articulaires présentent un effet chondrotoxique²¹⁴.

2/ Perspectives nutraceutiques/alimentaires

Face à l'absence de traitement curatif, les traitements, uniquement préventifs, se voient nécessairement donnés au long cours. En raison des effets secondaires empêchant l'utilisation des médicaments actuellement proposés, des efforts de recherche ont recouru à l'alimentation pour apporter en continu des compléments efficaces pour limiter ou empêcher le développement arthrosique. Une première étude de 2006 montre une réduction de marqueurs associés à l'arthrose après le passage sous une nourriture expérimentale spécialement conçue pour l'occasion²¹⁵. Une étude menée en 2010 a montré la possibilité d'augmenter l'activité de chats avec une alimentation pensée à fins thérapeutiques pour l'arthrose, enrichie en oméga-3, sulfate de chondroïtine, glucosamine, et extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande (*Perna canalicula*)¹⁶⁵. Nous allons alors discerner le ou lesquels de ces composés présente une efficacité démontrée.

a) L'importance du ratio des acides gras polyinsaturés

Les acides gras polyinsaturés sont les substrats principaux de la cascade de l'acide arachidonique, décrite dans l'annexe. L'acide arachidonique est de la famille des oméga-6 ; et

les principaux nutraceutiques utilisés dans le traitement de l'arthrose sont des oméga-3, notamment les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA)²¹⁶. L'action des oméga-3 se déroule majoritairement à deux niveaux : d'abord, d'un point de vue direct, leurs produits de synthèse via la cascade de l'acide arachidonique ont une action anti-inflammatoire ; ensuite, d'un point de vue indirect, par un effet compétitif, ils diminuent la quantité relative d'acides gras pro-inflammatoires comme le palmitate, et empêchent la synthèse des dérivés de l'acide arachidonique et donc diminuent d'un point de vue général la quantité de messagers pro-inflammatoires²¹⁷. Ce déplacement des voies de signalisation permet de significativement diminuer les niveaux des cytokines pro-inflammatoires dans le liquide synovial, comme l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF α , mais aussi des enzymes de dégradation de la matrice cartilagineuse, comme les ADAMTS-4 et 5 et MMP-13²¹⁸. De plus, il semblerait que le traitement de chondrocytes *in vitro* comme *in vivo* par les EPA et DHA soit protecteur contre les stress oxydatif et inflammatoire, et limite l'apoptose^{218,219}. Enfin, ils présentent un effet modulateur du métabolisme osseux, faisant davantage pencher la balance vers un maintien des ostéoblastes et la synthèse osseuse plutôt que la lyse ostéoclastique²¹⁹.

L'efficacité chez le chat n'a été testée avec l'utilisation unique des acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3 que par une seule étude²²⁰. Les résultats, sans être toujours significatifs, indiquaient une forte tendance à l'amélioration par rapport à un placebo. Cependant, cette investigation, menée selon un plan d'étude croisé contre un placebo, ne possédait pas de temps de lavage, ce qui peut diminuer la sensibilité. Plusieurs études menées chez le chien montrent des améliorations de l'état clinique^{221,222}. Il semble que l'effet soit toutefois un peu plus lent, mais durable, que pour les thérapies médicamenteuses classiques précédemment décrites ; ainsi, on a tendance à considérer en pratique que les effets ne sont pas évaluables avant un mois. Une étude menée par Hill's a montré que les niveaux d'EPA et de DHA circulants étaient en tous cas significativement différents après 30 jours d'une nourriture enrichie en huile de poisson²¹⁵.

Les ratios oméga-6/oméga-3 recommandés sont discutés, en raison d'un besoin en acide arachidonique pour d'autres fonctions dans le corps, mais sont estimés autour de 1-4:1^{218,223}. La quantité maximale conseillée pour le chien est de 370 mg/kg de poids métabolique ; aucune estimation n'a à ce jour été publiée pour le chat à notre connaissance^{223,224}.

Les extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande ont aussi été fréquemment étudiés. Il semblerait que l'action de ses dérivés soit médiée par des oméga-3, sans que celui ne soit totalement élucidé²²⁵. Toutefois, si l'action semble importante chez des rats²²⁶, aucune étude n'a montré son efficacité administrée seule chez le chat. Son efficacité chez le chien est discutée, avec un manque de consistance dans les résultats^{216,227,228} et de nombreux biais méthodologiques (changements possiblement dus à la météo²²⁹, ou absence de diagnostic objectif (par exemple radiographique) d'arthrose²³⁰).

b) Les glycosaminoglycanes : sulfate de chondroïtine et glucosamine

L'efficacité de l'utilisation du sulfate de chondroïtine et de la glucosamine a longuement été discutée. Le choix de ces molécules provient de leur qualité de monomères utilisés pour la synthèse des GAG de la matrice cartilagineuse, dans le but de compenser la diminution des capacités de synthèse des chondrocytes²³¹. Leur efficacité est cependant très discutée^{216,231,232}. Une explication pourrait être une inconsistance dans la taille des fragments utilisés²³³. Une méta-analyse effectuée en 2007 conclue que l'effet est grandement inconstant, varie en fonction de l'origine des expérimentateurs (par exemple, si l'étude était menée par un industriel), et globalement trop faible pour être recommandé²³⁴. Une association avec le chitosan, autre GAG étant notamment retrouvé dans la cuticule des insectes, permet d'augmenter la biodisponibilité²³⁵. Toutefois, la seule étude publiée chez le chat n'a pas montré d'effets secondaires pour ces composés, montrant ainsi son innocuité²³⁶. Enfin, la moule verte de Nouvelle-Zélande est également réputée pour être riche en GAG²³³.

c) Autres composés sans études cliniques chez le chat

De nombreuses études ont étudié l'effet de toutes aussi nombreuses molécules et aliments dans la gestion de la douleur arthrosique^{116,227,232,237}. Pour autant, très peu ont montré de façon consistante leurs effets. Par exemple, la curcumine, extraite du curcuma, a montré *in vitro* un effet positif sur l'arthrose, mais il a été secondairement montré que sa faible biodisponibilité par voie orale, associée à son instabilité une fois absorbée ne permettait pas d'action pharmacologique²³⁸. On pourra également citer les extraits gras d'avocat, des polyphénols, des extraits de thé, de gingembre ou d'*Harpagophytum*^{231,232,237}. La majorité de ces études a dans les faits montré une action anti-inflammatoire sur des chondrocytes *in vitro*, mais beaucoup de démonstrations restent à faire pour arriver à un niveau d'évidence suffisant pour prouver leur action à l'échelle d'un organisme²³⁷. Nous reviendrons plus tard sur la prise en charge globale de l'alimentation.

Le palmitoylethanolamide a montré des effets protecteurs plus importants que le meloxicam en injection locale dans un modèle chirurgicalement induit d'arthrose de rat, en diminuant l'œdème de la patte ainsi que l'usure du cartilage²³⁹. Il a également permis de réduire les scores de douleur dans une étude humaine²⁴⁰. Son action serait double, avec une valence anti-inflammatoire encore mal cernée, et une action contre la douleur neurologique, due probablement à sa structure cannabinoïde²³⁹. Ce composé a déjà été testé comme supplémentation alimentaire dans une autre indication chez le chat, pour le traitement de dermatoses prurigineuses non liées aux puces, et a ainsi démontré son innocuité²⁴¹. De nouveaux travaux devront montrer son efficacité dans un traitement de l'arthrose chez le chat.

Conclusion partielle :

Malgré le relatif manque de littérature de qualité dénoncé par certains auteurs²¹⁶ permettant de confirmer l'action des composés nommés précédemment, certains sont particulièrement répandus dans les aliments. Par exemple, tous les aliments vétérinaires ayant une indication arthrose sont enrichis en acides gras polyinsaturés de type oméga-3, et présentent un rapport oméga-6/oméga-3 compris dans l'intervalle 1-4:1 estimé optimal^{223,242,243}. L'utilisation des associations chondroïtine sulfate / glucosamine / chitosan est également assez fréquente, ainsi que celle de la moule verte de Nouvelle-Zélande. Toutefois les informations données par les fabricants sont assez éparées, tant au niveau des quantités que des procédés de synthèse, empêchant toute volonté de méta-analyse précise.

3/ Considérations plus globales et pistes de réflexions

Si les traitements à l'heure actuelle présentent tous des limites (au niveau de l'efficacité ou des effets secondaires), il ne faut pas pour autant en conclure que rien n'est faisable, mais plutôt préférer recourir à des stratégies multimodales de prise en charge. De plus, comme le symptôme principal de l'arthrose est la douleur, il est primordial de s'intéresser à la qualité de vie du chat^{160,161}.

a) Mesures hygiéniques

La première des conceptions à avoir va être la gestion des facteurs de risque qui sont maîtrisables. Si le vieillissement est inéluctable, il est nécessaire de chercher à limiter ses effets négatifs. En effet, la diminution de la masse musculaire participe à la fragilité généralisée du vieil animal⁸. Il convient donc de maintenir la masse musculaire de l'animal, et, ce, malgré l'augmentation des besoins de l'animal^{245-247,132}. Le maintien de la masse maigre pourrait diminuer la morbidité²⁴⁷. De plus, le maintien de la masse musculaire passe également par le maintien de l'activité physique. *A fortiori*, ce maintien permet également d'assurer un apport régulier de nutriments à l'articulation, comme décrit précédemment⁸⁷. On brise donc ici un des cercles vicieux du développement arthrosique.

