

Les compléments alimentaires à visée anti-arthrosique chez le cheval

Cathelyne Hanser

▶ **To cite this version:**

Cathelyne Hanser. Les compléments alimentaires à visée anti-arthrosique chez le cheval. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01732862

HAL Id: hal-01732862
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732862

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1
2009

FACULTE DE PHARMACIE

Les compléments alimentaires à visée anti-arthrosique chez le cheval

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 Juillet 2009

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Cathelyne HANSER**
Née le 20 Octobre 1982 à Saint-Avold (57)

Membres du Jury

Président :	M. Christophe GANTZER,	Professeur à la Faculté de Pharmacie
Juges :	Mme Audrey GRILL-ALBRECH,	Docteur en Pharmacie
	Mme Stéphanie MULLER,	Docteur en Médecine Vétérinaire

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMAN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité) …….. Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON ……. Pharmacologie
Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ……Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ……... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD……Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT……Pharmacie galénique
Alain MARSURA……...Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN……Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD ……... Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON……...Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS……Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT…….Communication et Santé
Michel BOISBRUN…… Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN…….Chimie générale et minérale
Igor CLAROT…….Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB……..Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE……Bio-informatique
Bernard DANGIEN…… Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN……Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU……Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique

François DUPUIS…….. Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE……Hématologie
Luc FERRARI…… Toxicologie
Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT……Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT……Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Stéphanie MARCHAND…… Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Patrick MENU…… Physiologie
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS……... Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……... Pharmacologie
Virginie PICHON…….... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……. Pharmacologie
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Frédérique FERON……Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A Monsieur Christophe GANTZER, professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse.
Sincères remerciements

A Madame Audrey GRILL-ALBRECH, docteur en pharmacie, qui a participé à l'élaboration de cette thèse. Pour son aide, sa disponibilité et ses conseils attentifs.
Chaleureux remerciements

A Madame Stéphanie MULLER, docteur en médecine vétérinaire, qui a bien voulu être membre du jury de thèse.
Sincères remerciements

A mes parents pour leur amour et leur soutien tout au long de mes études, ainsi que pour toutes les heures de relecture,

A Frédéric, mon chéri, pour toutes les heures d'aide et de patience,

A Thiébaud, mon frère, pour son attention pendant toutes ces années,

A toute ma famille et mes amis.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS : anti-inflammatoire stéroïdien
COX: cyclo-oxygénase
Da : Dalton
DL 50: dose létale 50%
DMSO: diméthylsulfoxyde
IGF: insulin-like growth factor
IM: intramusculaire
IV: intraveineuse
LIF: leukemic inhibitor factor
TNF : tumor necrosis factor
LPS: lipopolysaccharide
MMP : métalloprotéinase
MSM: méthylsulfonylméthane
NO: monoxyde d'azote
PGE2: prostaglandine E2
PGE3: prostaglandine E3
TIMP: tissue inhibitor of metalloproteases
TGF : transforming growth factor

SOMMAIRE

1 La pathologie de l'articulation 4
1.1 L'articulation du cheval 4
1.1.1 Le cartilage 5
1.1.2 L'os sous-chondral 9
1.1.3 La capsule articulaire et membrane synoviale 9
1.1.4 La synovie ou liquide articulaire 10
1.1.5 Les ligaments 10
1.2 Les phénomènes inflammatoires dégénératifs 11
1.2.1 L'étiologie des phénomènes inflammatoires 11
1.2.2 Les modifications physiologiques de l'articulation 11
1.2.3 Les différents stades d'évolution de l'arthrose 12
1.2.4 Les modifications des structures adjacentes 14
1.2.5 L'importance de l'inflammation : 14
1.2.6 La conception cellulaire du phénomène arthrosique 15
2 Les traitements symptomatiques de l'arthrose 24
2.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) 24
2.1.1 Propriétés communes aux AIS 24
2.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 38
2.2.1 Propriétés communes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 38
2.2.2 Les conclusions 45
3 Les traitements utilisés dans la gestion de l'arthrose chez le cheval 46
3.1 Les anti-arthrosiques d'action lente 46
3.1.1 Les glycosaminoglycanes 46
3.1.2 Les insaponifiables d'avocat et de soja (IAS) 72
3.1.3 La diacerhéine 77
3.2 L'acide hyaluronique 78
3.2.1 L'origine et la fonction de l'acide hyaluronique 78
3.2.2 Les propriétés de l'acide hyaluronique 78
3.2.3 La structure chimique de l'acide hyaluronique 78
3.2.4 Les études pharmacocinétiques 79
3.3 Le soufre 80
3.3.1 Le methylsulfonylmethane (MSM) 80
3.4 Le collagène de type II 86
3.4.1 L'origine et la fonction du collagène 86
3.4.2 La structure chimique du collagène 87
3.4.3 Les études pharmacocinétiques 87
3.4.4 Les études pharmacologiques 88
3.5 La phytothérapie 89
3.5.1 L'harpagophytum 89
3.5.2 La scrofulaire 99
3.5.3 Le saule 102
3.5.4 La grande ortie 105
3.5.5 Le cassis 109
3.5.6 La résine de Boswellia 112
3.5.7 La prêle 118
3.5.8 Le bambou 121
3.6 Les oligoéléments 121

3.6.1 Le selenium 121
3.6.2 Le cuivre 124
3.6.3 Le zinc 128
3.6.4 Le manganèse 128
3.7 L'homéopathie 129
3.7.1 Rhus toxicodendron 130
3.7.2 Bryonia alba 131
3.7.3 Apis mellifica 132
3.7.4 Arnica Montana 132
4 Les compléments alimentaires pharmaceutiques disponibles 133

INTRODUCTION

De nos jours, la pathologie la plus fréquente chez les équidés est l'ostéoarthrose. L'ostéoarthrose est une affection complexe, encore mal comprise aujourd'hui, qui constitue un problème de santé majeur en médecine vétérinaire comme en médecine humaine. Elle représente une pathologie dominante en orthopédie équine. En effet, du fait de la physionomie de l'animal et de son utilisation en tant qu'animal de sport, l'intensité des contraintes mécaniques imposées aux articulations est importante.

En plus de provoquer de la douleur et une diminution du confort de vie de l'animal, ces pathologies locomotrices engendrent la plupart du temps une baisse des performances chez les chevaux de loisir et de sport.

Les affections ostéoarticulaire du cheval représentent une limite considérable aux échanges commerciaux des chevaux de sport. Elles sont une cause prépondérante de boiterie et induisent des pertes économiques importantes pour l'éleveur, le propriétaire, l'entraineur ou le cavalier. Cette situation fréquente pose de nombreux problèmes quant à l'utilisation de l'équidé en tant que cheval de sport ou de loisir.

Nous rappellerons dans un premier temps l'anatomie d'une articulation et expliquerons l'influence des différents composants dans le processus inflammatoire et dégénératif.

Ensuite, nous ferons une synthèse des traitements symptomatiques de l'inflammation et de la douleur car dans le cadre de la thérapie conventionnelle de l'arthrose, on a traditionnellement recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux corticostéroïdes. Cependant, ces médicaments, même s'ils apportent généralement une amélioration symptomatique importante, sont loin d'être des agents thérapeutiques idéaux et leur administration chronique n'est pas anodine. Il faut également signaler que l'utilisation de ces médications engendre des effets secondaires importants et non négligeables pour l'animal, ces substances sont pour la majeure partie interdites en compétition ce qui limite considérablement leur champ d'utilisation chez le cheval de sport.

C'est pourquoi nous aborderons les nouvelles approches thérapeutiques qui consistent à rechercher des agents limitant à la fois la douleur et la dégénérescence cartilagineuse sans causer d'effets secondaires néfastes et pouvant être utilisés facilement dans des traitements à long terme. Les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires se sont donc tournés vers des produits déjà très utilisés en médecine humaine et qui répondent à ces critères : les nutraceutiques anti-arthrosiques. Nous en mesurerons leurs effets et leurs limites.

1 La pathologie de l'articulation

1.1 L'articulation du cheval

L'articulation est une structure complexe, au métabolisme très particulier, dont il est nécessaire de bien comprendre le mode de fonctionnement et la constitution pour appréhender ses différentes pathologies.

L'articulation se compose :

- de surfaces articulaires
- des épiphyses
- du cartilage (la matrice et les chondrocytes)
- de la gaine synoviale et du liquide synovial.

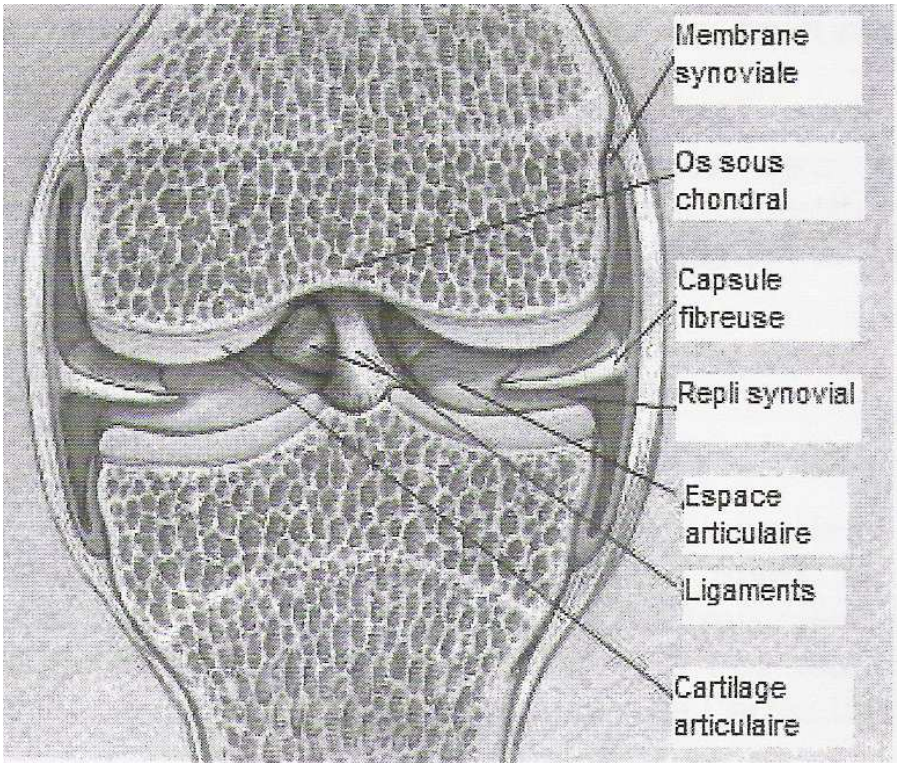


Figure 1 : Coupe sagittale de l'articulation du genou

1.1.1 Le cartilage

1.1.1.1 La constitution du cartilage

Le cartilage articulaire est l'interface entre deux surfaces osseuses, il va permettre le glissement de ces surfaces grâce à un coefficient de friction extrêmement faible. Il doit donc pouvoir résister à des forces de compression et de tension extrêmement importantes. Une partie de ces forces sont transmises et absorbées au niveau de l'os sous-chondral. Ces facultés biomécaniques sont dues à l'organisation même de sa matrice.

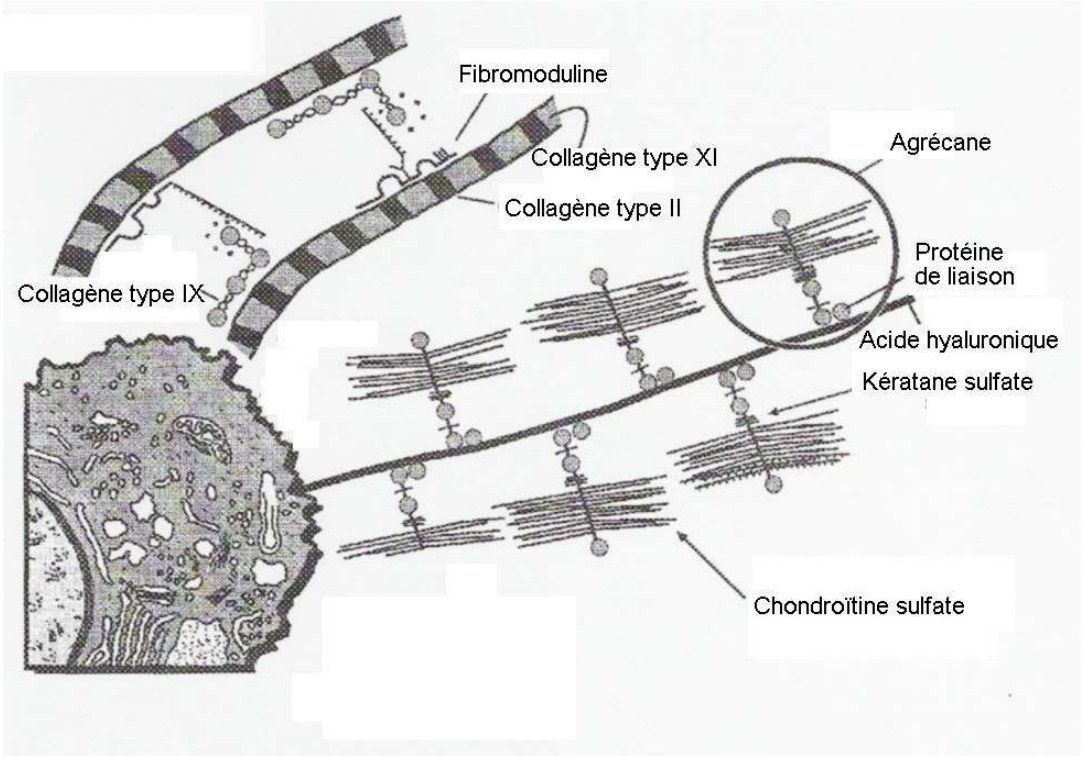


Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation spatiale des fibres de la matrice extracellulaire (87)

Celle-ci est composée d'un réseau de fibres de collagène fibrillaire de type II rigide qui forme une armature solide et à l'intérieur de ce réseau de collagène sont « emprisonnés » des molécules formées de chaînes de sucres (glycosaminoglycanes ou GAG, dont la chondroïtine sulfate) qui sont attachées sur une protéine centrale : l'agrécane. Ces agrécanes se regroupent en macroagrégats en se liant sur un autre glycosaminoglycane : l'acide hyaluronique. En raison de leur pouvoir hydrophile, les protéoglycanes retiennent les molécules d'eau et

mettent sous tension les fibres de collagène. Ainsi le principal composant du cartilage est l'eau (70 % du poids humide). Sous l'effet de forces appliquées sur l'articulation, il se produit une sorte de mouvement de va et vient des molécules d'eau qui ont fait comparer ces protéoglycanes (PGs) à d'énormes éponges. Le maintien de l'ensemble de cette structure est assuré par de nombreuses protéines dites adhésives (COMP, fibromoduline, fibronectine) qui ont pour fonction de lier les macromolécules entre elles et de se lier aux protéines du chondrocyte. Il apparaît d'emblée que la structure très cohésive du cartilage lui permet d'assurer ses fonctions mécaniques.

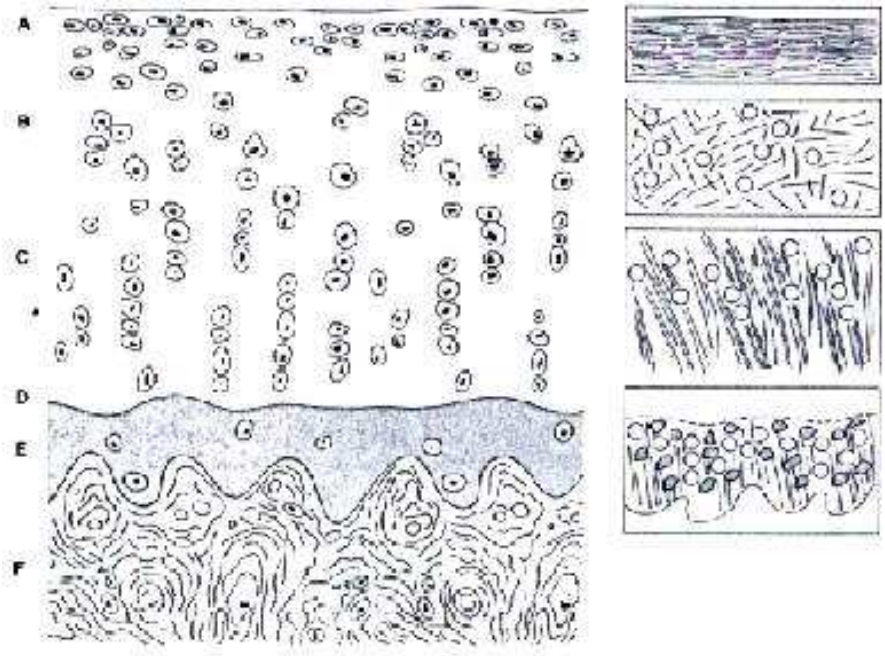


Figure 3 : Coupe d'un cartilage sain

L'organisation des fibres de collagène de type 2 dans le cartilage ne se fait pas au hasard. Dans la couche la plus superficielle (A), elles sont parallèles et permetent de résister aux forces de tension. Cette couche superficielle riche en différentes protéines sert également de barrière aux macromolécules, les chondrocytes présentent une forme aplatie.

Dans la couche plus profonde (B), les fibrilles de collagène plus denses, plus épaisses, sont disposées autour des chondrocytes de forme ovalaire, de façon plus anarchique.

La couche (C) montre que les fibrilles de collagène prennent une disposition perpendiculaire à la surface du cartilage Les chondrocytes présents dans cette zone, montrent les signes d'un anabolisme cellulaire plus actif que dans les deux zones précédentes.

Au niveau des couches (D) et (E), les chondrocytes se présentent souvent alignés en file

indienne dirigée perpendiculairement à la surface. C'est une zone calcifiée qui s'étend sur 2 à 3 % de la hauteur totale du cartilage.
Elle est séparée de la couche sus-jacente par un front de calcification (D). Les chondrocytes qui se trouvent dans la couche basale conservent la disposition en file indienne décrite dans la couche profonde mais ils sont beaucoup plus restreints en nombre.
La jonction entre la couche basale et l'os sous-chondral (F) adopte un profil très irrégulier, permettant ainsi l'ancrage du cartilage à la plaque osseuse qui n'est assurée par aucun pont fibreux.
C'est au niveau de cette jonction que l'on décrit de rares canaux vasculaires empruntés par des capillaires venant des cavités de la moelle osseuse sous-jacente et qui se terminent en cul de sac avant la couche (D).
Le renouvellement de la matrice dans un cartilage normal, assuré par le chondrocyte, est extrêmement lent (demi-vie de 1 000 jours pour les PGs et renouvellement quasi nul pour les collagènes de type 2).
Le chondrocyte qui est l'unique type cellulaire du cartilage articulaire est à l'âge adulte, dans des conditions physiologiques, une cellule au repos. Dépourvu de vascularisation, le chondrocyte fonctionne en autarcie et en anaérobie et se nourrit par imbibition à partir du liquide synovial. Il possède cependant l'ensemble du répertoire génétique lui permettant de synthétiser les différents produits de la matrice et des enzymes inactives.

Le chondrocyte exprime de nombreux récepteurs à sa surface, en particulier des intégrines qui se comportent comme des mécanorécepteurs. Ces intégrines agrafent, en quelque sorte, les différentes molécules présentes dans l'environnement direct du chondrocyte. Un changement (chimique ou physique), susceptible de désorganiser l'environnement cellulaire (équivalent d'une « déformation de la matrice »), va agir comme un signal pour le chondrocyte qui réagira en activant sa machinerie interne. Ainsi, le métabolisme du chondrocyte dépend de l'intensité et du rythme des pressions cycliques auquel il est soumis, et qui déterminent son comportement métabolique.

Au total, dans un cartilage mature adulte tout est parfaitement autorégulé : la survie des chondrocytes, l'équilibre synthèse/destruction de la matrice, l'architecture de la matrice, le nombre et la fonction des récepteurs membranaires.

1.1.1.2 La fonction du cartilage

Le cartilage articulaire possède un double rôle primordial quant à la réalisation de tout mouvement. Il assure d'une part une fonction dynamique (en association avec le liquide synovial) en diminuant au maximum les forces de friction présentes lors du déplacement des segments osseux. D'autre part sa fonction statique lui permet d'assurer la transmission, la répartition et l'amortissement des contraintes subies par l'articulation.

Tout d'abord, la fonction dynamique :

Elle assure le glissement des surfaces articulaires en présence dans des conditions de frottements minimaux avec un coefficient de friction inférieur à celui de la glace sur la glace. Cette propriété du cartilage articulaire est due à l'interaction entre sa couche superficielle et le liquide synovial. Ce dernier se compose principalement d'acide hyaluronique, lequel forme une mince pellicule protectrice à la surface du cartilage articulaire.

Lors d'un mouvement de glissement, ce film protecteur se déforme tels les deux feuillets de la plèvre pulmonaire, évitant ainsi l'usure du cartilage. A ce mécanisme s'ajoute, lors de la mise en charge de l'articulation, une fuite de l'eau contenue dans le cartilage vers les régions voisines moins sollicitées et vers le milieu intra-articulaire.

Le transsudat cartilagineux joue un rôle de lubrification de la surface cartilagineuse.

Ensuite, la fonction statique :

Elle assure la transmission et l'amortissement des charges. Tout comme les disques intervertébraux de la colonne vertébrale, lorsqu'ils sont en décharge articulaire, le cartilage articulaire se trouve dans un état de tension constant grâce à ses protéoglycanes hydrophiles. Le réseau fibreux limite la captation d'eau à environ 50% des capacités du système de sorte qu'il règne au sein du cartilage articulaire au repos, une pression de 2 atmosphères. Lors de la mise en charge de l'articulation, la transmission et l'amortissement des contraintes s'effectuent en deux temps : dans un premier temps, on observe une montée de la pression intracellulaire brusque due à l'inextensibilité de réseau fibreux et pas de déformation de la surface cartilagineuse ; dans un deuxième temps, via les pores de la substance cartilagineuse, l'eau et les électrolytes migrent vers les zones où règne une pression plus faible. Cette fuite de liquide entraîne une augmentation de la concentration en protéoglycanes ainsi qu'une augmentation de la pression osmotique de rappel d'eau. Ce phénomène entraîne dès lors une résistance à la pression croissante ainsi qu'une déformation cartilagineuse modérée, qui permet de mieux encore répartir les contraintes subies.

Lors de la décharge articulaire, le phénomène inverse s'observe : chute rapide de la pression intracellulaire suivie d'un retour de liquide vers les zones de faible pression.

Remarque : outre ces deux fonctions, on peut attribuer au cartilage une troisième fonction qui est celle d'assurer sa propre trophicité, puisque le cartilage est presque totalement dépourvu de tout apport vasculaire. Cette trophicité dépend, bien entendu, de ses cellules constituantes qui élaborent une substance fondamentale solide, déformable, poreuse, qui permet la circulation des liquides et des électrolytes au travers de sa fonction statique.
C'est donc dans les mobilisations articulaires de la vie de tous les jours que par imbibition le cartilage articulaire puise les éléments nécessaires à son métabolisme cellulaire, via les échanges de liquides réalisés avec le liquide synovial depuis sa couche superficielle.

1.1.2 L'os sous-chondral

Il représente une fine couche mince qui sépare le cartilage articulaire de l'os épiphysaire, sa capacité de déformation importante lui confère un rôle primordial dans la répartition des forces. Sa déformation permet d'obtenir une congruence articulaire optimale lors du mouvement.

L'os sous-chondral peut être le siège d'un défaut d'ossification lors de la transformation du cartilage en os (ossification enchondrale). Ce défaut d'ossification est appelé ostéochondrose et se rencontre fréquemment chez le chien, le cheval, et le porc. Deux formes articulaires principales sont rencontrées : les défauts en coups d'ongle et les kystes sous-chondraux. Ces kystes sous-chondraux ou géodes peuvent aussi se former au cours du développement de l'arthrose. Une érosion du cartilage articulaire puis de l'os sous-chondral se rencontre aussi lors de l'évolution de l'arthrite. Les arthrites septiques sont fréquemment rencontrées chez le poulain.

1.1.3 La capsule articulaire et membrane synoviale

La capsule et la membrane synoviale sont intimement liées puisque la membrane synoviale tapisse la face intérieure de la capsule, qui est une enveloppe fibreuse entourant l'articulation.

La membrane synoviale est un tissu vascularisé et innervé. Elle se présente sous la forme d'une membrane transparente, lisse et parcourue par de petits vaisseaux sanguins. Elle présente à l'état normal des replis appelés villosités. Son rôle principal est de sécréter l'acide hyaluronique du liquide articulaire, véritable lubrifiant de l'articulation. La membrane synoviale assure également "la vidange" des débris cartilagineux se trouvant dans la cavité articulaire. C'est grâce à ses vaisseaux sanguins qu'elle apporte l'oxygène et les nutriments, dont le glucose, indispensables à la vie du cartilage, mais sert également à véhiculer les médicaments. Sur le plan microscopique la membrane synoviale est constituée de cellules appelées synoviocytes, ce sont elles qui assurent les fonctions citées plus haut. Enfin, ces cellules ont également la capacité de fabriquer des enzymes qui peuvent détruire la matrice cartilagineuse.

1.1.4 La synovie ou liquide articulaire

Le liquide articulaire encore appelé liquide synovial ou synovie est sécrété par la membrane synoviale. Il est présent dans toutes les articulations en faible quantité (quelques millilitres). Son rôle est celui de lubrificateur de l'articulation. Il assure ainsi un glissement parfait entre les extrémités osseuses. Il présente à l'état normal un aspect clair transparent, et une viscosité particulière. Cette dernière est due à la quantité d'acide hyaluronique présente dans l'articulation.

1.1.5 Les ligaments

Les ligaments sont des structures fibreuses, pauvres en éléments vasculaires, qui participent à la stabilité articulaire. Ils sont innervés et participent à la nociception articulaire.

1.2 Les phénomènes inflammatoires dégénératifs

1.2.1 L'étiologie des phénomènes inflammatoires

La pathogénie de cette entité est complexe. Ceci a largement contribué aux difficultés rencontrées pour nommer cette pathologie. En effet, on retrouve dans la littérature un grand nombre de termes pour caractériser cette affection : arthrose, ostéoarthrose, osteoarthrite…
L'ostéoarthrose est à l'origine un processus inflammatoire qui évolue en affection dégénérative. Cependant, les caractéristiques physiologiques du cartilage articulaire, absence de vascularisation et d'innervation, ne permettent pas une expression classique de l'inflammation. Ceci explique que les symptômes cliniques n'apparaissent que tardivement, lorsque les structures voisines au cartilage sont atteintes.
L'apparition de l'arthrose fait suite à une perte trop importante de matrice cartilagineuse. Cette perte matricielle peut avoir plusieurs origines:

- une application répétée de contraintes supraphysiologiques sur un cartilage normal, par exemple en cas d'incongruence (malformation, fractures) ou d'instabilité articulaire (suite à une déchirure musculaire, entorse, fracture).
- une application répétée de contraintes physiologiques sur un cartilage anormal comme lors d'ostéochondrose, un surpoids, ou suite au vieillissement.

1.2.2 Les modifications physiologiques de l'articulation

Au cours du vieillissement, il existe une synthèse de moins bonne qualité des protéines non collagéniques, notamment des proteoglycannes, ce qui tend à diminuer le contenu hydrique, le nombre de chondrocytes décroît lentement et ils répondent moins bien aux stimuli.

Ces anomalies se traduisent par des fissurations macroscopiques du cartilage qui surviennent au cours du vieillissement. Néanmoins, les modifications biochimiques du cartilage sénescent sont différentes de celles du cartilage arthrosique. On ne comprend que partiellement les relations qui lient le vieillissement et l'arthrose.

Ce qui caractérise l'arthrose, c'est une dégradation du cartilage qui va jusqu'à l'usure complète associée à des remaniements de l'os sous-chondral, une production d'ostéophytes et des épisodes limités d'inflammation synoviale. C'est donc une maladie de l'articulation et pas seulement une maladie du cartilage.

1.2.3 Les différents stades d'évolution de l'arthrose

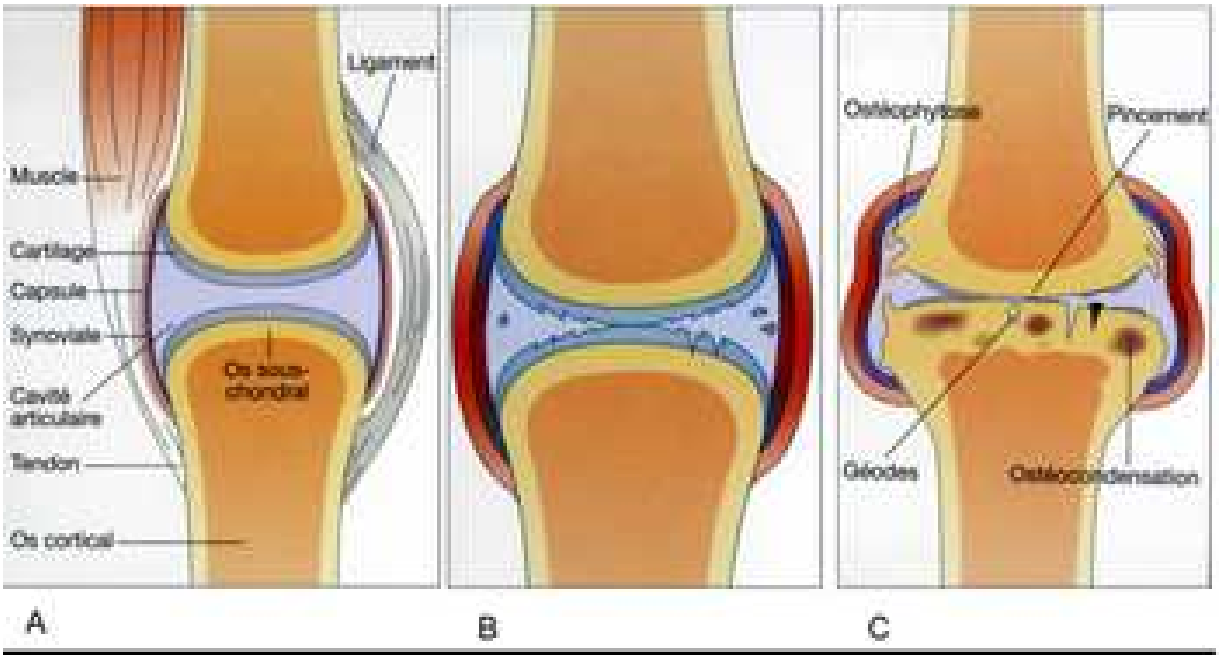


Figure 4 : Représentation schématiques de l'évolution de la maladie articulaire

Dans le développement de la maladie arthrosique, on constate trois stades d'évolution qui se succèdent, mais sachant que sur une surface cartilagineuse, les lésions ne sont pas forcément toutes au même stade évolutif, cette distinction est donc forcément caricaturale.

1.2.3.1 Le stade initial

Au stade initial, le cartilage est œdématié. Cette réponse à l'agression initiale du tissu peut être assimilée à une tentative de réparation du cartilage, sous l'effet de facteur de croissance chondrocytaire, qui va échouer pour des raisons encore mal comprises. Il y a surproduction de protéoglycannes qui entraînent une hyperhydratation néfaste, aboutissant au ramollissement du cartilage. Il est possible que la dissociation précoce des fibres collagènes liée à ce phénomène soit un point clef dans la physiopathogénie de la maladie. Très rapidement, s'installe une synthèse défaillante avec des proteoglycannes de taille inférieure et synthèse d'un néocollagène (de type I), dont les propriétés biomécaniques sont moins bonnes. Cette activité anabolique va également se traduire par la production d'ostéophytes sous l'influence de facteurs de croissance tel que le TGF- β. L'os sous-chondral riche en facteurs de croissance pourrait jouer un rôle dans la tentative de réparation des lésions cartilagineuses.

1.2.3.2 Le stade intermédiaire

Le deuxième stade est caractérisé par l'apparition de fissures superficielles.
Le premier phénomène est une hyperactivité catabolique du chondrocyte (destruction autocrine), et, par intermittence de la membrane synoviale qui largue des enzymes et des cytokines délétères dans le liquide synovial (destruction paracrine). La destruction de la matrice est le fait d'enzymes protéolytiques (métalloprotéinases et agrécanases) et glycolytiques produites sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires. L'hyperactivité enzymatique déborde les capacités d'inhibition des inhibiteurs enzymatiques.
Le second phénomène est une sidération des capacités anaboliques du chondrocyte. Les cytokines (IL1 et TNF), commandent l'inhibition de la synthèse des composants naturels du chondrocyte.
Le troisième phénomène est un défaut comportemental de la cellule. Le chondrocyte peut se différencier en un fibrochondrocyte synthétisant des composants normalement absents ou présents en faible quantité : néocollagène de type I et versicane, fibronectine et autres protéines non collagéniques. Par ailleurs, il existe un réenclenchement du cycle de maturation cellulaire qui amène à une prolifération du chondrocyte puis à son hypertrophie et enfin à sa mort par apoptose.

Finalement, défaut de réponse anabolique, déséquilibre entre enzymes et leurs inhibiteurs, mort cellulaire par nécrose, ou par apoptose du chondrocyte, s'additionnent et contribuent à la dégradation de la matrice extra-cellulaire. Cette matrice, par ailleurs de mauvaise qualité, résiste moins bien aux pressions cycliques, ce qui auto-entretient la maladie.

1.2.3.3 Le stade final

A un stade avancé, la destruction gagne les couches profondes mettant à nu l'os sous-chondral. Il persiste des chondrocytes hypertrophiques, ou en voie d'apoptose, ainsi qu'un tissu fibrocartilagineux.

Beaucoup d'inconnues persistent quant au rythme de la destruction et à ses variations spatio-temporelles. L'activation de la membrane synoviale, par les débris du cartilage ainsi que les microcristaux libérés dans la cavité synoviale, pourrait contribuer à la chondrolyse. De même, les altérations de l'os sous-chondral contribuent également à pérenniser la maladie.

1.2.4 Les modifications des structures adjacentes

1.2.4.1 Sclérose de l'os sous-chondral

Le cartilage ayant perdu ses facultés d'amortissement, l'os sous-chondral se retrouve soumis à des contraintes trop importantes. Il réagit en s'épaississant, c'est la sclérose, et des microfractures peuvent apparaître (1), favorisant ainsi le processus inflammatoire.

1.2.4.2 Fibrose de la capsule articulaire

Lorsque l'inflammation devient chronique, la capsule articulaire s'épaissit et les villosités de la membrane synoviale s'hypertrophient (2). La capsule articulaire peut développer des adhérences avec les tissus environnants. Ces phénomènes sont responsables d'une diminution de l'amplitude du mouvement et de l'apparition de la douleur (3).

1.2.4.3 Formation d'enthésophytes

Des néo-formations osseuses apparaissent dans les insertions capsulaires, ligamentaires et tendineuses (3).

1.2.4.4 Modifications du liquide synovial

La destruction des acides hyaluroniques, via la libération des enzymes de dégradation, et la dilution du liquide synovial par les liquides d'effusion provenant de la réaction inflammatoire entraînent une baisse de la viscosité du liquide synovial (4).
Cette modification des propriétés physicochimiques du liquide synovial entraîne des troubles mécaniques par perte des capacités viscoélastiques (4) du liquide, ainsi qu'une diminution de l'effet barrière des acides hyaluroniques vis-à-vis des cellules et des molécules.

1.2.5 L'importance de l'inflammation :

La dégradation de la matrice cartilagineuse engendre la libération de fragments cartilagineux dans le liquide synovial. Ces fragments sont responsables de l'inflammation de la membrane synoviale.

Cette réaction inflammatoire conduit à l'augmentation de la sécrétion de médiateurs comme les prostaglandines et l'interleukine 1 par les chondrocytes, les synoviocytes et les cellules inflammatoires (1). Ces médiateurs contribuent à renforcer le catabolisme cartilagineux.

D'autre part, la synovite conduit à une diminution de l'oxygénation du cartilage. En effet, lors de l'inflammation, la membrane synoviale consomme trois fois plus d'oxygène alors que sa résistance à la diffusion d'oxygène est multipliée par quatre. L'hypoxie contribue à la destruction des chondrocytes ainsi qu'à la libération des enzymes catalytiques (1).

L'inflammation prend donc une place importante dans les mécanismes d'installation et d'entretien de l'arthrose. Elle joue un rôle prépondérant dans la destruction cartilagineuse.

L'étude du mécanisme pathogénique de l'arthrose montre l'importance de lutter contre ces phénomènes inflammatoires dans les traitements anti-arthrosiques.

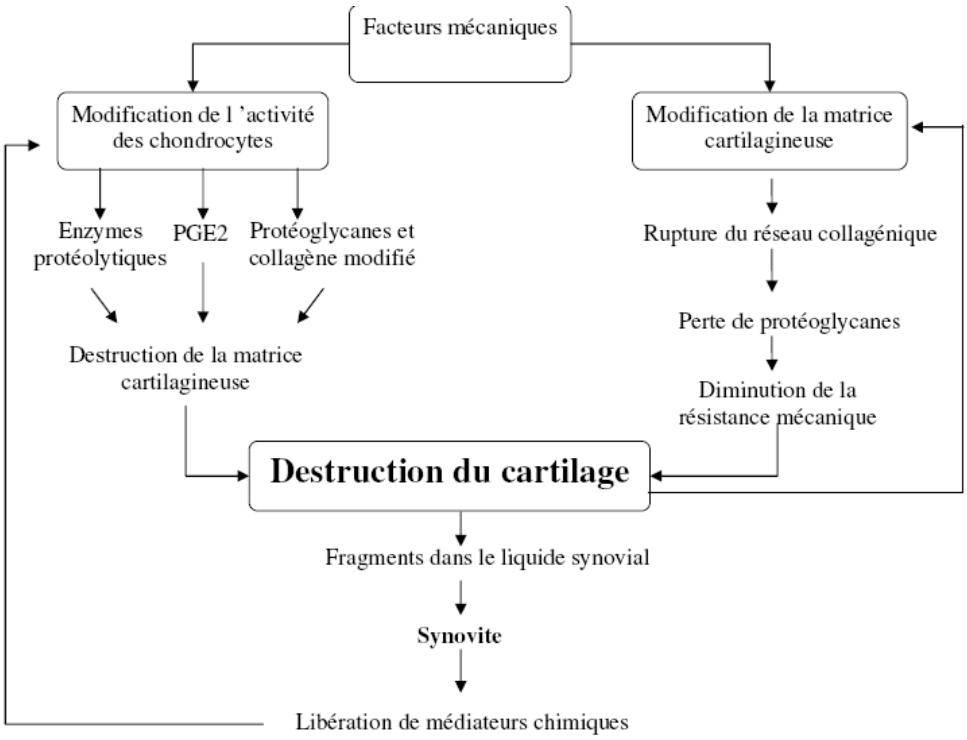


Figure 5 : Schéma physiopathologique simplifié de l'ostéoarthrose

1.2.6 La conception cellulaire du phénomène arthrosique

Le chondrocyte joue un rôle clé dans la dégénérescence cartilagineuse, on connaît peu le mécanisme de cette activation métabolique, médiée par des cytokines comme les interleukines (IL 1). Le chondrocyte activé synthétise plus d'ADN, de collagène, et de protéoglycannes, cependant la concentration du tissu en collagène et protéoglycannes diminue. Cette

observation permet de constater une balance métabolique négative par prédominance du catabolisme sur l'anabolisme. Ce catabolisme des éléments de la matrice est principalement le fait d'enzymes dégénératives, les metalloprotéinases de matrice (MMP). Ces enzymes sont synthétisées par le chondrocyte sous forme inactive. Dans la matrice il existe un double système, d'activation et d'inhibition de la pro-enzyme en enzyme active.

Le système inhibiteur est essentiellement constitué par le TIMP (Tissu Inhibitor of Metalloproteinases) alors que les systèmes activateurs, plus complexes font intervenir le système plasminogène-plasmine.

Les MMP3 (stromélysine) est également un activateur de la MMP1 (collagénase). Parallèlement des protéases acides dégradent les composants matriciels dans la cellule et l'atmosphère pericellulaire, là où le pH est acide.

Le chondrocyte activé sécrète aussi des prostaglandines qui vont altérer les protéoglycannes, ainsi que des radicaux libres qui vont favoriser la dépolymérisation des protéoglycannes, continuer la fragmentation du collagène scindé par les collagénases et favoriser la libération des prostaglandines.

Le NO (oxyde nitrique) quant à lui, produit par le chondrocyte normal est augmenté par le cartilage arthrosique. Son inhibition pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie arthrosique.

Enfin le chondrocyte est un producteur de cytokines et de facteurs de croissance qui vont réguler son métabolisme. Tous ces métabolismes, encore incomplètement connues, s'intriquent et interagissent les uns sur les autres en une véritable autocrinie. Ainsi, des produits de dégradation de la matrice et des substances solubles (cytokines) vont êtres libérés dans le liquide synovial et phagocyté par la synoviale qui va répondre par un processus inflammatoire. Nous allons voir précisément les différents acteurs et leurs rôles.

1.2.6.1 Les enzymes de dégradation du cartilage

1.2.6.1.1 Les métalloprotéinases de matrice (MMP)

Ce sont les enzymes les plus importantes biologiquement. Quatre grands types de métalloprotéinases ont été identifiés dans le cadre de l'ostéoarthrose chez l'homme (5) :

- les stromélysines ou metalloprotéoglycanases neutres (MMP-3, MMP-10) : elles agissent sur les liaisons entre les protéoglycannes et les acides hyaluronique ainsi que sur les zones riches en chondroïtine sulfate des protéines centrales. Elle est principalement sécrétée par les chondrocytes mais une partie peut être produite par les synoviocytes et les macrophages lors d'inflammation sévère (6).

- les collagénases (MMP-1, MMP-8 ; MMP-13) : elles coupent les molécules de collagène au niveau des chaînons glycine isoleucine ou glycine leucine. Elles sont produites essentiellement par les chondrocytes et dans une moindre mesure par les cellules synoviales. Leur production s'effectue sous le contrôle des macrophages et des lymphocytes. Elle est également activée par la plasmine (6).

- les gélatinases (MMP-2, MMP-9). Ces enzymes se trouvent en quantité accrue dans le cartilage arthrosique, elles sont actives à pH physiologique. Elles sont produites par les chondrocytes et les synoviocytes en culture. Leur production est stimulée par des médiateurs inflammatoires présents dans l'articulation arthrosique.

- les agrécanases (ADAMTS-1, 4 et 5) : elles clivent les agrécanes au niveau de sites spécifiques entre un glutamate et un résidu hydrophobe localisés dans le domaine interglobulaire et la zone d'attache de la chondroïtine sulfate à la protéine centrale (7).

Les trois premières constituent les metalloprotéinases matricielles (MMP) tandis que les agrécanases font partie de la famille des ADAMTS (*a disintegrin and a metalloprotease with thrombospondin motifs*). Toutes ces enzymes ont un ou plusieurs substrats et aucune n'est spécifique du cartilage, elles jouent un rôle important dans le développement embryonnaire, la reproduction et le remodelage du tissus conjonctif.
Dans les conditions physiologiques, ces métalloprotéinases sont inhibées par les TIMPs (tissu inhibitors of metalloproteases). Ces TIMPs sont produits par les chondrocytes. Ils agissent en se fixant sur les métalloprotéinases formant ainsi avec elles un complexe irréversible (8).