Toutefois, si nous considérons un chat souffrant trop de ses articulations, il ne faut pas le forcer à bouger, mais plutôt se montrer compréhensif et attentionné. De ce fait, il faut certes se montrer incitatif à bouger, par exemple par le jeu, mais il est nécessaire d'adapter l'environnement de vie du chat. Ainsi, il convient de permettre un accès aisé aux ressources

(placer les gamelles au sol, le cas échéant ne pas placer la litière à un autre étage...) ¹⁶⁰. Il faut également permettre au chat d'accéder ses endroits favoris sans devoir faire un grand saut (Fig. 18). Si le chat a du mal à faire ses besoins dans sa litière, il peut aussi être intéressant de lui proposer un bac avec des bords moins hauts ¹⁶¹.



Figure 18 : Stratégies possibles pour améliorer le confort de vie des chats. *A : aménagement d'un escalier. B : utilisation d'une planche pour leur permettre d'atteindre des lieux perchés.*

Si chez le chat aucune association directe entre l'obésité et l'arthrose n'a pu être significativement prouvée, son implication est très probable. Il y a en tous cas un lien entre la douleur (mise en évidence par la boiterie) et l'obésité ¹²¹, et cette dernière s'accompagne d'un phénotype inflammatoire généralisé ^{117,120}. Il apparaît donc comme primordial d'induire une perte de poids chez les chats en surpoids pour retrouver un état corporel idéal ¹⁶¹. Chez l'homme, des effets positifs sont vus dès 5 % de perte de poids, et autour de 8,5 - 11 % chez le chien ¹¹⁸. Cette réduction doit pourtant se réaliser lentement en raison du risque de lipidose hépatique chez le vieux chat, en poursuivant un objectif de l'ordre de 1 à 2 % du poids par semaine ^{120,243}. La perte de poids est un objectif complexe à atteindre, d'autant plus que les aliments vétérinaires ayant une indication arthrose sont en moyenne plus caloriques que les aliments

physiologiques²⁴² ; dans le cas d'une supplémentation avec des acides gras polyinsaturés, il convient de bien réadapter les quantités de nourriture nécessaires. La responsabilisation du propriétaire est également primordiale, car la principale raison d'échec de la stratégie de perte de poids est le manque d'observance¹²⁰. Enfin, la stimulation du chat à plus bouger présentée plus haut participera aussi à la perte de poids.

Enfin, les études expérimentales visant à évaluer l'efficacité des traitements ont permis de mettre en évidence un très fort effet placebo, pouvant concerner 50 à 70 % des chats²⁴⁸. Cela représente donc logiquement une des plus grandes limites à l'évaluation de l'effet des compléments, même si son évaluation manque souvent dans les études vétérinaires²¹⁶. L'effet placebo se sépare en trois parties : l'effet placebo lui-même, reflété par des mesures objectives ; l'effet placebo du soignant, pouvant modifier la perception de l'état de l'animal (par le propriétaire ou l'investigateur, notamment lors des évaluations subjectives) ; enfin, l'effet placebo par procuration, où le propriétaire modifie son comportement *via* un effet placebo du soignant, ce qui se solde par un effet surajouté au niveau de l'animal²⁴⁸. Cet effet peut provenir à la fois du traitement en tant que tel, ou alors du rituel associé audit traitement, comprenant les consultations et l'interaction entre le propriétaire et son animal²⁴⁹. De là, on peut imaginer que la considération globale de l'état de santé de l'animal et les adaptations de l'environnement discutées précédemment, ainsi qu'une plus grande proximité du couple propriétaire-animal soit favorable. En effet, des études menées chez l'homme montrent un plus mauvais état psychologique chez les patients arthrosiques^{250,251} ; et l'abattement est un des signes cliniques de douleur et de dépression chez le chat¹⁰. Cependant, des femmes heureuses dans leur couple subissaient moins la douleur arthrosique que des femmes seules ou aux couples non satisfaisants²⁵². On peut donc inférer que la relation avec le chat, que ce soit par le jeu pour l'exercice ou la perte de poids, ou par des preuves d'affection et considération, peuvent aider à son bien-être dans le cadre de l'arthrose. Il est intéressant de noter, en outre, que le ronronnement des félinés émet des sons à des fréquences reconnues pour stimuler la guérison notamment osseuse, ainsi que pour être actives dans la gestion de la douleur²⁵³.

b) Alimentation, microbiote, et effets indirects ?

Un lien entre l'arthrose et les dérégulations du microbiote intestinal existe au niveau de leurs facteurs de risque communs. En effet, des modifications du microbiote intestinal, ainsi que l'augmentation de la perméabilité de la barrière sont directement liées à l'âge, le surpoids, et un état inflammatoire général chronique^{125,254,255}. Toutefois, les données manquent encore pour préciser une relation de causalité entre les deux entités pathologiques. La présence d'un lien direct a cependant été mise en évidence chez l'homme, où des études récentes montrent la présence d'ADN originaire du microbiote intestinal dans le cartilage^{126,127}. Les traces de

microbes dans l'articulation changent en fonction du statut arthrosique ou sain de l'individu¹²⁶. Même si les connaissances actuelles ne permettent pas de conclure si les espèces microbiennes sont vivantes et actives¹²⁶, le lien entre ce microbiote articulaire et l'arthrose pourrait passer par le lipopolysaccharide, avec l'induction d'une réaction pro-inflammatoire directement dans l'articulation¹²⁴. On sait enfin qu'il y a un impact de l'activité physique sur le microbiote intestinal, preuve de la connexion entre l'appareil musculosquelettique et le système digestif, indépendant de la perte de poids¹²⁸. Cependant, chez le chat comme chez l'Homme, les connaissances sur le microbiote intestinal sont encore trop éparses et ne permettent pas à ce jour de chercher des effecteurs sur l'arthrose par le biais d'une modulation du microbiote.

De même, il est à l'heure actuelle difficile de déterminer à quel point le microbiote intestinal véhicule les actions de certaines alimentations, ou à quel point leur action est directe. Par exemple, une alimentation de type méditerranéenne, pauvre en glucides, a montré une action positive sur des patients atteints d'arthrose^{256,257}. Même si la majorité des nourritures commerciales sont complètes et équilibrées, il convient de rappeler également que les antioxydants, tels que les vitamines C et E présentent un avantage dans le contrôle de la maladie chez le chien²⁴⁵. L'alimentation exerce aussi un contrôle sur le système immunitaire, ce qui pourrait se solder par un effet protecteur contre l'arthrose^{116,258}. Toutefois et encore une fois, l'équilibre nutritionnel se retrouve directement corrélé avec le microbiote intestinal. On sait également qu'il existe un lien entre le microbiote ou l'alimentation et l'état mental, pouvant aboutir à un effet surajouté^{259,260}. Toutes ces considérations sont à l'heure actuelle difficiles à séparer et étudier séparément, mais nous apparaissent comme de passionnantes pistes de réflexion.

Conclusion partielle :

Malgré l'absence de traitement curatif à l'heure actuelle, de nombreuses stratégies conservatrices permettent de ralentir la progression de la maladie ainsi que de diminuer les signes cliniques et la douleur, restaurant de ce fait la qualité de vie. Leur utilisation permet d'éviter, ou au moins retarder le plus possible, les options terminales que représentent les chirurgies et l'euthanasie^{160,161,261}. Toutes les études mettent cependant en évidence l'importance capitale de l'implication du propriétaire, que ce soit d'un point de vue économique, avec les achats de nouvelles alimentations ou de traitements complémentaires ; ou pour le suivi, avec une plus grande attention apportée à l'animal, pour des questions d'observance ou de suivi de l'état de santé.

Conclusion générale :

L'arthrose est une maladie dégénérative de l'organe articulaire, caractérisée cliniquement par une douleur chronique et une perte de fonction. Cette maladie est de plus en plus prévalente, notamment chez l'Homme, mais aussi chez les carnivores domestiques. Cela est à relier à l'augmentation de l'espérance de vie et à l'épidémie d'obésité retrouvée dans plusieurs espèces (même si l'association entre poids et arthrose chez le chat est encore discutée). La connaissance de la physiopathologie de l'arthrose est encore lacunaire. Il est néanmoins connu que l'arthrose diffère du vieillissement normal de l'organisme, et est particulièrement associée à des phénomènes inflammatoires. L'inflammation, au cœur de la physiopathologie arthrosique, persiste *via* plusieurs mécanismes d'auto-entretien, en lien avec l'aspect dégénératif de la maladie. Elle est également impliquée dans la douleur et l'inconfort directement dans l'articulation, mais aussi à distance par des mécanismes de sensibilisation nerveuse.

Malgré sa grande prévalence, son diagnostic est complexe notamment en raison de la multiplicité des phénotypes arthrosiques. Il est même souvent admis que la prévalence de l'arthrose du chat est sous-estimée. En effet, les arthroses radiographique et clinique ne sont pas liées de façon consistante, et peuvent donc apparaître séparément. Dès lors, de nombreux essais de recherche ont visé au développement de méthodes de détection de l'arthrose, comme des questionnaires permettant de soulever des suspicions cliniques. Ces méthodes permettent également de sensibiliser les propriétaires à cette maladie, ce qui augmente les chances de la détecter¹⁴⁹.

Notre travail expérimental s'est intéressé à une nouvelle méthode diagnostique de l'arthrose chez le chat. Celle-ci utilise l'étude des fréquences d'oscillations du Centre de Pression, méthode déjà validée dans d'autres espèces. Un des principaux avantages de notre méthode est la possibilité d'obtenir des données exploitables pour la grande majorité des chats (~90%) en l'absence d'entraînement, même s'il s'agissait de chats d'expérimentation. Cette méthode nous a notamment permis de discriminer deux groupes en fonction de l'âge. Toutefois, les contraintes temporelles ne nous ont pas permis de réaliser davantage d'acquisitions, qui auraient pu servir à (mieux) évaluer la reproductibilité. Nos travaux montrent cependant une importante variabilité interindividuelle, qui en limiterait les capacités d'utilisation comme outil diagnostique. Une utilisation comme outil de suivi, lors d'études longitudinales de traitements, par exemple, pourrait en revanche être envisagée.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de l'arthrose. L'importance des effets secondaires et contre-indications des anti-inflammatoires et analgésiques motive le développement de nouvelles stratégies de traitement, comme les compléments alimentaires. Il convient cependant de rester prudent avec ces composés, car la littérature n'est que très rarement arrivée à des consensus sur leur efficacité. En revanche, les considérations globales,

prenant en compte la perte de poids, et la relation de l'animal avec son propriétaire (ou l'état psychologique dans le cadre de l'arthrose humaine) ont également une très grande importance dans la gestion de la douleur chronique, et donc de la phase clinique.

A l'heure actuelle, de nombreuses questions restent encore en suspens dans l'arthrose chez le chat comme dans d'autres espèces, tant au niveau de la physiopathologie, du diagnostic, que des traitements. L'importance des efforts de recherche dans la résolution de ces questions est multiple, en raison des implications en recherche translationnelle^{86,101,102,160}.

Bibliographie :

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs & Population Division. *World population prospects Highlights, 2019 revision Highlights, 2019 revision*. (2019).
2. Wittenauer, R., Smith, L. & Aden, K. Background Paper 6.12 Osteoarthritis. *Backgr. Pap.* 31 (2004).
3. Lascelles, B. D. X. Feline Degenerative Joint Disease. *Vet. Surg.* **39**, 2–13 (2010).
4. Barone, R. *Arthrologie et myologie*. (Vigot, 2000).
5. Graeme, S. A. Radiographic Features of Feline Joint Diseases. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **30**, 281–302 (2000).
6. Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R. & Goldring, M. B. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* **64**, 1697–1707 (2012).
7. Niel, C. Intérêt de l'étude du liquide synovial dans le diagnostic et le traitement de l'arthrose chez le chien. (2015).
8. O'Brien, M. S. & McDougall, J. J. Age and frailty as risk factors for the development of osteoarthritis. *Mech. Ageing Dev.* **180**, 21–28 (2019).
9. Benedek, T. G. A history of the understanding of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* **14**, 203–209 (2006).
10. *Small animal internal medicine*. (Elsevier/Mosby, 2014).
11. Conrad, B. P. *et al.* Can Synovial Fluid Viscosity Be Used As A Physical Marker For Osteoarthritis Severity? 2.
12. Pacchiana, P. D. *et al.* Absolute and relative cell counts for synovial fluid from clinically normal shoulder and stifle joints in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **225**, 1866 (2004).
13. *Small Animal Internal Medicine for Veterinary Technicians and Nurses*. (John Wiley & Sons, Ltd, 2012). doi:10.1002/9781119421542.
14. Iwanaga, T., Shikichi, M., Kitamura, H., Yanase, H. & Nozawa-Inoue, K. Morphology and Functional Roles of Synoviocytes in the Joint. *Arch. Histol. Cytol.* **63**, 17–31 (2000).
15. Oates, K. M. N., Krause, W. E., Jones, R. L. & Colby, R. H. Rheopexy of synovial fluid and protein aggregation. *J. R. Soc. Interface* **3**, 167–174 (2006).
16. Noble, P. *et al.* L'articulation synoviale : un systeme tribologique parfait. *Ann. Médecine Vét.* **154**, 83–93 (2010).
17. Bosser, C. Biomarqueurs de l'arthrose : Analyse tribologique et microspectroscopie Raman du liquide synovial. (2017).

18. Schmidt, T. A., Gastelum, N. S., Nguyen, Q. T., Schumacher, B. L. & Sah, R. L. Boundary lubrication of articular cartilage: Role of synovial fluid constituents. *Arthritis Rheum.* **56**, 882–891 (2007).
19. Nemirov, D. *et al.* Effect of Lubricin Mimetics on the Inhibition of Osteoarthritis in a Rat Anterior Cruciate Ligament Transection Model. *Am. J. Sports Med.* **48**, 624–634 (2020).
20. Aristote. *Traité des parties des animaux et de la marche des animaux d'Aristote. Tome 2 / traduits en français par J. Barthélemy-Saint-Hilaire.* vol. 2 (1885).
21. Carballo, C. B., Nakagawa, Y., Sekiya, I. & Rodeo, S. A. Basic Science of Articular Cartilage. *Clin. Sports Med.* **36**, 413–425 (2017).
22. Sophia Fox, A. J., Bedi, A. & Rodeo, S. A. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health Multidiscip. Approach* **1**, 461–468 (2009).
23. Ryan, J. M. *et al.* Histological and molecular characterisation of feline humeral condylar osteoarthritis. *BMC Vet. Res.* **9**, 110 (2013).
24. Alford, J. W. & Cole, B. J. Cartilage Restoration, Part 1: Basic Science, Historical Perspective, Patient Evaluation, and Treatment Options. *Am. J. Sports Med.* **33**, 295–306 (2005).
25. Pearle, A. D., Warren, R. F. & Rodeo, S. A. Basic Science of Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Clin. Sports Med.* **24**, 1–12 (2005).
26. Palukuru, U. P., McGoverin, C. M. & Pleshko, N. Assessment of hyaline cartilage matrix composition using near infrared spectroscopy. *Matrix Biol.* **38**, 3–11 (2014).
27. Lauder, R. M., Huckerby, T. N. & Nieduszynski, I. A. The structure of the keratan sulphate chains attached to fibromodulin from human articular cartilage. **10**.
28. Kiani, C., Chen, L., Wu, Y. J., Yee, A. J. & Yang, B. B. Structure and function of aggrecan. *Cell Res.* **12**, 19–32 (2002).
29. Miagkoff, L. Approche multi-échelle de l'unité ostéochondrale : rôle dans la physiopathologie de l'ostéarthrose, étude bibliographique. (2017).
30. Wu, J. P., Kirk, T. B. & Zheng, M. H. Study of the collagen structure in the superficial zone and physiological state of articular cartilage using a 3D confocal imaging technique. *J. Orthop. Surg.* **3**, 29 (2008).
31. Chevalier, X. & Richette, P. Cartilage articulaire normal : anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. *EMC - Rhumatol.-Orthopédie* **2**, 41–58 (2005).
32. Shepherd, D. E. T. & Seedhom, B. B. Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb. *Ann. Rheum. Dis.* **58**, 27–34 (1999).
33. Lascelles, B. D. X., Findley, K., Correa, M., Marcellin-Little, D. & Roe, S. Kinetic evaluation of normal walking and jumping in cats, using a pressure-sensitive walkway. *Vet. Rec.* **160**, 512–516 (2007).

34. Moser, P. Analyse biomécanique de sauts à pieds joints sans et avec bras à l'aide d'OpenSim. (2017).
35. Hui, A. Y., McCarty, W. J., Masuda, K., Firestein, G. S. & Sah, R. L. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease: A systems biology approach to synovial joint lubrication. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* **4**, 15–37 (2012).
36. Van der Rest, M. Biologie du collagène et maladies héréditaires de la matrice extracellulaire. *médecine/sciences* **3**, 411 (1987).
37. Cheah, K. S. E. & Solomon, E. Identification and characterization of the human type II collagen gene (COL2A1). *Proc Natl Acad Sci USA* **82**, 5 (1985).
38. Servin-Vences, M. R., Richardson, J., Lewin, G. R. & Poole, K. Mechano-electrical transduction in chondrocytes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **45**, 481–488 (2018).
39. Cohen, N. P., Foster, R. J. & Mow, V. C. Composition and Dynamics of Articular Cartilage: Structure, Function, and Maintaining Healthy State. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **28**, 203–215 (1998).
40. Renberg, W. C. Pathophysiology and Management of Arthritis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **35**, 1073–1091 (2005).
41. Madry, H., van Dijk, C. N. & Mueller-Gerbl, M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **18**, 419–433 (2010).
42. Pragnère, S. *et al.* Mechanical alterations of the bone-cartilage unit in a rabbit model of early osteoarthritis. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **83**, 1–8 (2018).
43. Saltzman, B. M. & Riboh, J. C. Subchondral Bone and the Osteochondral Unit: Basic Science and Clinical Implications in Sports Medicine. *Sports Health Multidiscip. Approach* **10**, 412–418 (2018).
44. Tsang, K. Y. & Cheah, K. S. The extended chondrocyte lineage: implications for skeletal homeostasis and disorders. *Curr. Opin. Cell Biol.* **61**, 132–140 (2019).
45. Nandiraju, D. & Ahmed, I. Human skeletal physiology and factors affecting its modeling and remodeling. *Fertil. Steril.* **112**, 775–781 (2019).
46. Pathria, M. N., Chung, C. B. & Resnick, D. L. Acute and Stress-related Injuries of Bone and Cartilage: Pertinent Anatomy, Basic Biomechanics, and Imaging Perspective. *Radiology* **280**, 21–38 (2016).
47. Milz, S. & Putz, R. Quantitative morphology of the subchondral plate of the tibial plateau. **8**.
48. Brown, T. D. & Vrahas, M. S. The apparent elastic modulus of the juxtaricular subchondral bone of the femoral head. *J. Orthop. Res.* **2**, 32–38 (1984).
49. Tsutsumi, M., Nimura, A. & Akita, K. New insight into the iliofemoral ligament based on the anatomical study of the hip joint capsule. *J. Anat.* **236**, 946–953 (2020).