1.2.6.1.2 La cathepsineD

C'est une protéoglycannase majeure, produite par les chondrocytes qui agit sur les fragments de protéoglycannes et de collagène libérés dans la matrice par les métalloprotéases (6).

1.2.6.1.3 Les serines protéases

Elles activent la pro-collagénase (précurseur de la collagénase) ce qui amplifie la collagénolyse et la protéoglycanolyse (6).

1.2.6.2 Les facteurs cataboliques de régulation de la dégradation

Les cytokines, les prostaglandines, le monoxyde d'azote, les radicaux libres, la substance P sont les facteurs cataboliques qui entraînent la dégradation du cartilage.

1.2.6.2.1 Les cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires sont produites par la membrane synoviale et diffusent dans le liquide synovial jusqu'au cartilage où elles activent les chondrocytes. Ceux-ci produisent à leur tour des cytokines dont :

- l'interleukine 1β (Il-1 β),

  Il en existe deux isotypes : α et β. Elle est produite par les cellules immunocompétentes et par les synoviocytes. Sa synthèse est stimulée par les produits de dégradation du collagène et des glycosaminoglycanes ainsi que par les complexes immuns (9), (10).

  Elle contribue à la destruction cartilagineuse selon plusieurs mécanismes :

  - elle augmente la sécrétion de métalloprotéases par les chondrocytes (9), (10).
  - elle stimule la production de prostaglandines (PGE2) par les synoviocytes et les chondrocytes par activation de l'expression de la cyclooxygénase 2 (COX-2) (10).
  - elle stimule la production de monoxyde d'azote (NO) en activant l'expression de la NO synthétase inductible (iNOS).
  - elle augmente la synthèse de l'activateur du plasminogène ce qui engendre une activation de la collagénase.
  - elle induit l'expression des récepteurs aux TNFα sur les chondrocytes et les synoviocytes (11).

- elle inhibe la multiplication des chondrocytes (11).
- elle inhibe la formation du collagène type II et IX ainsi que la synthèse des protéoglycannes (10). Ce phénomène jouerait un rôle très important dans l'apparition des lésions chondrales. Cet effet semble réversible puisque après retrait de l'Il-1 du milieu de culture, la synthèse des protéoglycannes reprend de façon encore plus active, on parle d'effet rebond.

D'autre part, l'Il-1 semble également affecter qualitativement la synthèse des protéoglycannes, en les rendant anormalement pauvres en groupements sulfates et notamment en chondroïne-6-sulfate. Cette cytokine agirait sur la phase de maturation de la protéine (10).

Il a été observé expérimentalement que les chondrocytes de cartilage arthrosique présentent deux fois plus de récepteurs pour l'interleukine 1 que les chondrocytes normaux

➢ le Tumor Necrosis Factor α (TNF-α)

Il serait vraisemblablement produit par les cellules résidentes de l'articulation (10). Il stimule la production de PGE2 (démontrée chez l'homme) (10) et de la collagénase produite par les synoviocytes. Il semble également activer la sécrétion de l'interleukine 1 par les macrophages (12). Il jouerait également chez l'homme un rôle dans l'inhibition de la synthèse des protéoglycannes (10).

➢ l'interleukine 6 (Il-6)

L'interleukine 6 intervient dans le processus arthrosique selon trois principaux modes d'actions (2) :

- elle augmente le nombre de cellules inflammatoires au sein du tissu synovial.
- elle stimule la prolifération des chondrocytes.
- elle amplifie les effets de l'Il-1 concernant l'expression des MMP et la synthèse des protéoglycannes.

On ne connaît pas l'importance exacte de cette cytokine dans le mécanisme pathologique. Des études ont cependant montré qu'elle activait la formation des TIMPs mais pas celle des MMP. Ceci laisse supposer qu'elle est d'avantage impliquée dans le mécanisme de limitation des dommages cartilagineux.

- le leukemic inhibitor factor (LIF)

Le LIF est une autre cytokine dont la production se révèle augmentée dans l'articulation arthrosique ou après stimulation de chondrocytes par l'Il-1. Elle semble entraîner une résorption accrue des protéoglycannes ainsi qu'une augmentation de production des MMP et du NO. Son rôle exact dans la pathogénie de l'arthrose reste indéterminé (2).

1.2.6.2.2 La prostaglandine E2

La recherche et la caractérisation des prostaglandines dans le liquide synovial sain et pathologique a montré que le type E2 est largement majoritaire (10). L'action des cytokines et la phagocytose induisent la libération, par les macrophages, de prostaglandines E2. C'est un médiateur de l'inflammation responsable de l'hyperalgie par augmentation de la sensibilité des récepteurs à la douleur. La prostaglandine E2 possède une activité pro inflammatoire puissante et joue un rôle majeur dans l'apparition de la synovite.
Il a été démontré qu'elle inhibe l'anabolisme chondrocytaire. Les chondrocytes et les synoviocytes en seraient les sources principales dans l'articulation inflammatoire (10).

1.2.6.2.3 Le monoxyde d'azote

Des découvertes récentes ont montré que le monoxyde d'azote est impliqué dans le catabolisme cartilagineux. Des études ont montré que la quantité de NO produite dans le cartilage arthrosique est supérieure à celle du cartilage sain (2).
Le NO est synthétisé par les chondrocytes et les cellules inflammatoires. Il est issu de l'oxydation de la L-arginine par une enzyme : la NO synthétase inductible (2).
Le NO joue un rôle dans les phénomènes de vasodilatation au sein de l'articulation ce qui a pour conséquence d'augmenter la perméabilité vasculaire et l'afflux de leucocytes dans l'articulation (11).
Il stimule la sécrétion de TNFα et d'Il-β par les leucocytes et inhibe la synthèse du collagène et des protéoglycannes. Il semble également activer la synthèse des métalloprotéinases (11).
De récentes découvertes indiquent que le NO provoque une mort par apoptose des chondrocytes par des phénomènes de désorganisation membranaire (11).

1.2.6.2.4 Les radicaux libres

Les radicaux libres ont montré un rôle majeur dans la pathogénie de l'ostéoarthrose. Leur influence sur la destruction cartilagineuse a déjà été montrée dans plusieurs modèles d'ostéoarthrose chez l'animal. Des traitements avec des molécules anti-oxydantes et antiradicalaires (Vitamine E et Sélénium) ont montré une amélioration significative des lésions d'ostéoarthrose chez la souris (13).

Après induction d'une synovite sur des chevaux, on a retrouvé des radicaux libres dans le liquide synovial de l'articulation mais aussi dans celui de l'articulation controlatérale ainsi que dans le plasma sanguin (10).

Les radicaux libres sont principalement représentés par l'ion superoxyde, le radical hydroxyle et le malondialdéhyde. Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est également une molécule très active (10). Ces radicaux sont synthétisés par les macrophages et les neutrophiles lors de la phagocytose. In vitro, la principale source de radicaux libres semble être les neutrophiles (2).

On a constaté in vitro que ces radicaux induisent une diminution de la viscosité synoviale par dépolymérisation des acides hyaluroniques. Ils agissent ainsi en diminuant la fonctionnalité du liquide synovial favorisant ainsi l'apparition de lésions chondrales secondaires (10).

1.2.6.2.5 La substance P

Il s'agit d'un neurotransmetteur issu des fibres nociceptives de type C présentes dans la membrane synoviale. Cette substance a été mise en évidence dans la synovie équine normale et surtout dans la synovie arthrosique. Des études sur l'administration intra-articulaire de cette substance P chez le rat ont montré que son administration induit une inflammation articulaire (10).

In vitro, ce neurotransmetteur induirait la synthèse de prostaglandines et de collagénases par les synoviocytes. Il induirait également la synthèse d'Il-1 et de TNF par les monocytes qui stimuleraient eux-mêmes la libération de substance P (10).

Il y aurait donc une coopération entre le système nerveux, immunitaire et inflammatoire.

1.2.6.3 Les facteurs de croissance du cartilage

Ces facteurs de croissance sont représentés par l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1) et le *transforming growth factor* β (TGF-β). Ils sont responsables de la stimulation de l'activité anabolique du cartilage.

1.2.6.3.1 L'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)

Des études in vitro ont montré que l'IGF-1 augmente la synthèse des protéoglycannes et réduit la dégradation cartilagineuse en présence de cytokines (5).
L'IGF-1 favorise la production de collagène type II, il joue un rôle de facteur de différenciation du collagène (5).
La dégradation cartilagineuse lors de l'ostéoarthrose pourrait être, au moins en partie, mise en relation avec une diminution des effets de l'IGF-1 sur le cartilage. Aucun schéma pathogénique n'a encore pu être établi.

1.2.6.3.2 Le Transforming Growth Factor β (TGF-β)

Le TGF-β semble activer la production du collagène et des protéoglycannes. Des études récentes attribuent au TGF-β un rôle majeur dans la pathogénie de l'ostéoarthrose, il semble que l'expression de ses récepteurs cellulaires soit très diminuée dans le cartilage arthrosique (14).

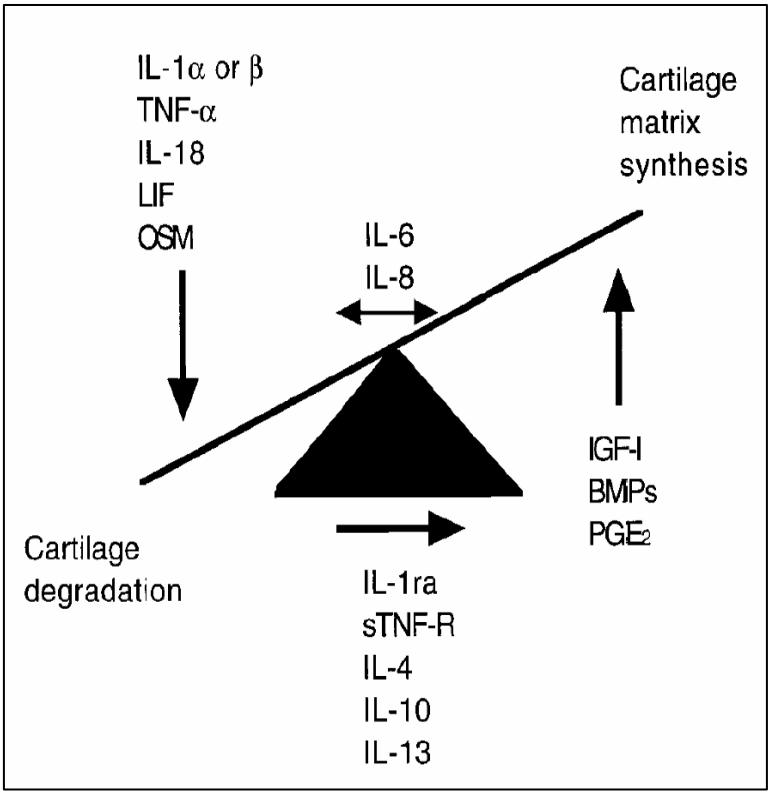


Figure 6 : Schéma des médiateurs de l'arthrose

L'activation du chondrocyte est extrêmement complexe, elle résulte de différents médiateurs, comme nous l'avons vu: cytokines, phospholipides membranaires, monoxyde d'azote (NO), dérivés oxygénés. Une fois activé, le chondrocyte va lui même produire en excès ces médiateurs pro-inflammatoires. Cependant, on ignore pourquoi certaines arthroses sont peu évolutives, et pourquoi certaines sont, au contraire, très rapidement destructrices.

Pour résumer :

- le cartilage est un tissu avasculaire, non innervé, comprenant un seul type de cellules : les chondrocytes.
- L'architecture du cartilage est complexe et rend compte de ses capacités biomécaniques.
- L'agencement se fait autour d'un réseau de fibres collagènes qui emprisonnent des protéoglycannes fortement hydrophiles.
- L'atteinte du cartilage au cours de l'arthrose est due à un déséquilibre entre synthèse défaillante et destruction enzymatique accrue.

2 Les traitements symptomatiques de l'arthrose

L'arthrose est une maladie douloureuse et inflammatoire de l'articulation qui est soulagée par des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

2.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

2.1.1 Propriétés communes aux AIS

2.1.1.1 Définition et principales utilisations en médecine équine

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdes dérivées du cholestérol, essentielles pour l'homéostasie. Ils sont largement utilisés en médecine équine pour leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques. Ainsi, ils sont couramment administrés lors de maladies respiratoires chroniques comme la maladie bronchique obstructive chronique ou emphysème. Ils sont également utilisés dans les affections dégénératives de l'appareil locomoteur, les dermatites, l'inflammation ophtalmique,... Ils ont fait leurs preuves dans le traitement de ces affections chroniques ou pour le traitement d'urgence.

Les effets thérapeutiques des corticoïdes s'expriment à des doses nettement supérieures aux concentrations physiologiques du cortisol, ce qui s'accompagne nécessairement d'effets secondaires.

Il existe de nombreuses préparations contenant des corticoïdes, seuls ou en association avec des antibiotiques, des anti-histaminiques ou des diurétiques. Ces préparations peuvent être administrées par voie locale ou générale. Les différentes préparations permettent un effet immédiat, recherché en cas d'urgence, ou une action retardée sur quelques jours ou quelques semaines.

Les principaux AIS disponibles en médecine équine en France sont la Dexaméthasone, la Prednisolone et la Méthylprednisolone.

2.1.1.2 Mécanisme d'action

Les hormones glucocorticoïdes de l'organisme participent au maintien de l'homéostasie chez l'animal exposé à des conditions variées et permettent l'adaptation à moyen et long terme au stress par la régulation du volume et de la composition des fluides de l'organisme et par celle du métabolisme cellulaire.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens possèdent des propriétés anti-inflammatoires marquées, qui s'expliquent par leur action stabilisante des membranes et leur action sur la phase vasculaire et la phase cellulaire de l'inflammation.

Les molécules liposolubles renforcent la stabilité des cellules par leur présence physique au sein des membranes cellulaires. Elles inhibent l'action de la phospholipase A2 qui participe à la lyse cellulaire. Les corticoïdes favorisent la synthèse de protéines membranaires comme la lipomoduline qui en présence de calcium, empêche la formation de phospholipase A2. Ainsi, ces composés participent à la prévention de la destruction tissulaire, de la libération de médiateurs de l'inflammation, des enzymes lysosomiales et de radicaux libres. Ils inhibent toute la chaîne de l'acide arachidonique.

L'action sur la phase cellulaire de l'inflammation se traduit par une diminution de la diapédèse et de la libération des enzymes des polynucléaires. De même, l'activité sécrétrice des macrophages, l'activité des cellules immunocompétentes et la multiplication des fibroblastes lors de la cicatrisation sont restreintes par les corticoïdes. On observe une chute de la production de prostaglandines entraînant une baisse des molécules de l'inflammation (IL-1, TNF).

En ce qui concerne les autres effets systémiques des corticoïdes, ils possèdent un effet anti insuline dans les tissus périphériques, c'est-à-dire qu'ils inhibent l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques pour conserver du glucose utilisable par les cellules essentielles (système nerveux central, coeur). Ils permettent ainsi de maintenir un niveau élevé de glycémie, en favorisant le catabolisme protéique, la lipolyse, la glycogénolyse dans le foie et la glycogenèse dans les différentes cellules. Ils exercent un rôle dans le maintien d'un volume sanguin et de la pression sanguine et jouent un rôle essentiel dans l'excrétion de la surcharge d'eau dont le mécanisme reste encore incompris (maintien d'une filtration glomérulaire).

Enfin, lors d'un stress, les corticoïdes interviennent pour la survie de l'animal : ils facilitent la redistribution des acides aminés dans le corps, donc la synthèse protéique, mais aussi la

dégradation des protéines sans fonction importante (acides aminés alors disponibles pour les cellules endommagées) (15).

Les tableaux suivants décrivent les principaux effets biologiques et métaboliques des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Principales actions biologiques des corticoïdes (4)

Anti-inflammatoire	Action stabilisatrice des membranes cellulaires, limitée chez les équidés Prévention de la phase vasculaire : diapédèse, activité des cellules de l'immunité, activation des macrophages Inhibition de la phospholipase A_2
Anti-allergique	Action inhibitrice des réactions d'hypersensibilité : types I (mastocytes, IgE), II (cytotoxicité induite par les anticorps), III (complexes immuns et complément), IV (réaction LT et leurs lymphokines)
Action immunosuppressive	Réduction de l'adhérence vasculaire et de la diapédèse, minime chez le cheval Diminution de la bactéricidie (pas très importante chez le cheval) Dépression des LT, des cellules NK et de la sécrétion de lymphokines

Effets métaboliques des corticoïdes chez le cheval [28]

Glucidique	Action hyperglycémiante prolongée (dexaméthasone et prednisolone)
Protidique	Catabolique
Lipidique	Lipolyse et inhibition de la lipogenèse (augmentation des triglycérides chez les chevaux traités)
Effets minéralocorticoïdes	Rétention hydrosodée et fuite potassique avec la dexaméthasone (action relativement modérée)
Métabolisme phosphocalcique	Augmentation de la résorption calcique pour des doses quotidiennes de 0.5 mg/kg de dexaméthasone Diminution pour de fortes doses
Effets endocriniens	Perturbation du rythme circadien de cortisol

2.1.1.3 Les effets secondaires des AIS

Les corticoïdes induisent de multiples effets secondaires, observés depuis longtemps, chez le cheval.

2.1.1.3.1 Induction de la fourbure

La fourbure correspond à une inflammation dégénérative aigue du pododerme entraînant un désengrènement des lamelles du pied. Elle peut se compliquer d'une désolidarisation de la troisième phalange avec la muraille puis d'une bascule complète ou de son déplacement distal. Il s'agit d'une très grave affection qui peut compromettre définitivement la carrière sportive du cheval. Cet accident fait suite dans les conditions naturelles à divers évènements tels que : travail sur sol dur ou excessif, maladies infectieuses, stress, origine alimentaire (excès d'aliments, excès d'eau froide, richesse en azote…) (6, 16)

De nombreux facteurs interviennent dans la mise en place d'une fourbure.

Théorie classique de la fourbure :

- Perturbation primaire de la perfusion lamellaire, suivie d'un second évènement qui conduit à la fourbure.
- Des substances toxiques ou métaboliques perturbent la prolifération et la différenciation des kératinocytes (inhibition), ce qui affaiblit la matrice extracellulaire.
- Des endotoxines ou des exotoxines produites par Streptococcus bovis stimulent l'activité des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire (MMP) entraînant le désengrènement des lamelles.

Il existe de nombreuses données cliniques établissant une relation entre l'administration de corticoïdes et l'apparition d'une fourbure, mais cela reste controversé.

Depuis le début d'utilisation des corticoïdes, il y a 30 ans, on a toujours connu la crainte d'induire une fourbure. En fait, les cas réels sont rares, et l'association fourbure /corticoïdes est impossible à prouver. Toutes les préparations de corticoïdes sont concernées par cette induction éventuelle. (16, 17, 18)

Actuellement, on a rapporté des cas de fourbure chez des chevaux plutôt âgés atteints de la maladie respiratoire obstructive chronique (emphysème) et pouvant également être affectés de la maladie de Cushing, chez des chevaux ayant une maladie gastro-intestinale co-existante et chez des chevaux ayant un syndrome de Cushing périphérique. La maladie de Cushing et les maladies gastro-intestinales apparaissent alors souvent associées à la fourbure. (19)

Les rapports publiés sur les effets secondaires mentionnent un nombre très limité de cas de fourbures cortico-induites, ce qui illustre une très faible prévalence. De multiples études dans lesquelles les AIS sont administrés sur de longues périodes ou à de fortes doses n'indiquent pas de cas de fourbure. La fourbure n'est pas rapportée comme une complication lors de traitement à administration de Dexaméthasone aux doses thérapeutiques (0.1 mg/kg 2 fois par jour pendant plus de 10 jours) ou à des doses supérieures.(19)
En revanche, l'administration de corticoïdes semble prédisposer le cheval à la fourbure.

- Corticoïdes et perfusion sanguine

On suppose donc que les AIS administrés chez les chevaux induisent une chute de production de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales, ce qui inhibe l'effet vasodilatateur direct dans l'artère digitale, aboutissant alors à une diminution du flux sanguin vers le pied et à la fourbure. Les endotoxines agiraient en synergie. (19)
Les corticoïdes favoriseraient l'expression génique du récepteur vasoconstricteur et limiteraient l'expression du récepteur vasodilatateur. Ceci altère potentiellement le volume circulant et la résistance vasculaire. (15)

- Corticoïdes et tégument

Les AIS inhibent la prolifération et la différenciation des kératinocytes et des fibroblastes, ce qui diminue la synthèse de collagène et affaiblit alors la matrice extracellulaire. Ceci est illustré lors de traitement topique aux corticoïdes durant plus de 3 jours, par une atrophie de la peau et un ralentissement de guérison des blessures cutanées.
Or les altérations de prolifération et de différenciation des kératinocytes sont des caractéristiques de la fourbure équine. Les glucocorticoïdes peuvent donc influencer l'intégrité des tissus connecteurs et contribuer à la fourbure surtout lors d'une utilisation à long terme. (15, 19)
De même, un excès de corticoïdes provoque une déplétion de protéines dans l'épiderme et le derme, liée à la stimulation excessive du catabolisme protéique pour supporter la glucogenèse. Cela entraîne une suppression du facteur de croissance IGF-1 (qui a un rôle important pour la restauration de la peau blessée) dans le tégument et une interférence avec le processus de guérison. Or la fourbure peut être qualifiée de faible guérison lamellaire qui pourrait correspondre à une inhibition de l'IGF-1 associée à un excès de corticoïdes. (15)
Ainsi, la dexaméthasone diminue la formation d'ancrage lamellaire, donc les forces d'attachement à l'interface dermo-épidermique, ce qui augmente le risque de fourbure.