50. Benjamin, M. *et al.* Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *J. Anat.* **208**, 471–490 (2006).
51. Levillain, A. Caractérisation multi-échelle des ménisques du genou : effet de l'arthrose. (2016).
52. Sager, M. *et al.* Histological Variations of the Glenoid Labrum in Dogs. *Anat. Histol. Embryol.* **42**, 438–447 (2013).
53. Nomura, S. & Takano-Yamamoto, T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol.* **19**, 91–96 (2000).
54. Hart, N. H. *et al.* Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 114–139 (2017).
55. Hadjidakis, D. J. & Androulakis, I. I. Bone Remodeling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1092**, 385–396 (2006).
56. Li, F.-X.-Z. *et al.* The Role of Substance P in the Regulation of Bone and Cartilage Metabolic Activity. *Front. Endocrinol.* **11**, 77 (2020).
57. Shimizu, T. & Wolfe, L. S. Arachidonic Acid Cascade and Signal Transduction. *J. Neurochem.* **55**, 1–15 (1990).
58. McDougall, J. J. Osteoarthritis is a neurological disease – an hypothesis. *Osteoarthr. Cartil. Open* **1**, 100005 (2019).
59. Lafont, J. E. Lack of oxygen in articular cartilage: consequences for chondrocyte biology. *Int. J. Exp. Pathol.* **91**, 99–106 (2010).
60. Peansukmanee, S. *et al.* Effects of hypoxia on glucose transport in primary equine chondrocytes *in vitro* and evidence of reduced GLUT1 gene expression in pathologic cartilage *in vivo*. *J. Orthop. Res.* **27**, 529–535 (2009).
61. Charlier, E. *et al.* Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA). *Biochem. Pharmacol.* **165**, 49–65 (2019).
62. Mobasheri, A. *et al.* The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **13**, 302–311 (2017).
63. Reinke, J. M. & Sorg, H. Wound Repair and Regeneration. *Eur. Surg. Res.* **49**, 35–43 (2012).
64. Mobasheri, A. *et al.* The chondrocyte channelome: A narrative review. *Joint Bone Spine* **86**, 29–35 (2019).
65. Eckstein, F., Hudelmaier, M. & Putz, R. The effects of exercise on human articular cartilage. *J. Anat.* **208**, 491–512 (2006).
66. Shen, J., Abu-Amer, Y., O'Keefe, R. J. & McAlinden, A. Inflammation and epigenetic regulation in osteoarthritis. *Connect. Tissue Res.* **58**, 49–63 (2017).

67. Wei, W. *et al.* The Infrapatellar Fat Pad from diseased joints inhibits chondrogenesis of mesenchymal stem cells. *Eur. Cell. Mater.* **30**, 303–314 (2015).
68. Clockaerts, S. *et al.* Cytokine production by infrapatellar fat pad can be stimulated by interleukin 1 β and inhibited by peroxisome proliferator activated receptor α agonist. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1012–1018 (2012).
69. Clockaerts, S. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage* **7** (2010).
70. Ushiyama, T. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 108–112 (2003).
71. Kirkeskov Jensen, L. & Eenberg, W. Occupation as a risk factor for knee disorders. *Scand. J. Work. Environ. Health* **22**, 165–175 (1996).
72. Goldring, M. B. & Goldring, S. R. Osteoarthritis. *J. Cell. Physiol.* **213**, 626–634 (2007).
73. Slingerland, L. I., Hazewinkel, H. A. W., Meij, B. P., Picavet, Ph. & Voorhout, G. Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats. *Vet. J.* **187**, 304–309 (2011).
74. Lascelles, B. D. X. *et al.* Cross-Sectional Study of the Prevalence of Radiographic Degenerative Joint Disease in Domesticated Cats: Degenerative Joint Disease in Domestic Cats. *Vet. Surg.* **39**, 535–544 (2010).
75. Godfrey, D. R. Osteoarthritis in cats: a retrospective radiological study. *J. Small Anim. Pract.* **46**, 425–429 (2005).
76. Godfrey, D. & Vaughan, L. Historical Prevalence of Radiological Appendicular Osteoarthritis in Cats (1972–1973). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **54**, 209–212 (2018).
77. Clarke, S. P. *et al.* Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Vet. Rec.* **157**, 793–799 (2005).
78. Clarke, S. P. & Bennett, D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J. Small Anim. Pract.* **47**, 439–445 (2006).
79. Kimura, T., Kimura, S., Okada, J., Suzuki, S. & Kitanaka, T. Retrospective Radiographic Study of Degenerative Joint Disease in Cats: Prevalence Based on Orthogonal Radiographs. *Front. Vet. Sci.* **7**, 138 (2020).
80. Lascelles, B. D. X. *et al.* Relationship of orthopedic examination, goniometric measurements, and radiographic signs of degenerative joint disease in cats. *BMC Vet. Res.* **8**, 10 (2012).
81. Guillot, M. *et al.* Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. *Vet. J.* **196**, 360–367 (2013).
82. Herman, A. *et al.* The correlation between radiographic knee OA and clinical symptoms—do we know everything? *Clin. Rheumatol.* **34**, 1955–1960 (2015).

83. Romera Baures, M. Osteoarthritis. Your turn. *Reumatol. Clínica Engl. Ed.* **13**, 125–126 (2017).
84. Klinck, M. P., Frank, D., Guillot, M. & Troncy, E. Owner-perceived signs and veterinary diagnosis in 50 cases of feline osteoarthritis. **53**, 6.
85. Hyytiäinen, H. K., Mölsä, S. H., Junnila, J. T., Laitinen-Vapaavuori, O. M. & Hielm-Björkman, A. K. Ranking of physiotherapeutic evaluation methods as outcome measures of stifle functionality in dogs. *Acta Vet. Scand.* **55**, 29 (2013).
86. Pelligand, L. Monitoring and treating chronic pain in cats: bring on the challenge! 2.
87. Herzog, W., Longino, D. & Clark, A. The role of muscles in joint adaptation and degeneration. *Langenbecks Arch. Surg.* **388**, 305–315 (2003).
88. Moreau, M., Lussier, B., Ballaz, L. & Troncy, E. Review Article Compte rendu. **55**, 9.
89. Schnabl, E. & Bockstahler, B. Systematic review of ground reaction force measurements in cats. *Vet. J.* **206**, 83–90 (2015).
90. Lemetayer, J. & Taylor, S. Inflammatory joint disease in cats: Diagnostic approach and treatment. *J. Feline Med. Surg.* **16**, 547–562 (2014).
91. Thompson, M. S. *Small animal medical differential diagnosis: a book of lists*. (Elsevier, 2018).
92. Kalaitzoglou, E., Griffin, T. M. & Humphrey, M. B. Innate Immune Responses and Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **19**, 45 (2017).
93. Fernandes, J. C., Martel-Pelletier, J. & Pelletier, J.-P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* **39**, 237–246 (2002).
94. Voss, K., Karli, P., Montavon, P. M. & Geyer, H. Association of mineralisations in the stifle joint of domestic cats with degenerative joint disease and cranial cruciate ligament pathology. *J. Feline Med. Surg.* **19**, 27–35 (2017).
95. Bennett, D., Zainal Ariffin, S. M. & Johnston, P. Osteoarthritis in the cat: 1. How common is it and how easy to recognise? *J. Feline Med. Surg.* **14**, 65–75 (2012).
96. Schulze-Tanzil, G. Intraarticular Ligament Degeneration Is Interrelated with Cartilage and Bone Destruction in Osteoarthritis. *Cells* **8**, 990 (2019).
97. Kerwin, S. C. Osteoarthritis in Cats. *Top. Companion Anim. Med.* **25**, 218–223 (2010).
98. Meachim, G. & Fergie, I. A. Morphological patterns of articular cartilage fibrillation. *J. Pathol.* **115**, 231–240 (1975).
99. Hwang, H. & Kim, H. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 26035–26054 (2015).
100. Musumeci, G. *et al.* Biomarkers of Chondrocyte Apoptosis and Autophagy in Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 20560–20575 (2015).