Enfin, les corticoïdes, en inhibant l'utilisation du glucose périphérique, empêchent l'intégrité lamellaire, ce qui contribue à la détérioration de la structure lamellaire. (15)

- Hypothèses concernant la fourbure cortico-induite par le potentiel intestinal

Les corticoïdes favorisent la perméabilité intestinale et inhibent les mécanismes de défense de la muqueuse intestinale. Ceci contribuerait à faciliter l'accès des constituants intestinaux au système immun de la muqueuse et l'entrée de composés potentiellement toxiques (les toxines et les exotoxines de Streptococcus bovis activant les métalloprotéinases de la matrice).
(15)

- Corticoïdes et structure des os du pied

Les corticoïdes provoquent de l'ostéoporose en excès. Ils sont à l'origine de changements dégénératifs dans l'intégrité structurale des os du pied lors de fourbure chronique. (15)

2.1.1.3.2 Les risques pro infectieux

L'action anti-inflammatoire des corticoïdes est indissociable d'un effet pro infectieux.
En effet, l'administration d'anti-inflammatoires stéroïdiens entraîne une diminution de la phagocytose, de la production d'interféron et de l'immunité cellulaire. Or, ce type d'immunité intervient dans les réactions de l'organisme face aux agressions par des micro-organismes intracellulaires (certaines bactéries, virus, parasites). Ainsi, la Dexaméthasone est responsable d'infections bactériennes secondaires liées à l'immunosuppression.
L'individu est donc plus sujet à ce type d'infections lors d'un traitement aux corticoïdes. De même, ce type de traitement peut faire ressurgir des affections jusqu'alors inapparentes, comme des piroplasmoses chroniques, la réactivation d'herpès virus (type I responsable de la rhino pneumonie équine par exemple) ou de rétrovirus (agent de l'anémie infectieuse des equidés). (6, 16, 20, 21)
L'application de pommade ophtalmique contenant des corticoïdes prédispose à l'apparition d'affections oculaires mycosiques. (16)
Il faut également se méfier des infections survenant après une administration intra articulaire, et particulièrement de l'arthrite septique. (16)

2.1.1.3.3 L'atteinte musculo-squelettique

Cette atteinte de l'appareil musculo-squelettique est caractérisée par un retard de croissance et l'apparition de kystes osseux sous chondraux et d'une ostéochondrite disséquante.

- Retard de croissance

Chez le poulain, une corticothérapie prolongée sur plusieurs mois entraîne un retard de croissance. Le poil devient de mauvaise qualité et le poulain peut présenter une détresse respiratoire et des boiteries chroniques. Les chevaux seraient plus sensibles que les poneys.
Les corticoïdes agissent directement sur les chondrocytes. Le tissu osseux néo-formé est irrégulier et désorganisé, et le cartilage comporte des plages de nécrose qui le séparent de l'os spongieux. L'activité du cartilage de croissance est fortement ralentie, les chondrocytes ne formant que quelques colonnes. (6, 16)

- Apparition d'ostéites chez le cheval adulte

Les corticoïdes agissent directement sur la synthèse de la matrice protéique de l'os et réduisent le recrutement des ostéoclastes à partir des cellules souches. Le retard dans le processus de résorption osseuse alors que l'apposition continue se traduit par de l'ostéoporose. On observe donc un déséquilibre entre la formation osseuse et sa résorption, pouvant expliquer l'apparition de kystes osseux sous chondraux et l'ostéochondrite disséquante. (15, 16)
Des cas de fractures et de tassements osseux ont été associés à l'utilisation de corticoïdes chez le cheval adulte. (6)

2.1.1.3.4 Les troubles de la reproduction

Les troubles de la reproduction engendrés par l'utilisation de corticoïdes peuvent se traduire par des effets abortifs, des malformations congénitales et des effets sur les gonades.

- Effets abortifs

Chez la jument, l'effet abortif est controversé. En effet, une administration unique de dexaméthasone n'entraîne pas de modification du déroulement normal du poulinage, mais une administration réitérée à des moments proches de la fin de gestation peut provoquer la mise

bas plus précoce. Les poulains sont alors plus légers que la normale, et certains manquent de temps pour prendre une position normale.
Il est par conséquent préférable d'éviter l'emploi des corticoïdes dans les jours précédant le poulinage, surtout les produits à effet retard ou les administrations multiples. (6, 16, 21)

- Malformations congénitales

Quelques cas de malformation congénitale du poulain ont été rapportés après l'administration de corticoïdes pendant la gestation. Il s'agit de fentes palatines, liée à une non fusion des lames palatines au-dessus de la langue. Celle-ci nécessite l'apoptose des cellules épithéliales, perturbée par l'administration de corticoïdes. (3, 16)

- Effets sur les gonades

Chez l'étalon, il est montré que l'administration de corticoïdes entraîne une diminution du taux de testostérone et de la mobilité des spermatozoïdes après 24h de conservation à +4°C. Par contre, elle n'a aucun effet sur le nombre de spermatozoïdes produits, le pourcentage de spermatozoïdes vivants, le pourcentage de mobiles à la récolte, le pourcentage d'anomalies graves et d'anomalies totales. (16)
Les effets de l'administration de la dexaméthasone sur la testostérone ont été étudiés chez l'étalon : l'administration d'une dose deux fois supérieure à la dose thérapeutique provoque une diminution de la concentration de testostérone plasmatique. Les effets sur les caractéristiques séminales n'ont pas été évalués avec précision lors de cette étude. (22)
Il convient donc d'éviter l'administration de prednisolone à haute dose sur une longue période chez l'étalon. (22)
Chez l'homme, la prednisolone, administrée à raison de 30 mg par jour pendant un mois, affecte le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat, la mobilité et l'aspect histologique du parenchyme testiculaire.

2.1.1.3.5 Les conséquences des effets métaboliques

- La rétention hydro-sodée

Avec les composés naturels, on observe une rétention hydro-sodée accompagnée d'oedèmes en parties déclives, d'une perte potassique à l'origine de faiblesse musculaire, d'une alcalose par rétention sodique et élimination d'ions H+ au niveau des tubes contournés distaux du rein, et d'une polyuro-polydipsie. (6, 16)

- L'insulinorésistance périphérique

L'administration de corticoïdes est à l'origine d'une diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques, ce qui provoque une hyperglycémie périphérique. On assiste donc à un phénomène d'insulinorésistance périphérique. (15)

- L'insuffisance surrénalienne

A l'arrêt brutal de la corticothérapie, le cortex surrénalien est incapable de sécréter du cortisol. Cela entraîne un état d'insuffisance surrénalienne. Les symptômes liés à cet état apparaissent quand 90% du cortex surrénalien est non fonctionnel. Il s'agit de fatigue, d'anorexie, de perte de poids, d'alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation, de myalgie, d'arthralgie…

L'inaptitude à sécréter du cortisol dépend du type de corticoïde utilisé, de sa forme galénique, de la fréquence d'administration et de la durée du traitement. Les traitements uniques à l'aide d'une forme d'action rapide sont suivis d'un retour à une cortisolémie normale en 1 à 5 jours, de même que l'administration répétée de ces formes d'action rapide n'est pas suivie d'effets durables sur la cortisolémie. Les formes d'action plus longue sont plus susceptibles d'induire une atrophie surrénalienne. Les administrations locales restent sans effet.

Chez le cheval, le risque d'apparition d'un stade clinique d'insuffisance surrénalienne est très minime. Il faut éviter le stress qui risque de faire apparaître les symptômes. (16)

2.1.1.3.6 Les effets sur les tissus mous

La corticothérapie s'accompagne de retard à la cicatrisation par l'inhibition de la formation des médiateurs de l'inflammation, des fibroblastes et de la synthèse du collagène. Le tissu cicatriciel est moins solide. (15, 16, 17)

2.1.1.3.7 Les effets indésirables des AIS lors d'administration intra-articulaire

Lors d'inflammation chronique d'une articulation, caractérisée par de la douleur, une synovite et une détérioration progressive du cartilage articulaire, la membrane synoviale inflammée joue un rôle majeur dans l'initiation et la prolongation de la destruction du cartilage qui peut conduire à une ostéoarthrite et à des lésions irréversibles de l'articulation. Les prostaglandines

PGE2 interviennent dans l'inflammation des articulations, et leur inhibition diminue l'effusion articulaire, améliore la boiterie et diminue le nombre de cellules inflammatoires dans le liquide synovial.

Les corticoïdes, en inhibant la chaîne de l'acide arachidonique, aboutissent à une baisse de production des PGE2. Ils sont souvent utilisés en prévention du soulagement symptomatique de l'ostéoarthrite en minimisant la douleur et l'inflammation associées à la maladie articulaire. (23, 24)

Dans les modèles animaux d'ostéoarthrite, on observe un effet chondroprotecteur des corticoïdes en diminuant la sévérité des lésions cartilagineuses ainsi que le nombre et la taille des ostéophytes. Les effets bénéfiques proviennent de l'inhibition de l'activité des métalloprotéinases du cartilage, de l'inhibition des cytokines comme IL-1 et TNFα, et de la stimulation de la synthèse et de la libération dans les tissus des inhibiteurs des métalloprotéinases (TIMPS). (25)

Les effets bénéfiques des corticoïdes ont une durée variable selon l'espèce, la dose et le type de corticoïdes administrés et selon l'environnement local de l'inflammation.

Cependant, l'emploi des corticoïdes apparaît controversé dans le traitement des articulations des chevaux. Ainsi, des effets délétères ont été rapportés dans de nombreux cas cliniques, et un surdosage de corticoïdes en intra articulaire est associé à une arthropathie aux stéroïdes (destruction accélérée des structures ostéo-articulaires soumises à une corticothérapie locale, dégénérescence articulaire grave). (16, 18, 23, 24, 25)

2.1.1.3.8 Les effets sur les articulations saines et les articulations malades

La réponse des chondrocytes aux corticoïdes est différente dans une articulation normale et dans une articulation inflammée.

Des études in vitro ont montré l'influence d'un traitement corticoïde sur une articulation normale : l'administration de Triamcinolone (non autorisé en France) et du facteur de croissance IGF-1 induisent un changement des interleukines IL-1. Les mêmes observations ont été rapportées in vivo. De même, l'administration de méthylprednisolone intra articulaire dans une articulation normale inhibe la synthèse de glycosaminoglycane (GAG), alors qu'aucun changement n'est observé dans une articulation inflammée. (18)

Les interleukines IL-1 sont des médiateurs significatifs impliqués dans la dégradation du cartilage avec une action provenant de l'activation du processus catabolique et de

l'antagonisme du processus anabolique. IL-1 est identifié dans les cas cliniques équins d'ostéoarthrite.
Les études in vitro matérialisent la maladie articulaire en ajoutant de l'IL-1 aux extraits de cartilage articulaire. On administre des corticoïdes (acétate de méthylprednisolone et acétonide de triamcinolone) à différentes doses, et on observe les effets sur la synthèse et la dégradation de glycosaminoglycane et de l'ADN du cartilage.
Les faibles doses de corticoïdes ne sont pas les moins destructrices pour le métabolisme du cartilage et ne contrecarrent pas les effets de l'IL-1.
Tous les dosages testés montrent des effets négatifs sur le métabolisme articulaire. La présence de corticoïdes semble être à l'origine d'une suppression significative de la synthèse de GAG par rapport à IL-1 seul. L'acétonide de triamcinolone paraît plus nuisible que l'acétate de méthylprednisolone pour le métabolisme du cartilage. De même, on relate une inhibition complète de la synthèse de GAG à la dose de 10mg/ml de succinate sodium méthylprednisolone. Par contre, 10mg/mL d'acétate de méthylprednisolone maintient la synthèse de GAG à un niveau plus élevé que les bas dosages, pour une raison encore inconnue.(23)

Des études in vitro ont été réalisées afin de connaître les effets des corticoïdes sur le métabolisme du protéoglycane dans le cartilage articulaire.
La synthèse de protéoglycane apparaît très diminuée par 10 mg/mL de succinate sodium méthylprednisolone (MPS) administré pendant 24h dans du cartilage articulaire normal, et ne revient à la normale que treize jours après le traitement. Il faut donc se méfier quant à l'utilisation de ce produit chez le cheval de sport, cela pourrait donner un test positif en cas de contrôle anti-dopage. Cela correspond à la dose communément utilisée en pratique équine.
De plus, un cartilage traité avec 5 mg/mL de succinate sodium méthylprednisolone présente des nuclei picnotiques dans les chondrocytes et des lacunes vides.
Aux doses de 0.1 et 1.0 mg/mL de succinate sodium méthylprednisolone, la synthèse de protéoglycane diminue dans le cartilage normal mais revient à la normale 2 jours après l'arrêt du traitement, et augmente fortement 7 jours plus tard. On a en effet un phénomène rebond des chondrocytes après l'inhibition métabolique imposée par le traitement aux corticoïdes.
Par contre, les doses de 0.01 et 0.001 mg/mL de corticoïdes n'ont aucun effet sur la synthèse de protéoglycane.
Les corticoïdes induisent donc la dégradation active du cartilage articulaire.

Cependant, ces résultats ne reflètent pas les résultats obtenus avec du cartilage anormal. La mise en culture dans un milieu conditionné en monocytes expose les explants à un milieu correspondant à une inflammation. Les corticoïdes administrés ont alors un effet prédominant dose dépendant dépressif sur la synthèse de protéoglycane. La réponse métabolique est affectée par le milieu inflammatoire : 0.1 mg/ml de MPS protège le cartilage de l'inhibition de la synthèse de protéoglycane induite par l'inflammation, alors que 1.0 mg/ml protège contre la perte de protéoglycane induite par l'inflammation. (25)

Les corticoïdes exercent donc des effets sur la structure et la fonction du cartilage articulaire normal par un changement de la composition biochimique et de la morphologie du cartilage articulaire en inhibant la synthèse de collagène, la synthèse de glycosaminoglycanes et la synthèse de protéoglycanes durant quelques mois, ainsi que par la dégradation cortico-induite du protéoglycane.

L'administration chronique de corticoïdes en intra articulaire produit également un amincissement du cartilage articulaire, suivi de la formation de fissures. (25)

2.1.1.3.9 L'influence du repos et de l'exercice

Il existe une période de repos appropriée après l'administration intra articulaire de corticoïdes, mais la durée de cette période n'a jamais été définie précisément.

Après un exercice important (une course par exemple) correspondant à une charge élevée sur les articulations, on observe une inhibition exacerbée de la synthèse de GAG. Le cartilage apparaît alors plus compressible et moins dur que le cartilage de contrôle. On recommande après une cure d'acétate de méthylprednisolone d'éviter un exercice rigoureux avant 27 jours, ce qui peut poser certains problèmes dans le cas de chevaux de concours.

Après un exercice restreint (par exemple, une marche) correspondant à une charge normale sur les articulations, on ne relate pas cette inhibition exacerbée. (18)

En réalité, l'administration intra articulaire d'agents pharmacologiques modifie la réponse adaptative à la charge appliquée lors de l'exercice à l'entraînement en changeant la réponse mécanique des tissus articulaires.
De nombreuses études montrent qu'une haute dose de corticoïdes conduit à une diminution générale de la formation de l'os par diverses actions sur les cellules osseuses. Les corticoïdes diminuent la synthèse de collagène par les cellules osseuses, la production de facteurs de croissance IGFet la synthèse des protéines non collagène, ce qui aboutit à un ralentissement de la formation de la matrice osseuse. (26)

En pratique, on recommande une période de repos dans un box ou confiné durant 10 à 14 jours après un traitement aux corticoïdes, suivi d'une reprise progressive de l'exercice jusqu'au niveau de travail initial. (18, 26)

2.1.1.3.10 La crainte de l'arthrite septique

C'est la réaction la plus à craindre. Elle peut provenir d'agents infectieux exogènes introduits lors de l'injection intra articulaire ou d'agents infectieux introduits par voie hématogène dans une articulation où les défenses sont affaiblies par la corticothérapie. (16)
Lors d'une arthrite septique, on a une colonisation bactérienne de la cavité synoviale à l'origine de nombreux dommages à cause de l'afflux de polynucléaires neutrophiles, de l'accumulation de fibrine et d'exsudat inflammatoire dans l'articulation. On observe aussi un relargage cellulaire d'enzymes protéolytiques et d'autres médiateurs de l'inflammation responsables de la destruction du cartilage articulaire par dégradation des protéoglycanes de la matrice cartilagineuse. Cela aboutit à des dommages irréversibles possibles, à une maladie dégénérative articulaire et à une boiterie chronique. (27)
L'objectif initial était l'amélioration ponctuelle du cheval, comme nous l'avons vu ci-dessus, il peut dans certains cas en résulter une incapacité totale et définitive ce qui engendrerait alors des pertes économiques pour le propriétaire..

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont caractérisés par leur action anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive, et par leurs effets métaboliques (hyperglycémiant, catabolisme protéique, rétention hydro sodée).

Les effets secondaires des AIS sont directement liés à leurs actions physiologiques précédemment décrites. Ainsi, l'immunodépression engendre des risques pro infectieux, et les effets métaboliques (catabolisme protéique, insulinorésistance) ne sont pas forcément recherchés.
Les corticoïdes sont souvent associés à l'induction de la fourbure, mais leur mise en cause est à nuancer. Ils ne provoquent pas toujours de fourbure mais prédisposent l'individu à la fourbure, en diminuant le flux sanguin périphérique, en favorisant l'absorption intestinale de toxines et en induisant un désengrènement des lamelles et une mauvaise intégrité des tissus connectifs. Leur utilisation doit se faire avec beaucoup de précautions. Elle est contre-indiquée chez les chevaux fourbus et à éviter chez les sujets à risques (animaux obèses ou en surcharge alimentaire, animaux présentant une infection avec risque de dissémination de toxines comme une entérocolite, une métrite…).

Concernant les troubles de la reproduction, il est essentiel de bien comprendre le fonctionnement des corticoïdes physiologiques : lorsque le poulain est à terme, il libère du cortisol sanguin qui agit comme un signal et provoque la mise bas. En administrant des corticoïdes à une jument en fin de gestation, on provoque le signal de mise bas qui est déclenchée prématurément. L'emploi de corticoïdes est donc à proscrire chez les juments en fin de gestation. Les malformations congénitales sont relativement rares. Les troubles hormonaux chez l'étalon sont encore à l'étude actuellement.
Enfin, il est important de prendre en compte les risques associés à l'administration intra articulaire de corticoïdes préconisée lors d'ostéoarthrite : les corticoïdes semblent présenter un effet chondroprotecteur, mais on relate des cas d'arthropathie attribués à leur utilisation.
On observe une inhibition des synthèses de protéoglycane, de GAG et de collagène après l'administration intra articulaire de méthylprednisolone. On doit également considérer le risque d'arthrite septique lié à cette voie d'administration. Les études récentes démontrent la nécessité d'un repos post traitement, suivi d'une reprise progressive de l'exercice, afin d'optimiser le traitement réalisé.
L'utilisation de corticoïdes doit donc être effectuée de manière réfléchie et avec précautions, afin de minimiser les risques. Ce traitement ne parait alors pas adapter pendant la saison de compétition car cela impliquerait un temps d'immobilisation beaucoup trop long au vue de la fréquence rapproché des évènements sportifs (en générale entre une et trois épreuve par semaine en saut d'obstacles).

2.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les equidés sont des animaux appréciés pour leurs capacités locomotrices. L'exploitation de leurs aptitudes implique des dominantes pathologiques mettant en jeu leur système musculo-squelettique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont alors souvent utilisés pour soulager le cheval et favoriser son rétablissement. Ces composés sont caractérisés par leur mode d'action et leurs propriétés, et peuvent présenter des effets indésirables qu'il convient de prendre en compte avant tout traitement.

2.2.1 Propriétés communes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) regroupent toutes les substances autres que les stéroïdes, qui inhibent un ou plusieurs éléments de la cascade inflammatoire, c'est-à-dire qui inhibent la transformation enzymatique de l'acide arachidonique en prostaglandines et thromboxane, importants médiateurs du processus inflammatoire dans de nombreux organes et tissus. (13, 28)

Ils s'opposent à la vasodilatation, à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à la formation d'oedèmes et de granulomes inflammatoires. Ce sont des analgésiques périphériques, sans action au niveau du système nerveux central. Ils possèdent également des propriétés anti-pyrétiques. (16, 29)

En médecine équine, les principaux AINS sont la phénylbutazone (Equipalazone®), la flunixine méglumine, le kétoprofène, l'acide acétylsalicylique, le métamizole, le védaprofène (Quadrisol®), l'acide méclofénamique, le méloxicam et l'eltenac. (16, 28)

Les AINS sont utilisés pour leurs effets anti-inflammatoire, analgésique, anti-pyrétique, anti-thrombotique et anti-endotoxémique. Ils sont notamment préconisés dans le traitement de la douleur musculo-squelettique et abdominale. (21, 28, 29, 30)

Enfin, ils sont indiqués dans le traitement d'une inflammation chronique d'une articulation, caractérisée par une douleur, une synovite et une détérioration progressive du cartilage articulaire. Ils soulagent les signes cliniques de l'inflammation, en inhibant les prostaglandines E2 (PGE2) impliquées dans les arthrites.