101. Meeson, R. L., Todhunter, R. J., Blunn, G., Nuki, G. & Pitsillides, A. A. Spontaneous dog osteoarthritis — a One Medicine vision. *Nat. Rev. Rheumatol.* **15**, 273–287 (2019).
102. Hummel, M. & Whiteside, G. T. Measuring and realizing the translational significance of preclinical in vivo studies of painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **25**, 376–384 (2017).
103. Teitelbaum, S. & Bullough, P. *The Pathophysiology of Bone and Joint Disease.pdf*. (The American Journal of Pathology, 1979).
104. Gabriel, N., Innes, J. F., Caterson, B. & Vaughan-Thomas, A. Development of an in vitro model of feline cartilage degradation. *J. Feline Med. Surg.* **12**, 614–620 (2010).
105. Tetlow, L. & Woolley, D. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: Associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum.* **44**, 10 (2001).
106. Boniface, R. J., Cain, P. R. & Evans, C. H. Articular responses to purified cartilage proteoglycans. *Arthritis Rheum.* **31**, 258–266 (1988).
107. Gao, X. *et al.* Feline degenerative joint disease: a genomic and proteomic approach. *J. Feline Med. Surg.* **12**.
108. Ryu, J.-H. *et al.* Interleukin-6 plays an essential role in hypoxia-inducible factor 2 α -induced experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis Rheum.* **63**, 2732–2743 (2011).
109. Ryu, J.-H. *et al.* Hypoxia-inducible factor-2 α regulates Fas-mediated chondrocyte apoptosis during osteoarthritic cartilage destruction. *Cell Death Differ.* **11**.
110. Luo, P. *et al.* The Role of Autophagy in Chondrocyte Metabolism and Osteoarthritis: A Comprehensive Research Review. *BioMed Res. Int.* **2019**, 1–7 (2019).
111. Roach, H. I., Aigner, T. & Kouri, J. B. Chondroptosis: A variant of apoptotic cell death in chondrocytes? *Apoptosis* **9**, 265–277 (2004).
112. Franceschi, C. *et al.* Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech. Ageing Dev.* **128**, 92–105 (2007).
113. Li, Y.-S., Xiao, W. & Luo, W. Cellular aging towards osteoarthritis. *Mech. Ageing Dev.* **162**, 80–84 (2017).
114. Rahmati, M., Nalesso, G., Mobasheri, A. & Mozafari, M. Aging and osteoarthritis: Central role of the extracellular matrix. *Ageing Res. Rev.* **40**, 20–30 (2017).
115. Rai, M. F. & Sandell, L. Inflammatory Mediators: Tracing Links Between Obesity and Osteoarthritis. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* **21**, 131–142 (2011).
116. Zeddou, M. Osteoarthritis Is a Low-Grade Inflammatory Disease: Obesity’s Involvement and Herbal Treatment. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2019**, 1–11 (2019).

117. Zoran, D. L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **40**, 221–239 (2010).
118. Frye, C. W., Shmalberg, J. W. & Wakshlag, J. J. Obesity, Exercise and Orthopedic Disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **46**, 831–841 (2016).
119. Thijssen, E., van Caam, A. & van der Kraan, P. M. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology* **54**, 588–600 (2015).
120. Wakshlag, J. & Loftus, J. Canine and feline obesity: a review of pathophysiology, epidemiology, and clinical management. *Vet. Med. Res. Rep.* **49** (2014) doi:10.2147/VMRR.S40868.
121. Scarlett, J. M. & Donoghue, S. Associations between body condition and disease in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **212**, 1725–1731 (1998).
122. Yusuf, E. *et al.* Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 761–765 (2010).
123. Calvet, J. *et al.* Differential involvement of synovial adipokines in pain and physical function in female patients with knee osteoarthritis. A cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage* **26**, 276–284 (2018).
124. Huang, Z. & Kraus, V. B. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**, 123–129 (2016).
125. Szychlinska, M. A., Di Rosa, M., Castorina, A., Mobasheri, A. & Musumeci, G. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon* **5**, e01134 (2019).
126. Berthelot, J.-M., Sellam, J., Maugars, Y. & Berenbaum, F. Cartilage-gut-microbiome axis: a new paradigm for novel therapeutic opportunities in osteoarthritis. *RMD Open* **5**, e001037 (2019).
127. Zhao, Y. *et al.* Detection and characterization of bacterial nucleic acids in culture-negative synovial tissue and fluid samples from rheumatoid arthritis or osteoarthritis patients. *Sci. Rep.* **8**, 14305 (2018).
128. de Sire, A. *et al.* Gut–Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People with Osteoarthritis. *Nutrients* **12**, 574 (2020).
129. Schmidli, M. R. *et al.* Inflammatory pattern of the infrapatellar fat pad in dogs with canine cruciate ligament disease. *BMC Vet. Res.* **14**, 161 (2018).
130. Chang, J. *et al.* Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **26**, 864–871 (2018).
131. Fain, J. N. Release of Interleukins and Other Inflammatory Cytokines by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily due to the Nonfat Cells. in *Vitamins & Hormones* vol. 74 443–477 (Elsevier, 2006).

132. Campigotto, A. J., Poljak, Z., Stone, E. A., Stacey, D. & Bernardo, T. M. Investigation of relationships between body weight and age among domestic cats stratified by breed and sex. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **255**, 205–212 (2019).
133. Roman-Blas, J. A., Castañeda, S., Largo, R. & Herrero-Beaumont, G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res. Ther.* **11**, 241 (2009).
134. Boulocher, C. & Decambron, A. Diagnostic et traitement de l'arthrose, qu'apporte le liquide synovial ? *Le Nouveau Practicien Vétérinaire* vol. 14 232–237 (2017).
135. Boulocher, C. & Henrotin, Y. Vers de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques pour l'arthrose chez l'homme ? *Le Nouveau Practicien Vétérinaire* vol. 14 222–225 (2017).
136. Boulocher, C. & Henrotin, Y. les nouveautés sur les biomarqueurs. **14**, 4.
137. Munjal, A. *et al.* Advances in Molecular biomarker for early diagnosis of Osteoarthritis. *Biomol. Concepts* **10**, 111–119 (2019).
138. Gruen, M. E. *et al.* Evaluation of Serum Cytokines in Cats with and without Degenerative Joint Disease and Associated Pain. 28 (2018).
139. Monteiro, B. P. Feline Chronic Pain and Osteoarthritis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **50**, 769–788 (2020).
140. Calvo, G. *et al.* Development of a behaviour-based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. *J. Small Anim. Pract.* **55**, 622–629 (2014).
141. Evangelista, M. C. *et al.* Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Sci. Rep.* **9**, 19128 (2019).
142. Klinck, M. P. *et al.* Preliminary Validation and Reliability Testing of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians, in a Colony of Laboratory Cats. 16 (2015).
143. Klinck, M. P. *et al.* Refinement of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians: detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats. *J. Feline Med. Surg.* **20**, 728–740 (2018).
144. Bellamy, N., Buchanan, W. W., Goldsmith, C. H., Campbell, J. & Stitt, L. W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* **15**, 1833–1840 (1988).
145. Lascelles, B. D. X. *et al.* Evaluation of Client-Specific Outcome Measures and Activity Monitoring to Measure Pain Relief in Cats with Osteoarthritis. 7.
146. Benito, J. Reliability and discriminatory testing of a client-based metrology instrument, feline musculoskeletal pain index (FMPI) for the evaluation of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Vet. J.* 6 (2013).

147. Gruen, M. E., Griffith, E., Thomson, A., Simpson, W. & Lascelles, B. D. X. Detection of Clinically Relevant Pain Relief in Cats with Degenerative Joint Disease Associated Pain. *J. Vet. Intern. Med.* **28**, 346–350 (2014).
148. Stadig, S., Lascelles, B. D. X., Nyman, G. & Bergh, A. Evaluation and comparison of pain questionnaires for clinical screening of osteoarthritis in cats. 7.
149. Enomoto, M., Lascelles, B. D. X. & Gruen, M. E. Development of a checklist for the detection of degenerative joint disease-associated pain in cats. *J. Feline Med. Surg.* 1098612X2090742 (2020) doi:10.1177/1098612X20907424.
150. Beaudart, C. *et al.* Quality of life assessment in musculo-skeletal health. *Aging Clin. Exp. Res.* **30**, 413–418 (2018).
151. Briani, R. V. *et al.* What interventions can improve quality of life or psychosocial factors of individuals with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analysis of primary outcomes from randomised controlled trials. *Br. J. Sports Med.* **52**, 1031–1038 (2018).
152. Goh, S.-L. *et al.* Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sports Med.* **49**, 743–761 (2019).
153. Noble, C., Scott, E., Nolan, A. & Reid, J. Initial Evidence to Support the Use of a Generic Health-Related Quality of Life Instrument to Measure Chronic Pain in Cats with Osteoarthritis. in s-0038-1660887 (2018). doi:10.1055/s-0038-1660887.
154. Rychel, J. K. Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Top. Companion Anim. Med.* **25**, 20–25 (2010).
155. Birn, J. *et al.* Sonographic evaluation of hip joint effusion in osteoarthritis with correlation to radiographic findings: Sonographic Evaluation of Hip Joint Effusion. *J. Clin. Ultrasound* **42**, 205–211 (2014).
156. Ramírez-Flores, G. I. *et al.* Correlation between osteoarthritic changes in the stifle joint in dogs and the results of orthopedic, radiographic, ultrasonographic and arthroscopic examinations. *Vet. Res. Commun.* **41**, 129–137 (2017).
157. Herzog, W., Adams, M., Matyas, J. & Brooks, J. Hindlimb loading, morphology and biochemistry of articular cartilage in the ACL-deficient cat knee. *Osteoarthritis Cartilage* **1**, 243–251 (1993).
158. Guillot, M. *et al.* Evaluation of Osteoarthritis in Cats: Novel Information from a Pilot Study: Feline Osteoarthritis. *Vet. Surg.* n/a-n/a (2012) doi:10.1111/j.1532-950X.2012.00976.x.
159. Hontoir, F., Clegg, P., Nisolle, J.-F., Tew, S. & Vandeweerdt, J.-M. Magnetic resonance compositional imaging of articular cartilage: What can we expect in veterinary medicine? *Vet. J.* **205**, 11–20 (2015).

160. Lascelles, B. D. & Robertson, S. DJD-Associated Pain in Cats: What Can We Do to Promote Patient Comfort? *J. Feline Med. Surg.* **12**, 200–212 (2010).
161. Bennett, D., Zainal Ariffin, S. M. bt & Johnston, P. Osteoarthritis in the cat: 2. How should it be managed and treated? *J. Feline Med. Surg.* **14**, 76–84 (2012).
162. Andrews, C. J., Potter, M. A. & Thomas, D. G. Quantification of activity in domestic cats (*Felis catus*) by accelerometry. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **173**, 17–21 (2015).
163. Gruen, M. E. *et al.* The Use of Functional Data Analysis to Evaluate Activity in a Spontaneous Model of Degenerative Joint Disease Associated Pain in Cats. *PLOS ONE* **12**, e0169576 (2017).
164. Sharon, K. P., Thompson, C. M., Lascelles, B. D. X. & Parrish, R. S. Novel use of an activity monitor to model jumping behaviors in cats. *Am. J. Vet. Res.* **81**, 334–343 (2020).
165. Lascelles, B. D. X. *et al.* Evaluation of a Therapeutic Diet for Feline Degenerative Joint Disease: Feline DJD Diet. *J. Vet. Intern. Med.* **24**, 487–495 (2010).
166. Guedes, A. G. P., Meadows, J. M., Pypendop, B. H. & Johnson, E. G. Evaluation of tramadol for treatment of osteoarthritis in geriatric cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **252**, 565–571 (2018).
167. Guedes, A. G. P., Meadows, J. M., Pypendop, B. H., Johnson, E. G. & Zaffarano, B. Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **253**, 579–585 (2018).
168. Gruen, M. E. *et al.* A Feline-Specific Anti-Nerve Growth Factor Antibody Improves Mobility in Cats with Degenerative Joint Disease-Associated Pain: A Pilot Proof of Concept Study. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 1138–1148 (2016).
169. Monteiro, B. P. *et al.* Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *PLOS ONE* **12**, e0175565 (2017).
170. Corbee, R. J., Maas, H., Doornenbal, A. & Hazewinkel, H. A. W. Forelimb and hindlimb ground reaction forces of walking cats: Assessment and comparison with walking dogs. *Vet. J.* **202**, 116–127 (2014).
171. Back, W., Macallister, C. G., Heel, M. C. V., Pollmeier, M. & Hanson, P. D. The use of force plate measurements to titrate the dosage of a new COX-2 inhibitor in lame horses. *Equine Vet. J.* **41**, 309–312 (2009).
172. Braun, L., Tichy, A., Peham, C. & Bockstahler, B. Comparison of vertical force redistribution in the pads of dogs with elbow osteoarthritis and healthy dogs. *Vet. J.* **250**, 79–85 (2019).
173. Stadig, S., Lascelles, B. D. X. & Bergh, A. Do cats with a cranial cruciate ligament injury and osteoarthritis demonstrate a different gait pattern and behaviour compared to sound cats? *Acta Vet. Scand.* **58**, 70 (2016).

174. Stadig, S. M. & Bergh, A. K. Gait and jump analysis in healthy cats using a pressure mat system. *J. Feline Med. Surg.* **17**, 523–529 (2015).
175. Addison, E. S. & Clements, D. N. Repeatability of quantitative sensory testing in healthy cats in a clinical setting with comparison to cats with osteoarthritis. *J. Feline Med. Surg.* **19**, 1274–1282 (2017).
176. Guillot, M. *et al.* Coxofemoral joint kinematics using video fluoroscopic images of treadmill-walking cats: development of a technique to assess osteoarthritis-associated disability. *J. Feline Med. Surg.* **17**, 134–143 (2015).
177. Rogind, H., Lykkegaard, J. J., Bliddal, H. & Danneskiold-Samsoe, B. Postural sway in normal subjects aged 20-70 years. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **23**, 171–176 (2003).
178. Doyle, T. L. A., Dugan, E. L., Humphries, B. & Newton, R. U. Discriminating between elderly and young using a fractal dimension analysis of centre of pressure. *Int. J. Med. Sci.* 11–20 (2004) doi:10.7150/ijms.1.11.
179. Clayton, H. M. & Nauwelaerts, S. Is a single force plate adequate for stabilographic analysis in horses?: Single force plate stabilography. *Equine Vet. J.* **44**, 550–553 (2012).
180. Sørensen, R. R., Jørgensen, M. G., Rasmussen, S. & Skou, S. T. Impaired postural balance in the morning in patients with knee osteoarthritis. *Gait Posture* **39**, 1040–1044 (2014).
181. Lidkte, R., Muehleman, C. & Block, J. Knee adduction moments in osteoarthritis are related to foot center of pressure. (2006).
182. López, S. *et al.* Center of pressure limb path differences for the detection of lameness in dogs: a preliminary study. *BMC Vet. Res.* **15**, 138 (2019).
183. Chiari, L., Rocchi, L. & Cappello, A. Stabilometric parameters are affected by anthropometry and foot placement. *Clin. Biomech.* **17**, 666–677 (2002).
184. Monteiro, B. P. *et al.* Quantitative sensory testing in feline osteoarthritic pain – a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* **28**, 885–896 (2020).
185. Guillot, M. *et al.* Evoked Temporal Summation in Cats to Highlight Central Sensitization Related to Osteoarthritis-Associated Chronic Pain: A Preliminary Study. *PLoS ONE* **9**, e97347 (2014).
186. Brydges, N. M. *et al.* Clinical assessments of increased sensory sensitivity in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Vet. J.* **193**, 545–550 (2012).
187. Laflamme, D. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Pract.* **22**, 10–15 (1997).
188. Malaise, O. & de Seny, D. Therapeutic advances in arthritis diseases. *Biochem. Pharmacol.* **165**, 1–3 (2019).
189. Hardie, E. M. Management of Osteoarthritis in Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **27**, 945–953 (1997).

190. Meloxicam product safety information - FDA. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/information-about-boxed-warning-metacam-meloxicam-labels>.
191. Adrian, D. E., Rishniw, M., Scherk, M. & Lascelles, B. D. X. Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. *J. Feline Med. Surg.* **21**, 495–506 (2019).
192. Lericquier, C., Freire, M., Benito, J. & Rondenay, Y. Questionnaire pour l'évaluation des pratiques des vétérinaires francophones pour la prise en charge de la douleur arthrosique chez le chat. https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScpVMfzs6LveWERHuBRS_sZc2pBneuhEs3W4yqUwW9natDrxQ/viewform (2019).
193. Gunew, M. N., Menrath, V. H. & Marshall, R. D. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J. Feline Med. Surg.* **10**, 235–241 (2008).
194. Gowan, R. A. *et al.* Retrospective Case—Control Study of the Effects of Long-Term Dosing with Meloxicam on Renal Function in Aged Cats with Degenerative Joint Disease. *J. Feline Med. Surg.* **13**, 752–761 (2011).
195. Marino, C. L., Lascelles, B. D. X., Vaden, S. L., Gruen, M. E. & Marks, S. L. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J. Feline Med. Surg.* **16**, 465–472 (2014).
196. IRIS - Chronic Kidney Disease. Ref http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html.
197. Gowan, R. A. *et al.* A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.* **14**, 876–881 (2012).
198. Monteiro, B. P. *et al.* Analgesic efficacy of an oral transmucosal spray formulation of meloxicam alone or in combination with tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *Vet. Anaesth. Analg.* **43**, 643–651 (2016).
199. King, J. N. *et al.* Clinical safety of robenacoxib in feline osteoarthritis: results of a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. *J. Feline Med. Surg.* **18**, 632–642 (2016).
200. Kirkby Shaw, K., Rausch-Derra, L. C. & Rhodes, L. Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation. *Vet. Med. Sci.* **2**, 3–9 (2016).
201. Biggs, J. E. *et al.* Suppression of network activity in dorsal horn by gabapentin permeation of TRPV1 channels: Implications for drug access to cytoplasmic targets. *Neurosci. Lett.* **584**, 397–402 (2015).