L'inhibition de PGE2 diminue l'effusion articulaire et la libération de métalloprotéinases de la matrice cartilagineuse, améliore la boiterie et diminue le nombre de cellules inflammatoires contenues dans le liquide synovial. Ces effets sont importants en particulier pour la phénylbutazone, la flunixine méglumine et le kétoprofène. (13, 24)

2.2.1.1 Leur mode d'action

Les AINS ont une action principale, qui en fait d'ailleurs leur spécificité : l'inhibition d'une famille enzymatique nommée "cyclo-oxygénase". A titre de comparaison, les glucocorticoïdes, médicaments ayant un fort pouvoir anti-inflammatoire, agissent en amont en inhibant la phospholipase A_2, mais peuvent aussi inhiber le complexe "cyclo-oxygénase".
Sous le terme habituellement utilisé de cyclo-oxygénase se cache en réalité un complexe enzymatique qui se nomme prostaglandine H_2 synthétase (PGHS), fait de l'action successive d'une cyclo-oxygénase (COX) et d'une peroxydase (POX).
Après ces deux étapes enzymatiques interviennent, grâce à des enzymes spécifiques de certaines cellules, les synthèses de différentes prostaglandines et thromboxanes.

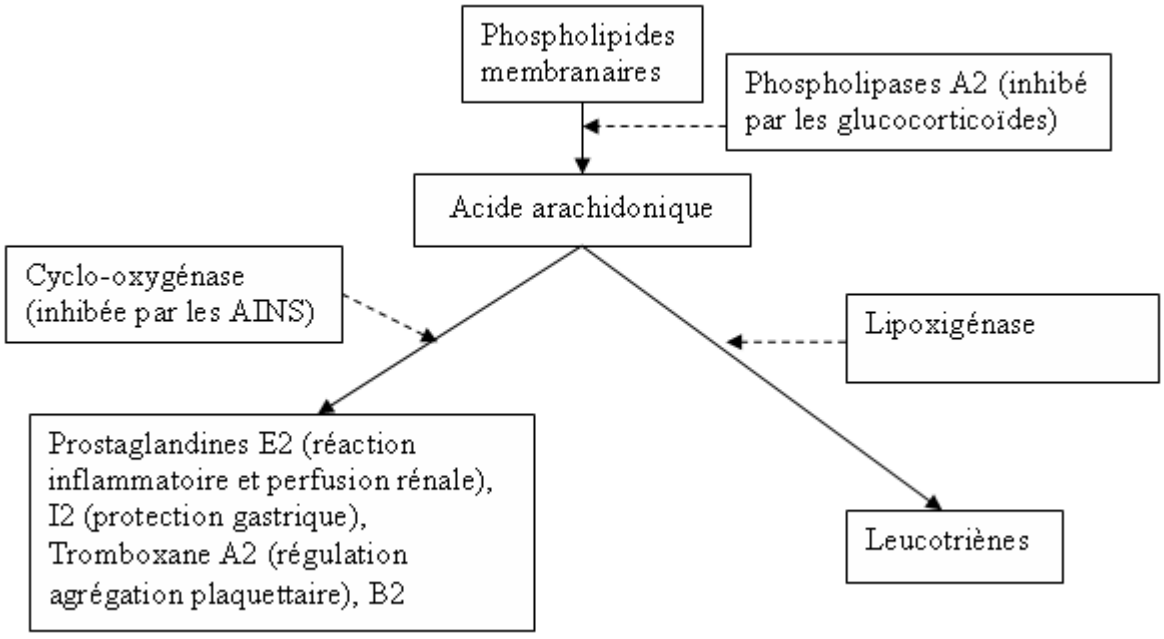


Figure 7 : Schéma de la cascade inflammatoire

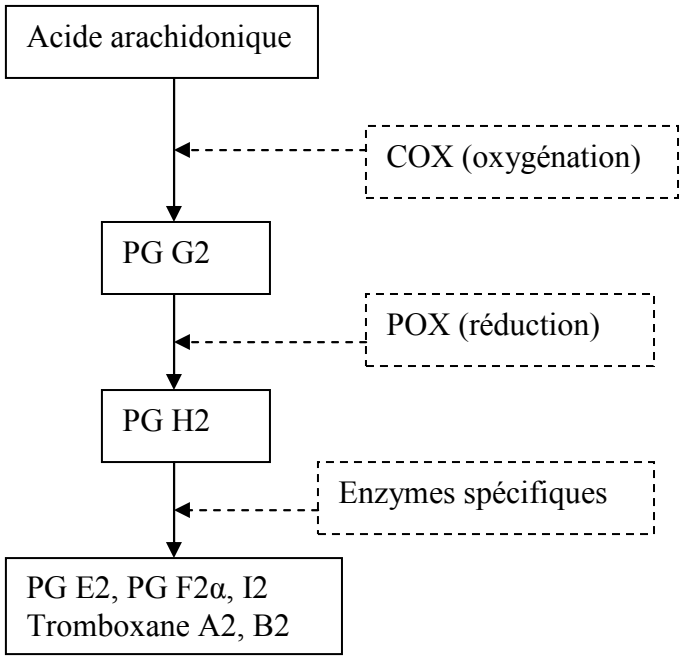


Figure 8 : Schéma de l'action des cyclo-oxygénases

Très schématiquement, les prostaglandines sont responsables de l'homéostasie de certaines fonctions et sont, par ailleurs, lors de situations pathologiques, sécrétées anormalement sous l'effet d'un stimulus pro-inflammatoire: elles génèrent alors la réaction inflammatoire.
Ainsi, physiologiquement, le thromboxane A2 (TX A2) régule l'agrégation plaquettaire, les prostaglandines I2 (PGI2) sécrétées par l'endothélium gastrique confèrent au mucus ses propriétés protectrices de la muqueuse gastrique, et l'action vasodilatatrice des prostaglandines E2 (PGE2) assure le maintien du flux sanguin rénal.

Ces propriétés physiologiques des prostaglandines sont issues de la voie de la cyclo-oxygénase de type 1 (COX 1), isoforme constitutionnelle et non inductible de la cyclo-oxygénase, s'exprimant dans l'ensemble de l'organisme à l'état physiologique.

A l'inverse, une stimulation pro-inflammatoire (traumatisme, cytokines...) conduit à la synthèse de PGE 2 et PGI 2 qui sont responsables :

- d'une vasodilatation (générant rougeur et œdème)
- d'une sensibilisation des nocicepteurs à la bradykinine et l'histamine (responsables de la douleur)
- de la fièvre (en co-action avec les cytokines IL1 et IL6).

Cette surproduction de prostaglandines pro-inflammatoires est issue de la voie cyclo-oxygénase de type 2 (COX 2), isoforme inductible de la cyclo-oxygénase, ne s'exprimant qu'au sein du site inflammatoire.

Les AINS inhibent à la fois la COX 2 produisant ainsi leurs effets bénéfiques (effet anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique) et la COX 1 générant ainsi une partie de leurs effets indésirables (pouvoir anti-agrégant plaquettaire : allongeant le temps de saignement ; rôle délétère sur la muqueuse gastrique : gastrite, ulcère gastro-duodénal, hémorragie digestive ; baisse du flux sanguin rénal : insuffisance rénale) qui limitent leur utilisation.

Le concept COX 1 et COX 2 schématisé ainsi permet de comprendre les espoirs mis dans l'inhibition sélective (ou préférentielle) de la COX 2. Cette sélectivité peut se définir par le rapport COX 1/COX 2, égal au rapport IC 50 COX 1/IC 50 COX 2 ; l'IC 50 étant la concentration de l'AINS nécessaire à inhiber 50 % de l'activité COX 1 ou COX 2.

Pour un AINS donné, plus le rapport COX 1/COX 2 est élevé, plus cet AINS est préférentiellement actif sur COX 2 ; ceci suggère donc, du fait des données sus-citées, qu'il est potentiellement moins responsable d'effets indésirables, notamment digestifs, qu'un autre AINS ayant un rapport COX 1/COX 2 inférieur.
Ces considérations sont extrapolées des données in-vitro et confirmées, dans certains cas, par les données cliniques.

Les glucocorticoïdes, inhibent, outre la phospholipase A2, la production de cyclo-oxygénase de type 2 (COX 2) mais pas celle de type 1 (COX 1). Cette notion est intéressante et doit être mise en parallèle à l'expérience clinique de la prescription de glucocorticoïdes qui consacre leur moindre toxicité pour la muqueuse digestive, en comparaison aux AINS.

Les principaux effets des AINS sont résumés ci-dessous : (13, 16, 28, 29) :

- Inhibition des cyclo-oxygénases COX-1 (qui assure l'intégrité de la barrière muqueuse gastro-intestinale, l'agrégation plaquettaire et le flux sanguin rénal) et COX-2 (induite par l'inflammation, à l'origine de la production d'IL-1β, de TNFα, de facteurs de croissance dérivés des plaquettes, de facteurs de croissance épidermiques, de facteurs de croissance de transformation β, et de prostaglandines). Cette inhibition

est variable en fonction des tissus, de l'espèce animale, des conditions physiologiques ou pathologiques et du type d'AINS. Les prostaglandines, produites par les enzymes cyclo-oxygénases, sont des hormones locales inflammatoires impliquées dans le chémotactisme leucocytaire, la nociception, la vasodilatation et les autres parties de la cascade inflammatoire, mais également dans le maintien de la muqueuse gastro-intestinale.

- Suppression des signes cliniques : rougeur, gonflement, chaleur et douleur du stade final de l'inflammation.

- Aucune action sur les prostaglandines déjà présentes.

- Augmentation de la formation de leucotriènes (acide arachidonique redirigé vers cette voie).

- Inhibition de la production de superoxydes par les polynucléaires neutrophiles, inhibition de la phospholipase C, inhibition de l'agrégation de polynucléaires neutrophiles.

- Altération des lymphocytes B et T.

- Interférence avec la synthèse de protéoglycane, le métabolisme de la membrane synoviale, et l'activité ostéoblastique et ostéoclastique.

- Diminution de l'activité du TNF.

2.2.1.2 Les effets indésirables des AINS

Cette toxicité est liée à l'inhibition de COX-1. Elle affecte principalement le système gastro-intestinal, la fonction rénale et est corrélée à la concentration plasmatique. (8, 13,28, 29, 31). Les effets toxiques sont accentués lors d'administration simultanée d'AINS ou lors de déshydratation. (2)

Cliniquement, la toxicité des AINS se traduit par de la dépression, de l'anorexie, des ulcères buccaux, de la diarrhée, de la fièvre, un oedème abdominal, une perte de poids, un choc endotoxinique et des coliques. Ces manifestations peuvent être chroniques ou aigues. (2, 16, 32)

En cas d'atteinte très grave, on observe une tachycardie, une baisse de température corporelle, des extrémités froides, puis une mort finale. (2, 32)

2.2.1.2.1 Les effets gastro-intestinaux

Les prostaglandines permettent la régulation de la motilité intestinale, des sécrétions, du flux sanguin et la protection par le mucus.

Les AINS provoquent des irritations et des ulcérations gastro-intestinales en inhibant les prostaglandines (diminution de PGE2 à action vasodilatatrice). Les ulcérations de la muqueuse s'expliquent par les dommages micro vasculaires, les infractions et thromboses de l'endothélium liés à l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1. (2, 28 , 30)

Les principaux sites d'ulcération sont la bouche, l'oesophage, l'estomac (partie glandulaire), le duodénum, le côlon dorsal droit. Ces effets sont plus marqués pour la phénylbutazone que pour la flunixine méglumine et pour le kétoprofène. (2, 30)

Les signes cliniques associés correspondent à une dépression, des coliques, de la diarrhée, une hypo protéinémie et un oedème périphérique. Les poulains prennent alors une posture typique: ils restent en décubitus dorsal durant de longues périodes. (2, 30)

Le traitement à envisager lors d'ulcération gastro-intestinale provoquée par l'administration d'AINS consiste à cesser l'administration de l'AINS suspecté, administrer des antagonistes des récepteurs histaminiques H_2 (cimétidine, ranitidine), administrer un pansement anti-acide ($Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$…), des protecteurs de muqueuse (sucralfate, subsalicylate de bismuth), ou IPP comme l'oméprazole.

Une mise sous perfusion intraveineuse peut s'avérer nécessaire.

On évite également d'utiliser des AINS pour l'analgésie du cheval, et on préfère utiliser des morphiniques ou du tartrate de butorphanol.(30)

2.2.1.2.2 Les complications rénales

Les prostaglandines jouent un rôle important pour le maintien de la fonction rénale en augmentant la vasodilatation. Les AINS, en diminuant la production de prostaglandines, ralentissent le flux rénal par une vasoconstriction de l'artère rénale afférente, entraînent une hyperkaliémie (liée à la suppression de la sécrétion de rénine et d'aldostérone) et favorisent la réabsorption de NaCl et d'eau. Ceci peut aboutir à une nécrose papillaire.
Plusieurs types de dysfonctionnement rénal aigu sont associés à l'utilisation d'AINS : l'insuffisance rénale aigue, souvent réversible ; l'hyperkaliémie ; et la néphrite interstitielle aigue avec ou sans protéinurie.
Il faut donc utiliser les AINS avec précaution lors de déshydratation et compléter le traitement avec une réhydratation parentérale. (3, 28, 31)
Les signes cliniques coïncident avec ceux d'une maladie tubulaire rénale, à savoir dépression, anorexie, température corporelle normale, polyuro-polydipsie, hypoprotéinémie, œdème périphérique, azotémie, urine mousseuse.
La toxicité est majorée lorsqu'une déshydratation est déjà présente.

2.2.1.2.3 Les autres complications dues aux AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent induire des altérations sanguines, des broncho-constrictions, la fermeture prématurée du conduit artériel du fœtus avec passage de la barrière placentaire. Une nécrose tissulaire peut apparaître lors d'injection intra musculaire ou péri vasculaire. Ainsi, la flunixine administrée par voie intra musculaire peut provoquer une myosite clostridiale pouvant être fatale. (28)
De plus, la périvasculite locale due à une injection péri veineuse d'un AINS irritant comme la phénylbutazone est très fréquente, avec des signes cliniques caractéristiques d'une thrombophlébite : veine obstruée, douleur, gonflement, chaleur, formation d'un abcès.
Un traitement immédiat doit être mis en place, avec l'infiltration locale d'un volume important d'une solution isotonique (plus d'un litre de NaCl ou LRS).
Un traitement différé peut être envisagé, après une visualisation préalable de la profondeur, de l'extension et des caractéristiques du site avec un échographe : emballage chaud (cataplasmes) appliqué localement, drainage de l'abcès, administration d'antibiotiques par voie parentérale.

2.2.2 Les conclusions

L'apparition d'effets indésirables liés à l'administration d'AINS chez le cheval est corrélée avec leur mécanisme d'action sur les enzymes de la cascade inflammatoire.
Ainsi, les AINS inhibent les cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2, ce qui aboutit à une suppression des signes cliniques d'inflammation, favorisent la formation de leucotriènes, altèrent les lymphocytes B et T. Ils interfèrent avec la synthèse de protéoglycane, le métabolisme de la membrane synoviale et l'activité ostéoclastique et ostéoblastique. Ces effets sont présents en proportion variable en fonction du principe actif, expliquant une variation de la toxicité des différents composés utilisés.
Les effets indésirables des AINS sont dominés par les modifications du tractus digestif et les modifications rénales.
Concernant le tube digestif, la majeure partie des AINS utilisés chez le cheval peut entraîner l'apparition d'ulcères gastro-intestinaux (80% des chevaux de sport), une dépression et une anorexie, de la diarrhée, des coliques et une hypoprotéinémie. Ces effets sont rapportés lors d'administration de phénylbutazone, de flunixine méglumine, de kétoprofène, d'acide méclofénamique ou d'aspirine, et le poulain apparaît beaucoup plus sensible à ces effets. Il est essentiel de lui administrer des protecteurs de muqueuse gastrique lors d'un traitement oral par des AINS.
Les affections rénales sont essentiellement associées à l'utilisation de phénylbutazone et de flunixine méglumine. Il s'agit d'une diminution du flux sanguin rénal entraînant une hyperkaliémie et pouvant aboutir à une insuffisance rénale aigue ou à une néphrite interstitielle aigue. On rapporte très fréquemment une nécrose des crêtes papillaires rénales.
Le risque de néphrotoxicité des AINS est augmenté par l'administration simultanée d'autres composés néphrotoxiques et par la déshydratation. Il semble donc essentiel de vérifier et favoriser l'état d'hydratation au cours du traitement par des AINS.

D'autres effets indésirables ont été rapportés suite à l'administration d'AINS chez le cheval, et l'utilisation de phénylbutazone apparaît controversée lors d'affections osseuses ou cartilagineuses, en raison du retard de guérison qu'elle engendre.

En revanche, l'utilisation récente du méloxicam (depuis 2001), de l'eltenac (depuis 1998) et du métamizole (depuis 1992) est associée à très peu d'effets indésirables chez le cheval. Des

études sont encore en cours, afin de démontrer l'innocuité et l'efficacité de ces nouveaux composés et favoriser leur développement en médecine équine.

3 Les traitements utilisés dans la gestion de l'arthrose chez le cheval

De nombreuses substances sont utilisées en médecine humaine : les compléments alimentaires, les oligo-éléments, la phytothérapie, l'homéopathie, la viscosupplémentation,…
Ces différentes substances sont maintenant utilisées en pratique courante en médecine vétérinaire.
L'utilisation de compléments alimentaires pour le traitement de certaines pathologies comme les rhumatismes est très ancienne. Bien que certains produits naturels soient utilisés de manière ancestrale, leur efficacité n'est souvent pas prouvée scientifiquement. L'usage de ces produits est souvent purement traditionnel et leur popularité ne repose la plupart du temps que sur des témoignages de guérison.
La tendance actuelle est de revenir à des moyens thérapeutiques plus naturels. Parmi toutes les biothérapies, l'utilisation de ces compléments se révèle très populaire car elle met en jeu des substances naturelles, alimentaires qui sont généralement reconnues comme non toxiques et qui sont faciles à utiliser.

3.1 Les anti-arthrosiques d'action lente

Cette classe thérapeutique comprend quatre molécules : la glucosamine sulfate, la chondroïtine sulfate, les insaponifiables d'avocat soja (IAS) et la diacerhéine.

3.1.1 Les glycosaminoglycanes

3.1.1.1 La glucosamine

3.1.1.1.1 La structure chimique

La glucosamine ou l'amino-2-désoxy-2D-glucose est un amino-monosaccharidique commun dans les cellules animales.

Dans la molécule de glucosamine, le carbone n°2 du glucose, ne porte pas de fonction alcool mais une fonction amine primaire (-NH2) orientée de la même façon sur le carbone asymétrique.

Sa formule brute est $C_6H_{13}NO_5$, avec une faible masse moléculaire (179,17Da).

Cette fonction amine peut être modifiée en amide par condensation d'une molécule d'acide acétique pour donner le N-acétyl-glucosamine.

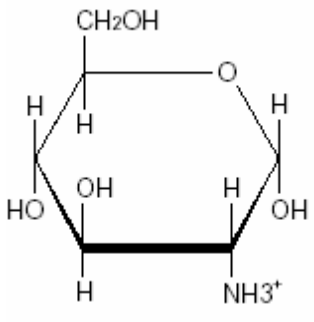


Figure 9 : Structure chimique de la glucosamine

3.1.1.1.2 L'origine de la glucosamine

La glucosamine est une molécule qui peut être fabriquée par l'organisme, et dont le principal rôle est de participer à la synthèse des glycosaminoglycanes (GAG), des éléments clé de la structure des cartilages. Elle facilite d'autre part, la fixation du soufre au niveau de ces mêmes cartilages. On la retrouve naturellement dans les mucoprotéines et les mucopolysaccharides de beaucoup d'animaux ainsi que dans la chitine des arthropodes (25).

Dans les compléments alimentaires, la glucosamine est principalement issue de cuticule de crustacées car celle-ci sont composées de chitine.

Appelée également chitosamine, cette hexosamine est le monomère de base de la chitine et du chitosane. La chitine est un bio-polymère de type cellulose, composé d'N-acétyl D-glucosamine, que l'on retrouve dans les levures et moisissures, les invertébrés marins et arthropodes où il est le composant principal de l'exosquelette. Le chitosan est obtenu par déacétylation chimique de la chitine.

La glucosamine s'obtient par des procédés d'extraction-purification de produits naturels comme le chitosan ou la chitine. La chitine est produite industriellement à partir de carapaces

de crustacés comme le crabe, la langouste et la crevette. Les composés protéiques associés à la chitine sont extraits par des solutions alcalines diluées (NaOH 3%) et chauffées à ébullition pendant une heure. Une autre méthode de déprotéinisation consiste à utiliser la voie enzymatique: action d'une carbohydrase à 60°C pendant 6 heures à pH neutre sous agitation.
Les matières minérales, essentiellement du carbonate de calcium, sont éliminées par des solutions diluées d'acide chlorhydrique à température ambiante et des lavages à l'eau. Un traitement supplémentaire à l'éthanol peut être effectué pour éliminer les composés lipidiques et déshydrater la préparation, avant séchage.
Le produit résultant appelé chitosan, est un mélange de polymères de degrés de désacétylation et polymérisation variables.
Le procédé de fabrication comprend plusieurs étapes dans le but d'obtenir un chlorhydrate de glucosamine. La productivité est d'au moins 1g/litre après 24 heures à 37°C.
Récemment, il a été possible de produire de la glucosamine à partir de levures ou bactéries modifiées génétiquement.

3.1.1.1.3 Le rôle physiologique

La glucosamine joue le rôle de précurseur dans la fabrication de nombreuses macromolécules comme les glycoprotéines, les glycolipides. Elle entre directement dans la composition d'autres glycosaminoglycanes, comme la chondroïtine sulfate, de l'acide hyaluronique et des protéoglycannes du cartilage articulaire (18, 25).
Dans le processus arthrosique, il se produit une perte de la structure cartilagineuse avec diminution du taux de glycosaminoglycanes et de protéoglycannes (25). Ceci explique pourquoi elle a empiriquement été proposée dans le traitement de l'ostéoarthrose afin d'augmenter l'apport en matières premières nécessaire à la fabrication du cartilage.
Depuis 1969, on a montré que la glucosamine pouvait avoir une efficacité dans le traitement médical de l'arthrose. La molécule a gagné une importante popularité et est désormais utilisée pour soigner un grand nombre de sujet souffrant de troubles articulaires (33).