202. Bannwarth, B. & Kostine, M. Targeting Nerve Growth Factor (NGF) for Pain Management: What Does the Future Hold for NGF Antagonists? 8.
203. Enomoto, M., Mantyh, P. W., Murrell, J., Innes, J. F. & Lascelles, B. D. X. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet. Rec.* **184**, 23–23 (2019).
204. Gearing, D. P. *et al.* In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 1129–1137 (2016).
205. Benito-de-la-Víbor, J., Lascelles, B. D. X., García-Fernández, P., Freire, M. & Gómez de Segura, I. A. Efficacy of tolafenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**, 501–510 (2008).
206. Rausch-Derra, L. C. & Rhodes, L. Safety and toxicokinetic profiles associated with daily oral administration of grapiprant, a selective antagonist of the prostaglandin E₂ EP₄ receptor, to cats. *Am. J. Vet. Res.* **77**, 688–692 (2016).
207. Lebkowska-Wieruszewska, B., De Vito, V., Owen, H., Poapholatep, A. & Giorgi, M. Pharmacokinetics of grapiprant, a selective EP₄ prostaglandin PGE₂ receptor antagonist, after 2 mg/kg oral and i.v. administrations in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **40**, e11–e15 (2017).
208. Malemud, C. J. Inhibition of MMPs and ADAM/ADAMTS. *Biochem. Pharmacol.* **165**, 33–40 (2019).
209. Uchimura, T. Erythromycin acts through the ghrelin receptor to attenuate inflammatory responses in chondrocytes and maintain joint integrity. *Biochem. Pharmacol.* **12** (2019).
210. Bhattaram, P. & Jones, K. Regulation of fibroblast-like synoviocyte transformation by transcription factors in arthritic diseases. *Biochem. Pharmacol.* **165**, 145–151 (2019).
211. Medvedeva, E. *et al.* Repair of Damaged Articular Cartilage: Current Approaches and Future Directions. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 2366 (2018).
212. Zhu, Y. *et al.* Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage* **21**, 1627–1637 (2013).
213. Martínez-Moreno, D., Jiménez, G., Gálvez-Martín, P., Rus, G. & Marchal, J. A. Cartilage biomechanics: A key factor for osteoarthritis regenerative medicine. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* **1865**, 1067–1075 (2019).
214. Kreuz, P. C., Steinwachs, M. & Angele, P. Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: a systematic review of the current literature. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **26**, 819–830 (2018).

215. Yamka, R. M., Friesen, K. G., Lowry, S. R. & Coffman, L. Measurement of Arthritic and Bone Serum Metabolites in Arthritic, Non-Arthritic, and Geriatric Cats Fed Wellness Foods. **4**, 9.
216. Vandeweerd, J.-M. *et al.* Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* **26**, 448–456 (2012).
217. Boe, C. & Vangsness, C. T. Fish Oil and Osteoarthritis: Current Evidence. **4**.
218. Loef, M., Schoones, J. W., Kloppenburg, M. & Ioan-Facsinay, A. Fatty acids and osteoarthritis: different types, different effects. *Joint Bone Spine* **86**, 451–458 (2019).
219. Bao, M. *et al.* Therapeutic potentials and modulatory mechanisms of fatty acids in bone. *Cell Prolif.* **53**, (2020).
220. Corbee, R. J., Barnier, M. M. C., van de Lest, C. H. A. & Hazewinkel, H. A. W. The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis: Omega-3 fatty acids and osteoarthritis. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* no-no (2012) doi:10.1111/j.1439-0396.2012.01329.x.
221. Mehler, S. J., May, L. R., King, C., Harris, W. S. & Shah, Z. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **109**, 1–7 (2016).
222. Roush, J. K. *et al.* Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **236**, 67–73 (2010).
223. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Agriculture and Natural Resources, Committee on Animal Nutrition. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. 10668 (National Academies Press, 2006). doi:10.17226/10668.
224. Lenox, C. E. & Bauer, J. E. Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **27**, 217–226 (2013).
225. Eason, C. *et al.* GreenshellTM Mussels: A Review of Veterinary Trials and Future Research Directions. *Vet. Sci.* **5**, 36 (2018).
226. Li, G., Fu, Y., Zheng, J. & Li, D. Anti-Inflammatory Activity and Mechanism of a Lipid Extract from Hard-Shelled Mussel (*Mytilus Coruscus*) on Chronic Arthritis in Rats. *Mar. Drugs* **12**, 568–588 (2014).
227. Comblain, F., Serisier, S., Barthelemy, N., Balligand, M. & Henrotin, Y. Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **39**, 1–15 (2016).

228. Johnson, K. A., Lee, A. H. & Swanson, K. S. Nutrition and nutraceuticals in the changing management of osteoarthritis for dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **256**, 1335–1341 (2020).
229. Hielm-Björkman, A., Tulamo, R.-M., Salonen, H. & Raekallio, M. Evaluating Complementary Therapies for Canine Osteoarthritis Part I: Green-Lipped Mussel (*Perna canaliculus*). *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **6**, 365–373 (2009).
230. Bui, L. M. & Bierer, T. L. Influence of Green Lipped Mussels (*Perna canaliculus*) in Alleviating Signs of Arthritis in Dogs. *Vet. Ther.* **2**, 11 (2001).
231. Castrogiovanni, P. *et al.* Nutraceutical Supplements in the Management and Prevention of Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 2042 (2016).
232. Gregory, P. J., Sperry, M. & Wilson, A. F. Dietary Supplements for Osteoarthritis. *Diet. Suppl.* **77**, 8 (2008).
233. Beale, B. S. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **34**, 271–289 (2004).
234. Vlad, S. C., LaValley, M. P., McAlindon, T. E. & Felson, D. T. Glucosamine for pain in osteoarthritis: Why do trial results differ? *Arthritis Rheum.* **56**, 2267–2277 (2007).
235. Qian, S. *et al.* Bioavailability enhancement of glucosamine hydrochloride by chitosan. *Int. J. Pharm.* **455**, 365–373 (2013).
236. Sul, R. M., Chase, D., Parkin, T. & Bennett, D. Comparison of meloxicam and a glucosamine-chondroitin supplement in management of feline osteoarthritis: A double-blind randomised, placebo-controlled, prospective trial. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* **27**, 20–26 (2014).
237. Akhtar, N. & Haqqi, T. M. Current nutraceuticals in the management of osteoarthritis: a review. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **4**, 181–207 (2012).
238. Nelson, K. M. *et al.* The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin: Miniperspective. *J. Med. Chem.* **60**, 1620–1637 (2017).
239. Britti, D. *et al.* A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC Vet. Res.* **13**, 229 (2017).
240. Steels, E., Venkatesh, R., Steels, E., Vitetta, G. & Vitetta, L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology* **27**, 475–485 (2019).
241. Noli, C. *et al.* Effect of dietary supplementation with ultramicrosized palmitoylethanolamide in maintaining remission in cats with nonflea hypersensitivity dermatitis: a double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Vet. Dermatol.* **30**, 387 (2019).

242. Lefebvre, S. *Diagrammes des aliments du chien et du chat 2020: Première édition*. (2020).
243. Lefebvre, S. *Nutrition Vétérinaire du chien et du chat: Seconde édition : Programme cursus vétérinaire*. (2020).
244. Hanna, V. S. & Hafez, E. A. A. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J. Adv. Res.* **11**, 23–32 (2018).
245. Laflamme, D. P. Nutrition for Aging Cats and Dogs and the Importance of Body Condition. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **35**, 713–742 (2005).
246. Laflamme, D. P. Nutritional Care for Aging Cats and Dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **42**, 769–791 (2012).
247. Laflamme, D. & Gunn-Moore, D. Nutrition of Aging Cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **44**, 761–774 (2014).
248. Gruen, M. E., Dorman, D. C. & Lascelles, B. D. X. Caregiver placebo effect in analgesic clinical trials for cats with naturally occurring degenerative joint disease-associated pain. *Vet. Rec.* **180**, 473–473 (2017).
249. Benedetti, F. & Piedimonte, A. The neurobiological underpinnings of placebo and nocebo effects. *Semin. Arthritis Rheum.* **49**, S18–S21 (2019).
250. Wikman, A., Wardle, J. & Steptoe, A. Quality of Life and Affective Well-Being in Middle-Aged and Older People with Chronic Medical Illnesses: A Cross-Sectional Population Based Study. *PLoS ONE* **6**, e18952 (2011).
251. Steptoe, A., Deaton, A. & Stone, A. A. Subjective wellbeing, health, and ageing. *The Lancet* **385**, 640–648 (2015).
252. Taylor, S. S., Davis, M. C. & Zautra, A. J. Relationship status and quality moderate daily pain-related changes in physical disability, affect, and cognitions in women with chronic pain: *Pain* **154**, 147–153 (2013).
253. von Muggenthaler, E. The felid purr: A healing mechanism? *J. Acoust. Soc. Am.* **110**, 2666–2666 (2001).
254. Kieler, I. N., Mølbak, L., Hansen, L. L., Hermann-Bank, M. L. & Bjornvad, C. R. Overweight and the feline gut microbiome - a pilot study. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **100**, 478–484 (2016).
255. Kieler, I. N. *et al.* Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Sci. Rep.* **9**, 4822 (2019).
256. Morales-Ivorra, I., Romera-Baures, M., Roman-Viñas, B. & Serra-Majem, L. Osteoarthritis and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients* **10**, 1030 (2018).
257. Romera Baures, M. & Morales Ivorra, I. Mediterranean Diet and Osteoarthritis. *Reumatol. Clínica Engl. Ed.* **15**, 125–126 (2019).

258. Wolowczuk, I. *et al.* Feeding Our Immune System: Impact on Metabolism. *Clin. Dev. Immunol.* **2008**, 1–19 (2008).
259. Koopman, M. & El Aidy, S. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression. *Curr. Opin. Psychiatry* **30**, 369–377 (2017).
260. Jacka, F. N. *et al.* A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). *BMC Med.* **15**, 23 (2017).
261. Fox, S. M. Painful Decisions for Senior Pets. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **42**, 727–748 (2012).
262. Lands, B. Omega-3 PUFAs Lower the Propensity for Arachidonic Acid Cascade Overreactions. *BioMed Res. Int.* **2015**, 1–8 (2015).

Annexe 1 : La cascade de l'acide arachidonique

1/ Importance fonctionnelle

La cascade de l'acide arachidonique est ubiquitaire et extrêmement conservée dans l'évolution, étant présente dans la majorité des espèces animales⁵⁷. Elle tire son nom de son substrat phare, l'acide arachidonique, qui est un acide gras polyinsaturé de la famille des oméga-6. Sa structure est montrée dans la Figure 19.

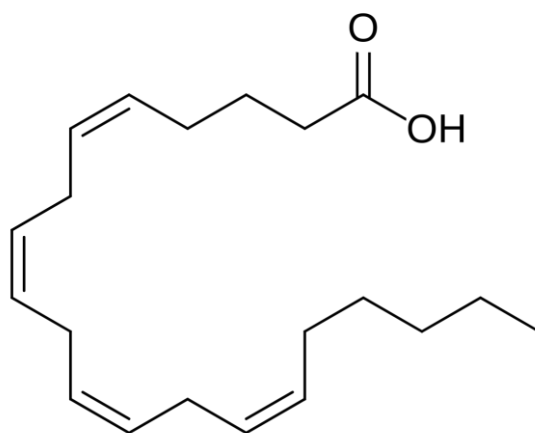


Figure 19 : Structure de l'acide arachidonique. Noter que toutes les insaturations sont en cis, ce qui confère une structure en épingle.

L'importance physiologique de cette cascade est multiple, en ce qu'elle aboutit à la formation de nombreux dérivés aux actions diverses, pro-inflammatoires (notamment les prostaglandines et leucotriènes), mais également hémodynamiques (actions sur l'agrégation plaquettaire avec les thromboxanes, mais aussi sur les résistances vasculaires des prostaglandines), et enfin des actions nerveuses (avec l'anandamide)²⁴⁴. Leur synthèse est majoritairement réalisée dans les mastocytes, dans les macrophages rénaux, mais aussi localement dans les tissus concernés²⁴⁴. Leur action est autocrine et paracrine, avec une diffusion pourtant parfois difficile vers les cellules avoisinantes, et quelques fois à plus longue distance avec un mécanisme autacoïde⁵⁷. L'arsenal enzymatique utilisé est important et diversifié. Les principaux enzymes et produits sont rassemblés dans la Figure 20.

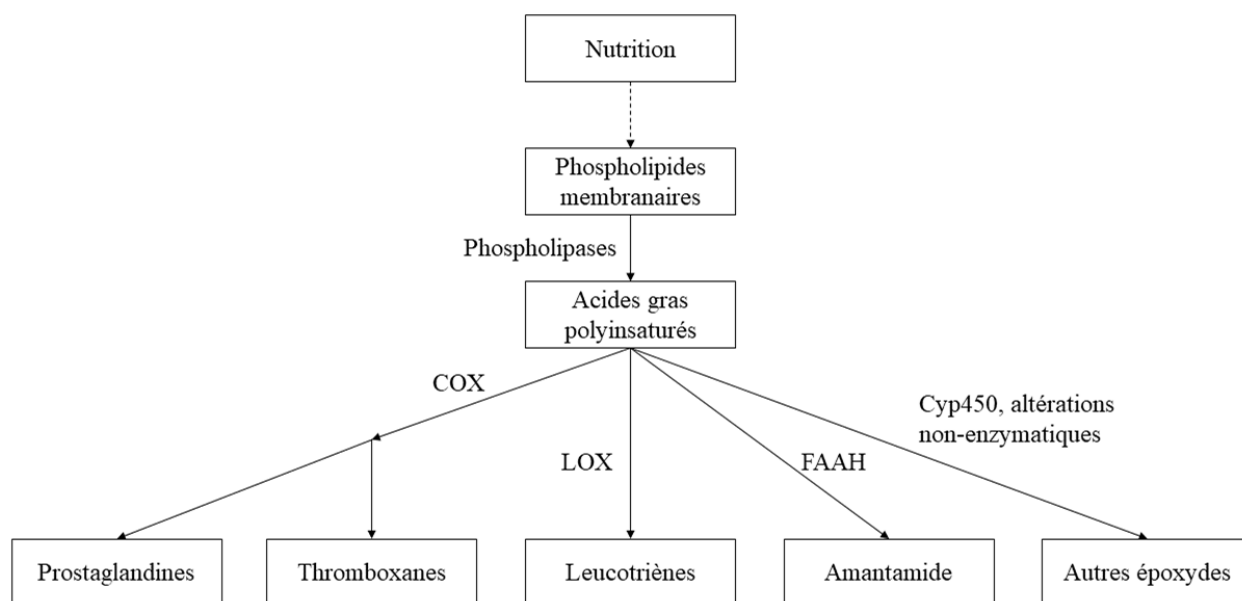


Figure 20 : Représentation simplifiée de la cascade de l'acide arachidonique. *COX*, Cyclooxygénases. *LOX*, Lipooxygénases. *FAAH*, Fatty Acid Amide Hydrolase. *Cyp450*, Cytochrome P450. Basé sur ^{57,244}.

Dans un contexte inflammatoire, la COX-2 est surexprimée, et aboutit à une synthèse augmentée de produits pro-inflammatoires, notamment les prostaglandines, qui serviront ensuite de messagers et rejoindront les boucles d'amplification notamment par les cytokines décrites précédemment.

2/ Actions sur la cascade

Deux principales actions sur la cascade de l'acide arachidonique ont été discutées dans notre propos. La première, médicamenteuse, représente celle des anti-inflammatoires, qui prennent pour cible les enzymes de la cascade (Cf. Figure 17, partie IV/1)). Il est cependant à noter que l'action anti-inflammatoire des stéroïdes s'exerce également à d'autres niveaux via de la régulation génique. La deuxième est l'action des oméga-3. Ceux-ci sont incorporés dans les phospholipides membranaires, remplaçant de ce fait les oméga-6 dans les réserves mobilisables d'acides gras polyinsaturés. Cela empêche donc la formation d'une partie des dérivés pro-inflammatoires de la cascade²⁶². Les enzymes plus en aval dans la cascade que les phospholipases, comme les cyclooxygénases, sont cependant plus affines des oméga-6 que des oméga-3²⁶². Cela se solde donc par une plus faible quantité de prostaglandines synthétisées ; de même, celles-ci seront, pour les mêmes raisons, majoritairement des prostaglandines I, à l'action anti-inflammatoire^{244,262}. Ces considérations sont également rappelées sur la Figure 17.

HUMBERT Alexandre

***L'ARTHROSE DU CHAT, ETAT DES CONNAISSANCES ET ETUDE
EXPERIMENTALE D'UNE NOUVELLE APPROCHE DIAGNOSTIQUE***

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, 16/10/2020

RESUME :

L'arthrose est une maladie dégénérative de l'organe articulaire, caractérisée cliniquement par une douleur chronique et une perte de fonction. Sa prévalence est très élevée dans l'espèce féline, mais la connaissance de sa physiopathologie est encore lacunaire. L'arthrose repose sur des phénomènes inflammatoires auto-aggravants. Les facteurs de risque principaux sont l'âge et l'obésité.

Le diagnostic d'arthrose est complexe en raison de la multiplicité des phénotypes arthrosiques, qui représentent un continuum. De nouvelles méthodes de détection de l'arthrose sont donc développées, comme l'emploi de questionnaires. Ces-derniers permettent également de sensibiliser les propriétaires à cette maladie, ce qui augmente les chances de la détecter.

Notre travail expérimental s'est intéressé aux fréquences d'oscillations du Centre de Pression du chat, méthode diagnostique d'arthrose validée dans d'autres espèces. Cette étude est une preuve-de-concept, permettant d'acquérir des résultats chez la grande majorité des individus, et de discriminer deux groupes en fonction de l'âge. Toutefois, nous n'avons pas pu robustement évaluer la reproductibilité. Nos travaux montrent cependant une importante variabilité interindividuelle, faisant envisager son utilisation comme outil de suivi plus que diagnostique.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de l'arthrose. L'importance des effets secondaires et contre-indications des traitements actuels motive le développement de nouvelles stratégies. Cependant, l'application clinique est souvent soit lointaine, soit décevante. Les considérations globales, prenant en compte le poids et l'état psychologique de l'animal ont également une très grande importance dans la gestion de la douleur chronique, et donc de la phase clinique arthrosique.

MOTS CLES :

- Chat domestique
- Diagnostic
- Arthrose

JURY :

Président :	Madame le Professeur Elvire Servien
1er Assesseur :	Madame le Docteur Caroline Boulocher
2ème Assesseur :	Monsieur le Docteur Sébastien Lefebvre

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 16 octobre 2020