3.1.1.1.4 Les formes disponibles

La glucosamine est disponible commercialement sous trois formes: sulfate de glucosamine, chlorhydrate de glucosamine et n-acétyl-glucosamine (NAG). Des études ont montré que la molécule de sulfate de glucosamine fournit également une molécule de sulfure qui est

essentielle pour la fabrication du cartilage et des ligaments. Pour les meilleurs résultats, il faut choisir des produits de sulfate de glucosamine qui contiennent du sulfate de d-glucosamine.

La biodisponibilité et la quantité délivrée de principe actif semblent être les mêmes quelque soit le sel utilisé. Toutefois, le sel de sulfate étant moins stable, il est souvent mélangé à du chlorure de sodium ou de potassium, ce qui diminue la quantité de glucosamine disponible pour une même dose de produit (18).

On retrouve la glucosamine sous plusieurs présentations : en poudre, pâte, granulés, solution. Le plus souvent en association avec d'autres composants dans le but de proposer des compléments alimentaires regroupant des anti-arthrosiques, des vitamines, des minéraux et des anti-oxydants.

3.1.1.1.5 Les études pharmacocinétiques

3.1.1.1.5.1 L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de sulfate de glucosamine

La voie intra-veineuse :

L'administration intraveineuse de glucosamine cristalline, chez l'homme, après bolus unique par voie intraveineuse (IV) de 1005 mg (soit 628 mg Glucosamine), la glucosamine disparaît du plasma avec une demi-vie apparente de 1,11 h. Les études utilisent la glucosamine marquée avec le carbone 14 (14C-GL), la glucosamine marquée administrée indique que la disparition de glucosamine est due à son incorporation dans les globulines. La radioactivité atteint un pic après 10 heures et est éliminé avec une demi-vie de 95 heures.
L'excrétion urinaire de glucosamine sur 24 h est de 38% de la dose administrée (déterminée par chromatographie échangeuse d'ions), sachant que la plus grande élimination se situait dans la première tranche de 8 h suivant l'administration.
Après une intraveineuse unique d'une dose de 502 mg de glucosamine cristalline tracé avec 14C-GL, l'excrétion urinaire est de 29% de la dose administrée en 120 heures.

Des résultats sont également obtenus chez le rat et le chien, dans lesquels la radioactivité apparaît rapidement au niveau du foie, des reins et d'autres tissus, y compris le cartilage articulaire.

Des résultats similaires, de l'excrétion urinaire, ont été obtenus chez des rats et des chiens. L'excrétion de la radioactivité dans les fèces a été faible.

L'élimination de la radioactivité de l'air expiré mesurée chez le rat s'est élevé à 49% de la dose administrée dans les 144 heures suivant l'administration, 16% de l'élimination a eu lieu dans les six premières heures.

La voie intra-musculaire :

L'administration intramusculaire chez l'homme, d'une seule injection de 502 mg de glucosamine tracé avec 14C-glucosamine, a donné des résultats semblables à ceux de l'injection intraveineuse.

La voie orale :

L'administration orale chez l'homme, après une dose unique de 7,5 g de glucosamine cristalline, montre que sa concentration dans le plasma était au-dessous de la limite de quantification (3 microgrammes / mL) avec la chromatographie échangeuse d'ions. Après une dose unique de 314 mg de glucosamine cristalline tracé avec 14C-glucosamine, de la radioactivité semble être intégré dans les globulines du plasma avec un décalage d'une heure et demi et de façon croissante. Le pic a été atteint à la 9ème heure après l'administration. La radioactivité a été ensuite éliminée avec une demi-vie de 58 heures.
La biodisponibilité orale absolue évaluée par la radioactivité de la glucosamine incorporée dans les globulines a été de 44%.
L'excrétion fécale à 120 h était de 11,3% de la dose administrée montrant qu'au moins 88,7% de la dose administrée a été absorbée par le tractus gastro-intestinal. La différence de 45% est probablement due à une insuffisance de premier passage hépatique.

L'objet d'une enquête chez le rat avec des doses de 126 à 3768 mg de glucosamine cristalline tracée avec 14C-glucosamine, montre qu'une relation linéaire a été trouvée entre les doses administrées et la concentration max.

L'élimination urinaire de l'homme sur 24 heures a déterminé avec la chromatographie échangeuse d'ions, après une dose unique de 7,5 grammes de la glucosamine cristalline,

qu'elle est de 1,19% de la dose administrée, elle se produit principalement dans les huit premières heures après l'administration.

Après l'administration de 1884 mg répétée pendant 7 jours, tous les jours, l'excrétion urinaire de glucosamine a augmenté, passant de 1,60% de la dose journalière pendant le premier jour à 2,22% de la dose journalière au cours du septième jour. L'état d'équilibre a été atteint après la deuxième journée.

Son faible poids moléculaire, sa haute solubilité dans l'eau et son pKa de 6,91 à 37°C (25) permettent une bonne absorption dans l'intestin grêle (pH = 6,8) où plus de 50% de la glucosamine est sous forme non ionisée. Le passage à travers les membranes cellulaires est également excellent puisque 75% est sous forme non ionisée à un pH de 7,4 (18).
Des études effectuées sur l'élimination fécale après apport de 14C-glucosamine radioactive ont montré une absorption orale de 90% chez l'homme, 94% chez le rat et 87% chez le chien (18). La présence de glucosamine dans le plasma est décelée 14 minutes après administration orale chez le chien.
Aucune étude pharmacologique n'a été menée chez le cheval mais s'agissant d'un monogastrique, on peut raisonnablement penser que l'absorption doit être élevée dans cette espèce.

3.1.1.1.6 La toxicité de la glucosamine

3.1.1.1.6.1 La toxicité aigue

Cette molécule n'a qu'une très faible toxicité, donc aucune dose létale n'a été établie. Cependant, le rat tolère des doses supérieures à 8 g/kg per os, 3 mg/kg IM et 1,5 mg/kg IV (18).

3.1.1.1.6.2 La toxicité chronique

3.1.1.1.6.2.1 La tolérance clinique

Des essais à long terme ont été mené chez le chien montrant que celui-ci supporte une dose de 2,15 mg/kg/j pendant six mois (18).

Les seuls effets secondaires observés suite à des traitements à long terme chez l'homme sont des troubles gastro-intestinaux mineurs (nausées, diarrhées, constipation, vomissements, maux de tête), qui disparaissent après l'arrêt du traitement.

3.1.1.1.6.2.2 Etudes hématologiques

Une étude menée sur 13 chiens cliniquement normaux montre qu'une administration orale de 30 jours d'un mélange de chondroprotecteurs (glucosamine, chondroïtine sulfate et ascorbate de manganèse) ne provoque que des variations hématologiques mineures sans répercussion clinique pour l'animal en bonne santé. (34)

Les résultats montrent une baisse significative du taux d'hématocrite, du nombre de neutrophiles, ainsi qu'une légère thrombocytopénie. Ces effets peuvent s'expliquer par une analogie structurale de ces composés avec l'héparine et par l'effet anti-inflammatoire des chondroprotecteurs.

Ces produits étant destinés à être utilisés à plus long terme, des études plus longues sont nécessaires pour confirmer cette sécurité d'utilisation. Il est également indispensable d'étudier la sécurité de ces composés sur des animaux présentant des coagulopathies sous-jacentes.

3.1.1.1.6.2.3 Etudes biochimiques

La glucosamine a montré qu'elle pouvait induire des dysfonctionnements du pancréas ainsi qu'un diabète par insulino-résistance chez le rat lorsqu'elle est administrée par voie parentérale (25).

L'induction possible d'un diabète sucré par la glucosamine s'explique par la similarité structurale entre la glucosamine et le glucose. Dans la cellule, la glucosamine subit des phosphorylations par la glucokinase et entre alors en compétition avec le glucose au niveau du site actif de cette enzyme. De plus, la glucosamine-6-phosphate, qui est le produit de la phosphorylation de la glucosamine, apparaît comme étant un inhibiteur allostérique de la glucokinase. Cet effet sert à limiter le flux de glucosamine dans la voie des hexosamines.

Ainsi, ces mécanismes d'inhibition sont susceptibles de modifier la transformation du glucose par la glucokinase, ce qui entraîne une augmentation de la glycémie et peut être à l'origine d'un diabète par insulino-résistance (33).

Cet effet hyperglycémiant ne s'est jamais retrouvé lors d'une administration orale chez l'homme ou chez l'animal. Ceci s'explique certainement par le fait que la biodisponibilité orale de la glucosamine est bien moins importante que lors d'une administration parentérale.
L'utilisation de la glucosamine chez des patients atteints de diabète sucré doit cependant être étroitement surveillée.

3.1.1.1.7 Les études

3.1.1.1.7.1 L'étude GUIDE

Une étude européenne, la Glucosamine Unum In Die Efficacy (GUIDE) (36) a contribué à nourrir le débat portant sur l'intérêt de la glucosamine dans la prise en charge de la gonarthrose chez l'homme.
Dans GUIDE, 318 sujets souffrant de cette affection (indice de masse corporelle moyen de 27,7 kg/m2) ont été répartis en trois groupes recevant respectivement un placebo, une dose de paracétamol de 3 gr/jour ou une prise unique de 1500 mg/jour de sulfate de glucosamine (préparation microcristalline enregistrée comme médicament).
A l'issue du traitement, les patients traités par sulfate de glucosamine présentaient une amélioration statistiquement significative ($p=0.03$) de l'indice de Lequesne (indice alogofonctionnel) alors que les patients qui avaient reçu du paracétamol ne présentaient pas de différence statistiquement significative ($p=0.18$) par rapport au placebo.

Des analyses secondaires de cette étude portaient sur le pourcentage de patients considérés comme répondeurs, toutes ces analyses secondaires ont confirmé les résultats de l'analyse princeps, à savoir, un effet statistiquement significatif du sulfate de glucosamine, par rapport au placebo et un taux de répondeurs numériquement accru dans le groupe traité par sulfate de glucosamine, par rapport au groupe ayant reçu du paracétamol.

Ces études concluaient donc, de manière non équivoque, à un effet bénéfique de la prise unique de 1500 mg/jour d'une formulation microcristalline de sulfate de glucosamine sur les symptômes (douleur et fonction) de la gonarthrose.

3.1.1.1.7.2 Les études basées sur la mesure de l'interligne

D'autres études ont également été effectuées chez l'homme sur la structo-modulation dans la gonarthrose, elles utilisent la mesure de l'interligne articulaire.
La mesure de la vitesse du pincement de l'interligne articulaire sur des radiographies successives en charge est actuellement la méthode de référence pour le suivi structural de la gonarthrose et de la coxarthrose (36, 39). La lente évolutivité de l'arthrose (pincement annuel de 0,2 à 0,4 mm pour la coxarthrose et de 0,06 à 0,14 mm pour la gonarthrose) (37, 40), la nécessité de reproductibilité et de sensibilité au changement de la mesure de l'interligne (39, 41) posent un double problème : celui de la technique de réalisation du cliché radiographique d'une part et celui de la mesure de l'interligne articulaire d'autre part.
La mesure de l'interligne peut se faire manuellement (le plus souvent à l'aide d'une loupe grossissante graduée au 1/10 mm, après repérage du site le plus pincé) (42) ou après digitalisation des films : la mesure est alors faite par ordinateur (43). La reproductibilité et la sensibilité au changement de la mesure de l'interligne à la hanche ou au genou avec ces deux méthodes sont bonnes (40, 44).

La première étude randomisée et contrôlée contre placebo, a inclu 106 patients dans chaque groupe (45). La glucosamine a été administrée à la dose de 1,5 g/j. L'évaluation du pincement de l'interligne à 3 ans a été faite à la fois par analyse digitalisée (hauteur moyenne de l'interligne) et manuellement (hauteur de l'interligne au point le plus pincé) sur des clichés en extension des 2 genoux. La perte de hauteur moyenne de l'interligne est de 0,31 mm (IC95% = –0,48 ; –0,13) à 3 ans dans le groupe placebo et 0,06 mm (IC95 % = –0,22 ; +0,09) dans le groupe glucosamine (p = 0,043 en ITT).

La deuxième étude (45) a inclu 202 patients randomisés en un groupe placebo et un groupe traité par glucosamine sulfate 1,5 g/j pendant 3 ans. La chondrométrie a été faite manuellement au site le plus pincé sur un cliché conventionnel en extension complète. Après 3 ans d'évolution, le groupe traité a un interligne plus épais qu'à l'inclusion : +0,04 mm (IC95 % = –0,06 ; +0,14), alors que le groupe placebo présente une diminution de l'interligne articulaire de 0,19 mm (IC95 % = –0,29 ; –0,09) (p = 0,001 en ITT). Le nombre de sorties d'étude dans chaque groupe est important, proche de 40 %.

Les résultats de ces 2 études concluent à un effet structuro-modulateur de la glucosamine sulfate, ils sont cependant difficilement interprétables compte tenu des limites discutées de la technique radiographique utilisée (cliché conventionnel en charge).
Peu d'études sérieuses ont été réalisées chez le cheval.

3.1.1.1.7.3 Le mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la glucosamine dans l'arthrose a été discuté durant de nombreuses années. Initialement, l'hypothèse était que ce composé était incorporé, préférentiellement, par les chondrocytes, en tant que composant des chaînes de glycosaminoglycanes dans le cartilage intact, stimulant de la sorte la synthèse de protéoglycannes physiologiques.
Néanmoins, un certain nombre d'études récentes ont suggéré que les concentrations de glucosamine nécessaires pour stimuler la synthèse de glycosaminoglycanes étaient probablement nettement plus élevées que celle pouvant raisonnablement être obtenue, après administration orale in vivo de sulfate de glucosamine (57)
Les effets de la glucosamine exogène sur la biologie des chondrocytes articulaires ont été déterminés par l'examen de modèles de transcription dans des conditions normales de culture et à la suite d'études avec l'IL-1β.
Des chondrocytes isolés du cartilage de rats ont été cultivés dans plusieurs flacons, soit seules, soit en présence de 20 mM de glucosamine. Six heures plus tard, la moitié des cultures de chaque groupe ont été mis en contact avec 10 ng/mL d'IL-1β. Quatorze heures après le début de l'étude, l'ARN a été extrait de chaque culture et utilisé pour sonder des micro-réseaux de puces correspondant à la totalité du génome du rat.
La glucosamine seul n'avait aucun effet observable sur la stimulation de la transcription des gènes de la matrice du cartilage primaires, tels que les agrécanes, le collagène de type II, ou des gènes impliqués dans la synthèse des glycosaminoglycanes, mais la glucosamine s'est révélée être un puissant inhibiteur à large spectre de l'IL-1β.

Sur les 2813 gènes dont la transcription a été modifiée par l'IL-1β stimulation ($P < 0,0001$), la glucosamine bloque de manière significative la réponse de 2055 gènes (~ 73%).

La glucosamine protège pleinement les chondrocytes de l'induction par l'IL-1 responsable de l'expression:

- des cytokines inflammatoires
- des chimiokines
- des facteurs de croissance
- des protéines impliquées dans la synthèse de prostaglandine E2
- de la synthèse de l'oxyde nitrique (figure ci-dessous)

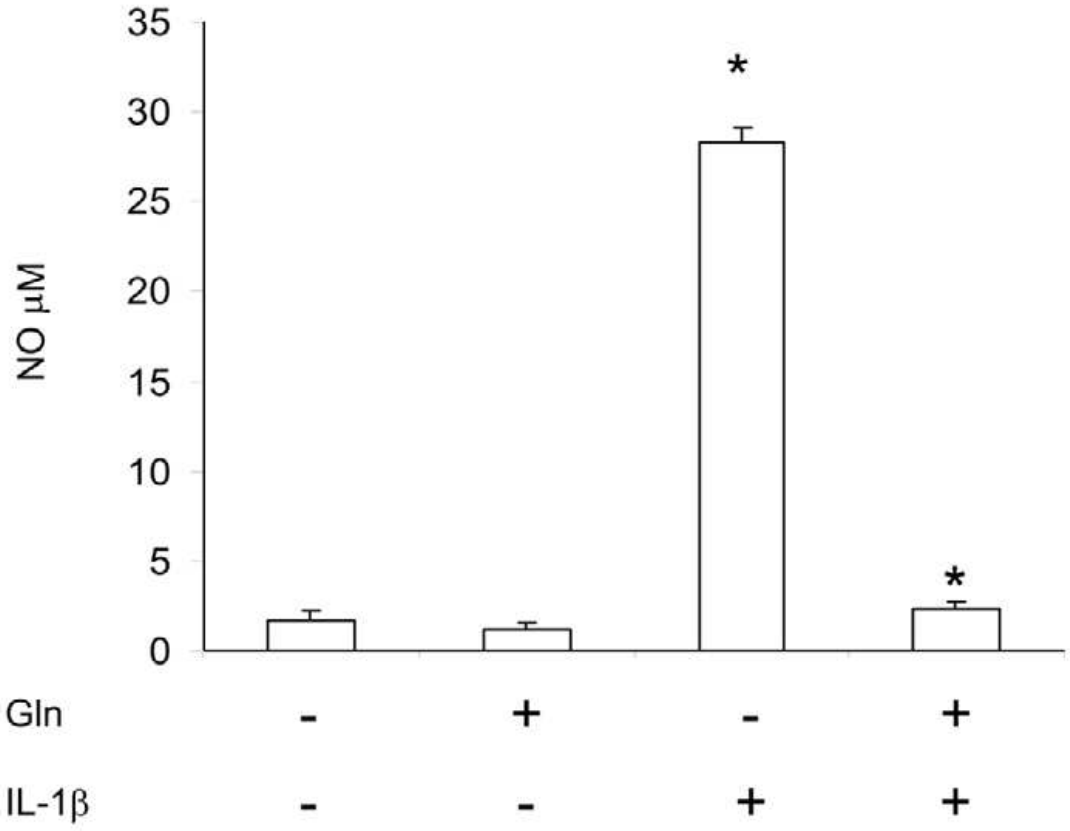


Figure 10 : La production de monoxyde d'azote dans la culture de chondrocytes suivant la présence (+) ou l'absence (-) de glucosamine et d'IL-1β.

Les chondrocytes articulaires de rats ont été ensemencés dans 20 flacons, qui ont été divisés en quatre groupes. La glucosamine a été ajoutée à une concentration finale de 20 mM à deux de ces groupes. Six heures plus tard, 10 ng/mL IL-1β a été ajouté à un groupe recevant la glucosamine et à un groupe non traité précédemment. La production de monoxyde d'azote a

été évaluée par la mesure des nitrites dans les flacons issus des quatre groupes respectifs: témoin non traité, la glucosamine (GL) seul, IL-1β seul, avec la glucosamine et IL-1β.
Les résultats sont exprimés en μM de nitrite, chaque barre représente la moyenne des cinq essais. Les barres d'erreur représentent un écart-type. (* P <0,05 versus contrôle du glucose)

La glucosamine a également bloqué l'induction de l'IL-1 qui régule l'expression des métalloprotéinases de la matrice telles que la MMP-3, MMP-9, MMP-10, MMP-12, et ADAMTS-1.
Les concentrations d'IL-1 et de glucosamine utilisées dans ces essais ont été supra physiologiques et ne sont pas représentatives de la consommation orale de glucosamine utilisée lors de pathologie arthrosique. Les études suggèrent, cependant, que le bénéfice potentiel de la glucosamine dans l'arthrose n'est pas lié à la biosynthèse de la matrice du cartilage, mais il est plus probablement lié à sa capacité à inhiber les effets délétères de l'IL-1β qui joue sur la transcription des médiateurs de l'inflammation.

Ces résultats suggèrent que la glucosamine, si elle est administrée de manière efficace, a en effet des propriétés anti-arthritiques, mais surtout comme un agent anti-inflammatoire, vers une action anticatabolique. Il semble acquis que le glucosamine puisse inhiber l'expression, IL-1- dépendante, d'un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires ou de molécules connues pour leur action catabolique au niveau du cartilage (Cox-2, iNOS, MMP-3, TNFα, IL-6 et IL-1 lui-même). Cette action se ferait, en particulier, par la réduction de l'activation et de la translocation nucléaire du facteur de transcription NF-kB (58, 59).

De manière intéressante, chez l'homme, cet effet a été démontré, in vitro, pour des concentrations de glucosamine de l'ordre de 10μM, correspondant aux concentrations plasmatiques et synoviales observées chez des patients arthrosiques traités par une posologie unique quotidienne de 1500 mg de sulfate de glucosamine (59, 60) alors que des concentrations plus basses de glucosamine, telles que celles retrouvées lors de l'administration de 500 mg, 3 fois par jour, étaient inactives (59).

3.1.1.2 La chondroïtine

3.1.1.2.1 La structure chimique

Cette molécule assez rare (on l'a trouvée et isolée dans la cornée de boeuf) ne diffère de l'acide hyaluronique que par la présence de galactosamine au lieu de glucosamine.
La chondroïtine-4-sulfate est beaucoup plus abondant. Il joue avec le chondroïtine-6-sulfate un rôle très important dans la constitution des cartilages et des os en voie de croissance.
On trouve et on extrait les sulfates de chondroïtine dans les huîtres, les moules, le cartilage de requin, la trachée de veau.

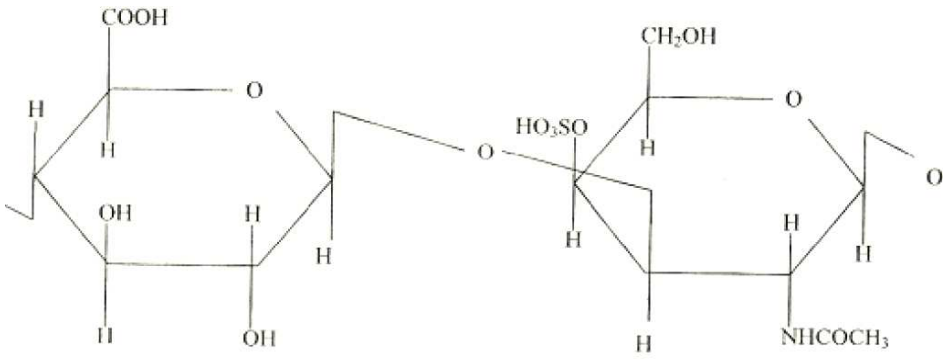


Figure 11 : Structure de la chondroïtine-4-sulfate (31).

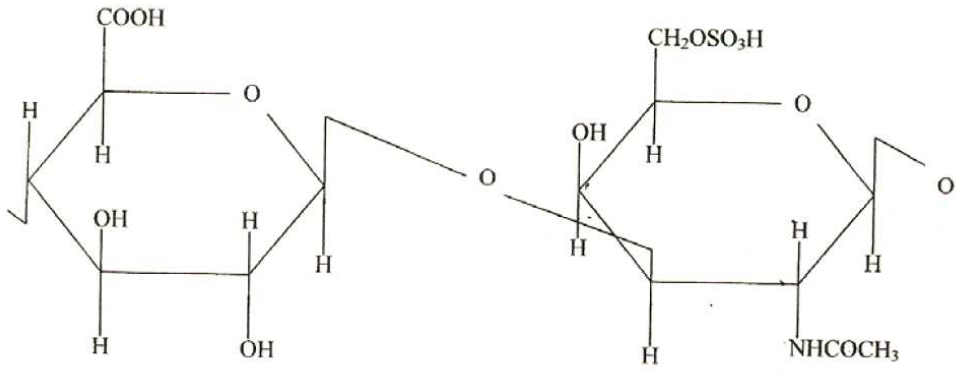


Figure 12 : Structure de la chondroïtine-6-sulfate (31)

3.1.1.2.2 L'origine de la chondroïtine

Les suppléments du commerce sont généralement composés d'un extrait de trachée provenant des bovins, porcins et/ou aviens d'élevage. Ce conduit des voies respiratoires supérieures est principalement constitué d'un tissu cartilagineux riche en chondroïtine.

3.1.1.2.3 Le rôle physiologique de la chondroïtine

La chondroïtine est un constituant essentiel du cartilage et elle est naturellement produite par l'organisme. Elle est aussi présente dans les os, la peau, la cornée et la membrane des artères. Elle contribue à la formation et à l'entretien du tissu cartilagineux. Le rôle de ce tissu est d'assurer la rétention de l'eau dans le cartilage et son élasticité, car les glycosaminoglycanes (GAGs) ont une capacité forte de rétention d'eau. Les chaînes sulfatées de chondroïtine possédant des charges anioniques, se repoussent entre elles. Elles constituent une sorte de réseau dans lequel se retrouvent piégees les molécules d'eau donnant la consistance visqueuse, semi-rigide à la matrice extracellulaire permettant ainsi les mouvements sans frottement des os.

3.1.1.2.4 Les formes disponibles

La chondroïtine est présente sous forme de sels de chondroïtine. La chondroïtine est proposée sous formes liquides, gélules, granulées, soit pur soit en association avec d'autres substances telles que la glucosamine ou l'harpagophytum.

3.1.1.2.5 L'étude pharmacocinétique (absorption, disponibilité)

3.1.1.2.5.1 L'absorption de la chondroïtine

L'absorption de la chondroïtine sulfate fut très discutée du fait que c'est une molécule d'un poids moléculaire important. Le passage de la barrière intestinale était alors supposé nul ou quasi nul. Les études ont prouvé le contraire, la chondroïtine est absorbée malgré sa masse. La constatation est identique chez l'homme comme chez le cheval.

Une étude pharmacocinétique de l'absorption orale de chondroïtine sulfate chez le cheval a été menée. Cette étude a montré que la chondroïtine sulfate de faible poids moléculaire (à 8 kDa et à 19,6 kDa) étaient absorbées. La biodisponibilité après administration orale a été évaluée à 22% pour la chondroïtine à 16,9 kDa et à 32% pour la chondroïtine à 8 kDa (32). Ces résultats montrent que la taille de la molécule, soit son poids moléculaire conditionne le passage de la barrière intestinale et donc son absorption intestinale.

La chondroïtine sulfate est administrée chez l'homme par voie orale. Etant donné que les macromolécules ne sont normalement pas absorbées dans le système gastro-intestinal, une étude a été réalisée par spectrophotométrie.

Initialement, à l'aide d'un dosage spectrophotométrique, la stabilité de la chondroïtine sulfate a été testée en présence de tissus et de contenu stomacal, puis de l'intestin grêle, du caecum et enfin du colon. Il n'y a pas eu de dégradation par le contenu de l'estomac ou l'intestin grêle ou par les tissus. La dégradation n'a eu lieu que dans le contenu du côlon et en particulier le caecum.

L'utilisation de chondroïtine sulfate marquée au carbone 14 radioactif, a montré que le contenu du caecum a dégradé la chondroïtine. Le carbone 14 radiomarqué a également été utilisé pour étudier le transport de la chondroïtine sulfate dans les différentes régions du tractus gastro-intestinal in vitro. La chondroïtine sulfate a été transporté dans l'ensemble de l'intestin grêle en faibles quantités mais intacte, probablement par le mécanisme d'endocytose. Dans le caecum et le colon, des intensités plus élevées de radioactivité ont été constatées, mais la plupart de la radioactivité a été sous la forme de produits de dégradation.

Cette étude montre que de petites quantités de chondroïtine ont traversé la partie supérieure de l'intestin intacte, mais dans la partie distale du tube digestif, la molécule est effectivement dégradée, vraisemblablement par les enzymes de la flore intestinale.

Cette absorption est cependant limitée, on estime que 13% de la chondroïtine administrée oralement est absorbée (33).

3.1.1.2.5.2 La distribution de la chondroïtine

Chez l'animal, la concentration de la chondroïtine sulfate marquée permet d'estimer l'absorption à 66 % avec présence de produit marqué dans le liquide synovial et le cartilage.

La structure chimique du sulfate de chondroïtine contenue dans les compléments comme le Chondrosulf® est similaire à celle du sulfate de chondroïtine endogène produite naturellement par le tissu conjonctif humain.

3.1.1.2.5.3 La toxicité de la chondroïtine sulfate

3.1.1.2.5.3.1 La toxicité aigue

Dans des études de toxicité, la chondroïtine sulfate a montré une faible toxicité aiguë, DL50 (dose létale 50) est supérieur à 2000 mg/kg par voie orale et supérieur à 160 mg/kg par voie intraveineuse chez le rat et le chien.

3.1.1.2.5.3.2 La toxicité chronique

Les études de toxicité chronique (après administration orale pendant 26 semaines à des rats et à des chiens) n'ont révélé aucune modification systémique ou histopathologique.

3.1.1.2.5.3.3 Les effets sur la fertilité, la grossesse, et l'activité mutagène

D'autres études ont démontré que le sulfate de chondroïtine n'a pas d'effets sur la fertilité, la reproduction ou la grossesse (étude par voie orale chez le rat et en intramusculaire chez le lapin) et ne présente pas de toxicité périnatale ou post-natale.

Une activité mutagène sur des systèmes procaryotes ou eucaryotes a pu être exclue (test Ames, mutation géniques dans Saccharomyces cerevisiae et Schizosaccharomyces pombe).

3.1.1.2.6 Les effets secondaires de la chondroïtine

La chondroïtine sulfate montre dans toutes les études une excellente tolérance. Les seuls effets indésirables constatés sont quelques troubles gastro-intestinaux.

3.1.1.2.7 Les études réalisées

3.1.1.2.7.1 L'étude STOPP réalisée chez l'homme

L'étude STOPP (STudy on Osteoarthritis Progression Prevention) a été financée par Genévrier et son partenaire suisse IBSA, qui fabrique aussi le produit CHONDROSULF®.
Le Professeur André Kahan, chef du service de rhumatologie A de l'hôpital Cochin (Paris, AP-HP), et de ses collègues montre l'efficacité de la chondroïtine d'un point de vue structural, en prévention des dommages articulaires.

L'étude STOPP randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée chez 622 patients atteints d'arthrose en provenance de France (200 patients), de Belgique, de Suisse, d'Autriche et des Etats-Unis. Une radiographie du genou a été réalisée au moment de l'inclusion et après 12, 18 et 24 mois. Ceci a permis d'évaluer la progression du pincement de l'interligne articulaire; les symptômes arthrosiques et les douleurs ont également été évalués.

Selon les auteurs de l'étude, les résultats ont montré que «l'administration à long terme de chondroïtine sulfate sur deux ans peut prévenir la dégradation de la structure articulaire chez les patients atteints de gonarthrose». La réduction de l'épaisseur de l'interligne articulaire était significativement plus diminuée dans le groupe chondroïtine sulfate (-0,07 mm) que chez ceux sous placebo (-0,31 mm), et ils étaient également moins nombreux à présenter une forte progression de l'arthrose (perte supérieure à 0,25 mm), soit 28% contre 41%.

Les douleurs aussi étaient plus faibles chez les patients sous chondroïtine sulfate que chez ceux sous placebo. L'étude a mis en évidence une amélioration plus rapide des douleurs au cours de la première année de traitement dans le groupe chondroïtine sulfate que dans le groupe placebo. Cette observation est peut-être due au fait que tous les patients présentaient des symptômes douloureux, ce qui a rendu l'effet de la chondroïtine sulfate plus perceptible au début. Les douleurs ayant également diminué chez les patients sous placebo au cours de la première année, il est aussi envisageable que l'évolution naturelle de l'affection soit responsable (de la différence plus prononcée au début). A six mois, les patients étaient respectivement 41% et 32% à obtenir une réduction d'au moins 60% de leur douleur, évaluée selon l'échelle visuelle analogique (EVA).

Les auteurs ont fait remarquer que le CS testé dans cette étude est utilisé comme médicament sur prescription et que les résultats ne peuvent pas être généralisés à d'autres produits ou composés de sulfate de chondroïtine tels que ceux en vente sous forme de compléments alimentaires.
Après deux ans de traitement, l'analyse montre une moindre perte de l'interligne articulaire minimal chez les patients sous Chondrosulf®. Selon les auteurs, la diminution de la réduction de l'épaisseur de l'interligne articulaire constatée dans la présente étude, comme dans un autre essai récent ayant inclu 300 patients, suggère une évolution plus favorable pour les patients arthrosiques.

La chondroïtine semblait avoir un effet sur la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) cumulée sur deux ans, mais sans atteindre la significativité statistique (moyenne de 189 grammes équivalent ibuprofène, contre 226 grammes sous placebo). Aucune différence n'a été notée sur la prise de paracétamol (165 vs 169 g).

Publiée en octobre 2008, l'étude américaine GAIT avait suggéré des résultats négatifs d'un point de vue structural de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate, cette dernière étant fabriquée par un autre laboratoire, Bioiberica, que ceux impliqués dans la nouvelle étude (cf dépêche APM RLLIU001).
Les chercheurs y regrettaient par ailleurs la taille insuffisante de leur essai, à savoir 357 patients finalement analysés, dont 71 ne prenant que la seule chondroïtine et 59 recevant un mélange chondroïtine/glucosamine (34).

3.1.1.2.7.2 Les études réalisées chez les chevaux

Un essai clinique, comprenant 13 chevaux atteints d'arthrite a permis l'étude de l'efficacité de la chondroïtine sulfate. Les chevaux ont reçu oralement 12 g/jour de chondroïtine pendant 90 jours.
Le traitement semble avoir significativement amélioré les paramètres biomécaniques des chevaux: diminution significative de la boiterie au repos et après l'effort ainsi que la douleur locale.

Dans une autre étude menée sur 15 juments adultes atteintes d'arthrite du carpe gauche induite par injection intra-articulaire d'adjuvant complet de Freund, un traitement oral de 30 jours avec 10 ml/j d'une solution de chondroïtine sulfate (à 250mg/ml) a permis d'obtenir les résultats suivants (35) :

- une diminution significative de la circonférence articulaire par rapport au contrôle dès le deuxième jour de traitement. Ce résultat peut être mis en corrélation avec un effet anti-inflammatoire de la chondroïtine sulfate.
- une amélioration de la capacité de flexion par rapport au contrôle et ceci dès le deuxième jour.
- une amélioration tardive (au 23ème jour seulement) mais significative de la boiterie.
- une diminution significative du taux de protéines inflammatoires dans le liquide synovial.
- une diminution significative de la réaction de l'os sous-chondral observée radiologiquement. Ceci indique un effet chondroprotecteur de la molécule.

Bien que ces études cliniques menées chez le cheval apparaissent encourageantes, le faible nombre de cas étudiés rend les résultats difficilement interprétables. D'autre part, la plus grosse étude a été réalisée sur un modèle d'arthrite expérimental dont la symptomatologie et l'évolution diffèrent de l'ostéoarthrose.

3.1.1.2.8 Le mécanisme d'action de la chondroïtine

3.1.1.2.8.1 L'effet anti-catabolique

3.1.1.2.8.1.1 L'action sur les différents acteurs de l'inflammation

Le sulfate de chondroïtine ACS4-ACS6 est un inhibiteur dose dépendant de l'effet sur le catabolisme des protéoglycannes et du collagène. Il prévient la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation.

Dans un cartilage arthrosique la production NO est augmentée, ce qui provoque l'apoptose des chondrocytes. Un traitement préventif de 100 µg/ml de chondroïtine a permis de réduire in vitro la libération de NO et le nombre de cellules en apoptose (36, 37).

La chondroïtine sulfate montre in vitro des effets inhibiteurs de la production de plusieurs cytokines comme l'Il-1β, l'Il-1α, le TNFα et l'Il-6 (36, 38).

Les chondrocytes d'un cartilage présentant une ostéoarthrose ont la capacité de produire plus de macromolécules qui constituent la matrice extracellulaire. Inversement, ces mêmes chondrocytes ont une plus grande capacité catabolique. Le renforcement de l'activité catabolique de l'IL-1 et la baisse concomitante de ses récepteurs antagonistes conduisent à la réduction de la production de macromolécules dans la matrice extracellulaire par les chondrocytes du cartilage arthrosique. Il a été démontré que les chondroïtine 4 et 6 sulfate sont capables de neutraliser le renforcement de la capacité catabolique des chondrocytes dans l'ostéoarthrose.

Une étude menée sur des chondrocytes humains (39), a montré que la chondroïtine sulfate provoque une baisse de la production de prostaglandines inflammatoires (PGE2) dans le milieu de culture dès la dose de 500 µg/ml. La chondroïtine sulfate est également capable d'inhiber les effets activateurs de l'Il-1β sur la production de PGE2.

L'existence d'un effet cyto-protecteur des chondrocytes et un potentiel effet chondroprotecteur ont également été démontrés.

3.1.1.2.8.1.2 L'action de la chondroïtine sur les enzymes responsables de la dégradation cartilagineuse

3.1.1.2.8.1.2.1 L'effet de la chondroïtine sur le TIMPS

Les métalloprotéinases de la matrice (MMP) jouent un rôle important dans la dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire. Lorsqu'une ostéoarthrose se développe, un déséquilibre s'installe entre les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs spécifiques, les TIMPS (Tissue Inhibitors of Metalloprotéinases). Le déséquilibre est favorable pour les MMP, donc envers une dégradation cartilagineuse.
Une étude belge a été menée dans le but de confirmer l'influence de la chondroïtine sulfate per os sur l'équilibre enzymatique. Cette étude a rassemblé seize poneys divisés en deux groupes. Le premier groupe se voit administrer quotidiennement de la chondroïtine et le

second un placebo pendant une durée de six semaines, à la fin de laquelle les poneys sont euthanasiés. Des prélèvements de liquide synovial ont été réalisés anté- et post-mortel dans plusieurs articulations. Le liquide a permis la mesure, par zymographie de l'activité des MMP 2 et 9, par zymographie inversée l'activité des TIMPs, par test ELISA des isoprostanes, marqueurs du stress oxydant.
Les résultats de cette étude ont mis en évidence qu'une administration quotidienne d'un complément alimentaire à base de chondroïtine sur des équidés sains, influe sur l'equilibre enzymatique. En effet, après traitement l'activité des MMP 2 est augmentée, tandis que celle des MMP 9 est diminuée. (88, 89)

3.1.1.2.8.1.2.2 L'effet de la chondroïtine sulfate sur l'élastase, une enzyme responsable de la destruction cartilagineuse

L'élastase contenue dans les granulations azurophiles des leucocytes neutrophiles est une protéinase qui, libérée dans une articulation, a un pouvoir de dégradation des tissus connectifs (arthrite rhumatoïde). C'est une enzyme capable de dégrader les quatre composants de la matrice extracellulaire: collagène, élastine, protéoglycannes et glycoprotéine structurale.
Des études in vitro sur le catabolisme du cartilage ont montré que l'élastase dégrade dans une première phase les protéoglycannes et dans une seconde phase le collagène.
L'élastase des leucocytes peut dégrader les 4 sous-classes des IgG et IgM et joue un rôle dans l'immunopathologie des maladies inflammatoires.
L'élastase est un enzyme qui dégrade les protéines à serine. Son action est neutralisée par l'alpha1-antitrypsine, une anti-protéase du groupe des serpines.
Les granulations des polymorphonucléaires neutrophiles contiennent une large quantité d'élastase. Cet enzyme peut dégrader presque tous les composants de la matrice extracellulaire et même attaquer les cellules intactes. Les élastases neutrophiles actives peuvent être détectées dans les liquides de la couche superficielle inflammatoire des arthrites rhumatoïdes. De plus, il a été montré que les enzymes sont capables de pénétrer dans le cartilage et ainsi de les dégrader.

La LEI (leucocyte elastase inhibitors) est une protéine appartenant à la famille des serpines, qui regroupe des inhibiteurs de protéases d'un type particulier impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques, notamment de dégradation.

Les résultats expérimentaux permettent de supposer que l'affinité des différents motifs des chondroïtine sulfates dépend de l'enchaînement de ces blocs, du nombre de molécules de chondroïtine sulfates et de la conformation de la molécule. Il en résulte des niveaux d'activité clairement différents.

Dans la littérature, on a décrit comment vérifier l'activité inhibitrice des acides chondroïtine sulfuriques des sélaciens (requin) sur l'élastase, en utilisant comme substrat le N –tert-butyloxycarbonyl p-nitrophényle. L'élastase hydrolyse le N -tert-butyloxycarbonyl p-nitrophényle mais en présence des acides chondroïtine sulfuriques des sélaciens, le N -tert-butyloxycarbonyl p-nitrophényle reste intact.
Cette inhibition se fait par des forces électrostatiques. En effet, les élastases de nature cationique s'attachent aux glycosaminoglycanes qui sont anioniques. Cependant les complexes élastase-chondroïtine ne précipitent pas et sont dissociables réversiblement par une haute concentration de sels. Le pourcentage d'inhibition de l'activité des élastases des leucocytes augmente en fonction de la densité de charge des chondroïtine sulfates.

En particulier, l'inhibition de l'activité enzymatique diminue avec le pourcentage de disaccharides non sulfatés et augmente avec la proportion de disaccharides-2, 6-sulfatés. Pour une même densité de charge, le pourcentage d'inhibition de l'activité des élastases des leucocytes humains augmente avec des acides chondroïtine sulfuriques de forte masse.
Les résultats expérimentaux permettent de supposer que l'affinité des différents motifs des chondroïtine sulfates dépend de l'enchaînement de ces blocs, du nombre de molécules de chondroïtine sulfates et de la conformation de la molécule. Il en résulte des niveaux d'activité clairement différents.(90)

3.1.1.2.8.2 Effet de la chondroïtine sulfate sur la stimulation de la synthèse des protéoglycannes par les chondrocytes

Une étude a été réalisée pour évaluer la synthèse de protéoglycannes sous l'effet de la chondroïtine sulfate. Elle a consisté à mesurer les protéoglycannes néosynthétisés sous l'effet du Chondrosulf® 400 (médicament contenant de la chondroïtine sulfate) utilisé à différentes doses, dans des cultures de haute densité de chondrocytes articulaires de lapin. L'étude fut réalisée durant 9 à 12 jours. Il en résulte que la chondroïtine 4 et 6 sulfate induit une

augmentation de la synthèse des protéoglycannes par les chondrocytes, notamment ceux de haut poids moléculaire.
Ces protéoglycannes néosynthétisés s'accumulent autour des cellules et pourront ainsi protéger le chondrocyte à l'égard des facteurs lésionnels présents dans le cartilage pathologique. Elle n'induit pas de modifications de la différenciation de ces chondrocytes (40).

3.1.1.2.8.3 Effet de la chondroïtine sulfate sur la production d'acide hyaluronique

La chondroïtine sulfate a une action positive sur la production de l'acide hyaluronique par les synoviocytes du cartilage arthrosique.
La production d'acide hyaluronique a été étudiée sur un cartilage arthrosique humain après addition de chondroïtine sulfate dans un milieu avec présence ou absence d'interleukine-1. Les différences quantitatives d'acide hyaluronique ont été déterminées par dosages enzymatiques et l'ARN messager de l'acide hyaluronique synthétase par PCR (polymerase chain reaction). L'effet de la chondroïtine sulfate et de l'interleukine-1 sur les voies de signalisation a été évalué par Western blot et des inhibiteurs spécifiques ont été utilisés pour déterminer leurs effets à la fois sur la production et l'expression de l'acide hyaluronique.
Il en résulte que la chondroïtine sulfate stimule la synthèse de l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire par les synoviocytes du cartilage arthrosique. La synthèse est modifiée par l'action de régulation positive de la chondroïtine sulfate sur l'acide hyaluronique synthétase 1 et 2. La chondroïtine sulfate réduit la transcription par l'interleukine-1 de l'acide hyaluronique synthétase 3 et augmente donc la production d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire. Les effets sont bénéfiques pour le maintien de la viscosité synoviale et pour les propriétés anti-inflammatoires dans l'articulation. (88)

3.1.1.3 L'étude sur l'association synergique glucosamine/chondroïne

3.1.1.3.1 L'étude GAIT

L'étude GAIT a randomisé, en 5 groupes thérapeutiques, une population de 1583 patients (indice de masse corporelle, 31,7 kg/m2) souffrant de gonarthrose. Les différents groupes thérapeutiques se voyaient attribuer, respectivement :

- un placebo
- de l'hydrochloride de glucosamine à raison de 500 mg, 3 fois par jour
- du sulfate de chondroïtine à raison de 400mg 3 fois par jour
- une association de l'hydrochloride de glucosamine et du sulfate de chondroïtine aux doses susmentionnées, 3 fois par jour
- du célécoxib (Celebrex®) à raison de 200 mg en une prise quotidienne.

Les résultats présentés étaient basés sur le pourcentage de répondeurs au traitement (20% d'amélioration du critère «douleur»).

Dans l'ensemble de la population analysée (n=1538), le groupe placebo se caractérisait par un taux particulièrement élevé de répondeurs (60,1%). Seul le groupe ayant reçu du célécoxib présentait une réponse statistiquement supérieure (70,1% - p=0.008) au groupe ayant reçu un placebo. Aucun effet de l'hydrochloride de glucosamine ou du sulfate de chondroïtine pris isolément n'était observé. La combinaison des deux molécules montrait une augmentation numérique du taux de répondeurs, qui toutefois, n'atteignait pas le seuil de signification statistique (66,6% - p=0.09).

Le plan initial d'analyse de l'étude GAIT prévoyait, néanmoins, une stratification des résultats en fonction du niveau de douleur à l'inclusion. En effet, une grande majorité des patients retenus pour cet essai (n=1190) avaient, à l'inclusion, une symptomatologie quasi inexistante (douleur sur l'échelle WOMAC entre 125 et 300 mm). Dans ce sous-groupe, le taux de répondeurs pour le placebo atteignait 61,7% et, comme dans la population générale, le célécoxib seul permettait d'améliorer ce chiffre (70,3% - p=0.04). Par contre, dans la population présentant une douleur modérée (douleur sur l'échelle WOMAC entre 301 et 400mm) (n=348) le taux de réponse dans le groupe placebo était légèrement inférieur (54,3%) et l'association de glucosamine et de chondroïtine améliorait significativement cette valeur (79,2% de répondeurs – p=0.002) alors que l'administration de célécoxib ne permettait pas d'obtenir une différence statistiquement significative par rapport au placebo (69,4% de répondeurs – p=0.06).

L'interprétation globale de cette étude est donc un petit peu plus difficile que celle de l'étude GUIDE.

Un éditorial, accompagnant la publication des résultats de l'étude GAIT dans le New England Journal of Medicine, attirait l'attention sur un certain nombre de difficultés d'interprétation de cette étude, dont, non exhaustivement, l'interaction entre la sévérité de la douleur à l'inclusion

et l'effet du traitement, dans le groupe combinant la glucosamine et la chondroïtine, l'absence d'effet significatif du célécoxib, utilisé au titre de contrôle positif, dans le groupe de patients présentant une douleur modérée à sévère à l'inclusion, les taux de réponse extrêmement élevés dans le groupe placebo, le fait que les analyses statistiques ne portaient que sur la différence entre les résultats au début et à la fin de l'étude alors que les valeurs avaient été colligées, mais non analysées, après 4, 8 et 16 semaines d'essai et l'absence de méthodes sophistiquées pour prendre en considération les patients perdus de vue au cours de l'essai (37). Il est possible, néanmoins, de retirer quelques lignes directrices. Le sulfate de chondroïtine seul ou l'hydrochloride de glucosamine seul, aux posologies administrées, apportent peu de bénéfice symptomatique, quel que soit le groupe considéré. La combinaison de sulfate de chondroïtine et d'hydrochloride de glucosamine permet, quant à elle, d'améliorer de manière statistiquement significative et, numériquement de manière plus importante que le célécoxib, la symptomatologie des patients présentant, à l'inclusion, une douleur cliniquement relevante.

Tant GUIDE que GAIT ont conclu à l'absence d'effets secondaires, pour la chondroïtine, pour la glucosamine ou pour la combinaison des deux molécules.

Chez l'homme, bien que les recommandations thérapeutiques de la Ligue Européenne de Lutte contre le Rhumatisme (EULAR) accordent à l'utilisation symptomatique de la glucosamine dans l'arthrose le plus haut niveau d'évidence (38), les cliniciens se posent toujours, en pratique quotidienne, un certain nombre de questions quant à la position à adopter face à cette modalité thérapeutique.

Les études GUIDE et GAIT constituent, indubitablement, par leur méthodologie et les résultats qu'elles décrivent, des pistes de réflexion intéressantes. Toutes deux concluent à l'existence d'un effet positif symptomatique de la glucosamine. Cet effet est observé dans l'ensemble de la population pour le sulfate de glucosamine dans l'étude GUIDE. Dans l'étude GAIT il apparaît, après une analyse, prévue a priori, pour la combinaison d'hydrochloride de glucosamine et de sulfate de chondroïtine, chez des patients présentant une symptomatologie douloureuse au début de l'étude. Ces résultats méritent néanmoins une certaine analyse en profondeur.

Tout d'abord, l'origine de ces études peut donner lieu à débat. L'étude GAIT a été commanditée par l'Institut National de la Santé (NIH) nord-américain et l'intervention des

producteurs de glucosamine ou de chondroïtine s'est limitée à la fourniture du produit investigué.
En l'absence de telles structures, au niveau européen, l'étude GUIDE a, quant à elle, été parrainée par le laboratoire Rottapharm, titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la formulation microcristalline de sulfate de glucosamine (Dona®) (ce médicament est commercialisé en Allemagne, Italie, Grèce, Espagne et Portugal).
Il faut toutefois noter, dans le cas présent, que l'étude européenne a été réalisée par un centre de recherche universitaire, de grande renommée, et que la méthodologie utilisée (double-aveugle, placebo, analyse en intention de traitement, …) ainsi que l'implication des chercheurs à tous les stades d'élaboration et d'analyse du protocole rend cette étude fiable.

S'il n'apparaît pas nécessaire d'épiloguer sur l'absence de résultats observés dans l'étude GAIT, pour le groupe recevant du sulfate de chondroïtine seul, il est intéressant de constater que les préparations de glucosamine, administrées aux patients de GUIDE et de GAIT sont différentes. Dans GAIT, de l'hydrochloride de glucosamine a été administré, à raison de 3 prises de 500 mg/jour alors que dans GUIDE, la posologie de sulfate de glucosamine était de 1500 mg/jour, en une prise unique.

La formulation européenne correspond à celle qui a été enregistrée, comme médicament, et rencontre donc les standards requis par les agences réglementaires pour la mise sur le marché de médicaments en Europe. Aux Etats-Unis, la préparation retenue ne correspond pas à ces standards, faisant partie des suppléments diététiques dont la variabilité en principe actif a déjà été rapportée par le passé, en Europe et en Amérique du Nord (39).
La plupart des études publiées à ce jour et ayant décrit une absence de résultats significatifs des préparations de glucosamine l'ont été après utilisation de l'hydrochloride de glucosamine à la posologie de 3 fois 500 mg/jour. Bien que le sulfate soit rapidement hydrolysé de la glucosamine, au niveau du tractus gastro-intestinal, un certain nombre de travaux ont suggéré que la présence de sulfate est, en elle-même, importante pour la synthèse de protéoglycannes articulaires ou d'autres molécules soufrées, essentielles pour le métabolisme du chondrocyte (coenzyme A glutathion …) (40, 41). Cette hypothèse est en plein accord avec les résultats de l'étude GAIT.
En effet, celle-ci démontre une absence d'efficacité de l'hydrochloride de glucosamine seul alors que l'addition de sulfate, provenant de la dégradation du sulfate de chondroïtine à

l'hydrochloride de glucosamine permet d'obtenir des résultats comparables à ceux observés dans l'étude GUIDE.

L'éditorial du New England Journal of Medicine estime que l'absence d'efficacité de l'hydrochloride de glucosamine, administré seul, est en accord avec les données récentes de la littérature. Il rappelle que, dans la plus récente des méta-analyses évaluant l'effet de la glucosamine sur les symptômes de l'arthrose, seul le sulfate de glucosamine était associé à une différence significative par rapport au placebo, en termes de réduction de la douleur et d'amélioration de la fonction alors que la synthèse des études ayant utilisé de l'hydrochloride de glucosamine n'aboutissait à la démonstration d'aucun effet statistiquement significatif (37, 42).

L'éditorialiste estime regrettable que les investigateurs de l'étude GAIT n'aient pas utilisé du sulfate de glucosamine, ce qui aurait permis, au vu des résultats de la méta-analyse susmentionnée, de tirer des conclusions cliniquement plus relevantes pour le praticien (37).

La posologie peut également être un élément modulant l'efficacité thérapeutique de la glucosamine.

3.1.2 Les insaponifiables d'avocat et de soja (IAS)

3.1.2.1 L'origine des IAS

Les insaponifiables d'avocat et de soja sont la partie de l'huile qui ne peut pas être saponifiée (transformer en savon). Les insaponifiables représentent de 0,25 à 2% des acides gras essentiels des huiles végétales. Ces acides gras essentiels sont dits libres. A l'analyse les insaponifiables révèlent du squalène, des caroténoïdes, des vitamines A et E, des triterpènes et des stérols.

3.1.2.2 Le mécanisme d'action des insaponifiables d'avocat et soja

3.1.2.2.1 L'effet des IAS sur l'interleukine-1

Des travaux ont été réalisés pour étudier l'effet des IAS (Piasclédine®) sur l'activité des enzymes collagénolytiques articulaires de chondrocytes de lapin et de cellules humaines synoviales rhumatoïdes.

L'incubation de ces cellules pendant 48 h à 10 microgrammes/mL d' IAS montre que ce produit augmente légèrement la production de collagéne. Comme prévu, l'incubation de ces cellules avec l'interleukine-1 (100 pg / mL) induit une libération de collagénase. Les IAS annulent partiellement l'effet de l'interleukine-1 sur les cellules synoviales et suppriment totalement son action sur les chondrocytes. De plus, l'incubation des deux types de cellules pendant 5 jours avec IAS, puis une exposition à l'interleukine-1 pendant 48 heures montre que les IAS empêchent partiellement l'effet de l'interleukine-1.
Ces données suggèrent un rôle potentiel pour les IAS de limiter les effets néfastes de l'interleukine-1 dans les maladies ostéo-articulaires par la réduction de la capacité de cette cytokine à stimuler la production de collagénase par les synoviocytes et les chondrocytes.(91)

3.1.2.2.2 L'effet des IAS sur le métabolisme des chondrocytes et des ostéoblastes

Une étude a tenté de déterminer les effets des insaponifiables d'avocat et de soja (IAS) sur le dérèglement du métabolisme des chondrocytes par l'induction sur les ostéoblastes.

Des chondrocytes humains ont été isolés à partir de cartilage présentant des lésions arthrosiques, puis mis en culture sur des perles d'alginate.
Les essais se déroulaient :

- sur 4 ou 10 jours
- en l'absence ou la présence d'ostéoblastes isolés des zones en monocouche de la plaque osseuse sous-chondrale, sains ou avec des lésions scléreuses
- les ostéoblastes ont été incubés ou non avec 10 microgrammes / mL d'IAS pendant 72 heures avant la mise en culture.

L'aggrécane, le collagène de type II, les métalloprotéinase-3 et 11 (MMP-3 et MMP-13) de la matrice, l'inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases (TIMP-1), le transforming growth factor-beta 1 et 3 (TGF-β1 et TGF-β3), l'inducteur de la NO synthétase (iNOS), et de la cyclooxygénase-2 (COX-2) ont des niveaux d'ARNm dans les chondrocytes qui ont été quantifiés par PCR.
La production de l'aggrecane, l'ostéocalcine, le TGF- β 1, l'interleukine 1 β (IL-1 β) et IL-6 a été dosée par essais immunologiques.

Il en résulte que la co-culture, des chondrocytes sclérosés et des ostéoblastes, induit une inhibition significative de la production de protéines de la matrice et une augmentation significative de la synthèse des MMPs par les chondrocytes. En revanche, les ostéoblastes n'ont pas modifié les TIMP-1, TGF-beta1 et de TGF- β 3, iNOS, COX-2 ou les niveaux d'ARNm dans les chondrocytes. Le prétraitement de la co-culture chondrocytes sclérosés et ostéoblastes avec les insaponifiables soja/avocat a pleinement empêché les effets inhibiteurs des chondrocytes sclérosés sur la production de composants de la matrice des ostéoblastes, et a même considérablement accru la concentration de l'ARNm du collagène de type II par rapport à la valeur de la préparation de contrôle (chondrocytes seule).
En revanche, le prétraitement de la co-culture avec les insaponifiables soja/avocat n'a pas sensiblement modifié l'expression des MMP, TIMP-1, TGF- β 1, le TGF- β 3, iNOS, COX-2 ou des gènes par les chondrocytes.

Les insaponifiables soja/avocat peuvent donc prévenir la maladie ostéoarthrosique induite par l'inhibition de la production de molécule de la matrice, ce qui suggère que ce composé pourrait promouvoir la réparation du cartilage, en agissant sur les ostéoblastes de l'os sous-chondral. Cette découverte constitue un nouveau mécanisme d'action de ce composé, connu pour ses effets bénéfiques sur le cartilage (41).

3.1.2.2.3 Les effets des IAS sur métalloprotéinases, cytokines et la production de prostaglandine E2 par les chondrocytes articulaires

Une étude a été réalisée in-vitro pour connaître les effets des insaponifiables d'avocat et de soja sur l'activité des métalloprotéinases, des cytokines et de la prostaglandine E2 (PGE2) produites par des chondrocytes humains.

Les IAS ont été mélangés selon trois ratios: 1/2 (A1S2), 2/1 (A2S1) ou 1/1 (A2S2). Des chondrocytes humains fraîchement isolés ont été cultivés pendant 72 h :

- en l'absence ou la présence de l'interleukine-1 β (IL-1 β) (17 ng/mL)
- avec ou sans mélange d'insaponifiable à une concentration de 10 microgrammes/mL.

Les insaponifiables d'avocat et soja ont également été testés séparément, à des concentrations de 3, 6 et 10 microgrammes/mL.

Tous les mélanges d'IAS ont réduit la production spontanée de stromélysine, d'interleukine-6 (IL-6), d'interleukine-8 (IL-8) et de la prostaglandine E2 (PGE2) par les chondrocytes.
À des concentrations de 3 et 6 microgrammes/mL, les IAS testés séparément, sont de puissants inhibiteurs de la production d'IL-8 et de PGE2. Néanmoins, seuls les insaponifiables de l'avocat ont inhibé la production de IL-6 à ces concentrations. Les mélanges d'IAS ont eu un effet inhibiteur plus marqué sur la production de cytokines par rapport aux insaponifiables seuls.

L'IL-1beta induit une libération de la collagénase, stromélysine, IL-6, IL-8 et de PGE2. Les mélanges d'IAS ont partiellement inversé des effets de l'IL-1 sur les chondrocytes.
Ces résultats suggèrent donc que les mélanges d'insaponifiables d'avocat et de soja ont un potentiel rôle en vue d'atténuer les effets délétères de l'IL-1beta sur le cartilage (42).

3.1.2.3 Les études cliniques

3.1.2.3.1 Les études cliniques chez l'homme

L'un des objectifs des traitements symptomatiques d'effet retard dans l'arthrose chez l'homme est la réduction de la prise d'antalgiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Un essai de 3 mois prospectif, randomisé, avec des groupes parallèles, en double aveugle, IAS versus placebo, a évalué l'efficacité des insaponifiables d'avocat/soja (IAS) sur la réduction de la prise d'AINS.

Des patients ayant une gonarthrose fémoro-tibiale (GFT) ou une coxarthrose (C) primitive (critères de l'ACR et stade radiologique IB, II ou III de Kellgren-Lawrence), évoluant depuis 6 mois au moins, avec douleurs régulières depuis plus de 3 mois, nécessitant la prise d'AINS, avec des douleurs sur EVA $\geq$ 25 mm et indice de Lequesne $\geq$ 4 sous AINS, ont reçu une gélule d'IAS ou de placebo pendant 3 mois associée à un AINS (choisi sur une liste de 7) pendant 45 jours.

Le critère principal d'efficacité était le taux de patients reprenant un AINS et le délai de reprise; les critères secondaires étaient la dose d'AINS, l'appréciation globale du patient et du médecin, la douleur sur EVA, et l'indice fonctionnel.

164 patients ont été inclus, 163 évaluables (80 groupe IAS, 83 groupe placebo), d'âge moyen 62,9±8,8 ans, 101 GFT et 62 C.
153 patients (respectivement 77 et 76) ont été évalués après 45 jours. 33 sous IAS (43,4%) versus 53 (69,7%) sous placebo ont repris un AINS ($p< 0,001$), le délai de reprise étant plus rapide sous placebo après 54 jours.
L'amélioration de l'indice fonctionnel a été significativement plus marquée dans le groupe IAS (-2,3±2,6) par rapport au groupe placebo (-1,0±2,6 ; $p < 0,01$). L'évolution de la douleur n'a pas comporté de différence. L'évaluation globale des patients a favorisé les IAS ($p<0,01$). La tolérance a été excellente dans les deux groupes. Les IAS ont permis une réduction significative de prise d'AINS après 6 semaines de traitement dans l'arthrose des membres inférieurs (43).

3.1.2.3.2 Les études cliniques chez le cheval

Le faible arsenal thérapeutique actuellement disponible pour traiter les affections ostéoarticulaires dégénératives chez le cheval a motivé les laboratoires PHARMASCIENCE TM à tester sur cette espèce des substances d'origine naturelle ayant fait preuve de leur efficacité dans le traitement de l'arthrose chez l'homme: les insaponifiables d'avocat et de soja. Un essai clinique a ainsi été mené à la clinique équine de Maisons-Alfort pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces extraits végétaux. Quatorze chevaux ont été aléatoirement répartis en deux lots: l'un recevant le placebo (6 chevaux) et 1' autre le principe actif (8 chevaux). Des évaluations réalisées trois mois et six mois après inclusion ont permis d'apprécier l'évolution de plusieurs paramètres cliniques sélectionnés dans le protocole d'étude.
Les tests statistiques effectués par PAREXEL INTERNATIONAL n'ont pas révélé de différences significatives entre le lot IAS et le lot placebo, mais l'observation des résultats a permis d'objectiver une bonne tolérance du produit testé et une meilleure évolution de la boiterie spontanée chez les chevaux traités: 6 chevaux améliorés avec les IAS et 3 chevaux améliorés avec le placebo. Néanmoins, le faible effectif limite la portée des résultats obtenus.

L'évaluation clinique de la boiterie apparaît comme le critère le plus intéressant en thérapeutique locomotrice.

L'approche cinématique est malheureusement restrictive car basée sur la locomotion du cheval en ligne droite. Les autres critères physiques apparaissent très subjectifs et difficilement quantifiables pour apprécier une évolution clinique et paraclinique des sujets concernés (44).

3.1.3 La diacerhéine

3.1.3.1 La structure chimique de la diacerhéine

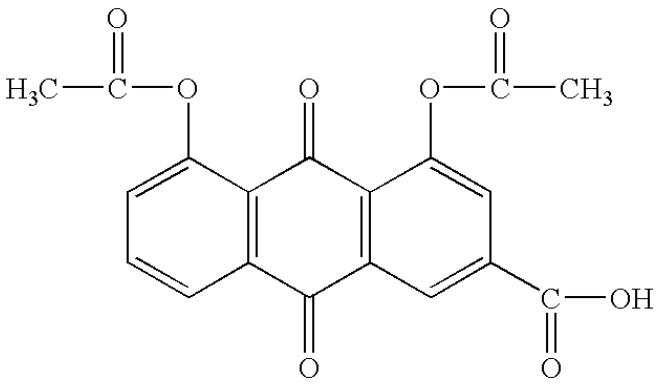


Figure 13 : Structure chimique de la diacerhéine

La rhéine, ou acide 9,10-dihydro-4,5-dihydroxy-9,10-dioxo-2-anthracène carboxylique, et la diacérhéine, son dérivé diacétylé, c'est-à-dire l'acide 4,5-bis(acétyloxy)-9,10-dihydro-4,5-dihydroxy-9,10-dioxo-2- anthracène carboxylique, sont décrites dans de nombreuses publications scientifiques ainsi que dans le brevet FR-A-2.508.798. La diacerhéine est bien connue comme médicament présentant une activité antiarthrosique, et est utilisée en particulier dans le traitement de l'arthrose. Cependant, la rhéine et la diacérhéine présentent l'inconvénient d'être pratiquement insolubles dans l'eau et dans les alcools. De plus, la diacérhéine peut être administrée par voie orale, mais elle n'est pas totalement absorbée par le tube digestif, et cette absorption incomplète pourrait entraîner des effets secondaires indésirables, par exemple des effets laxatifs. La diacerhéine est d'usage courant chez l'homme, c'est un produit remboursé et largement préscrit, mais il ne se retrouve pas en médecine vétérinaire équine.

3.2 L'acide hyaluronique

3.2.1 L'origine et la fonction de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (du grec hyalos = vitreux, uronique parce qu'il a d'abord été isolé de l'humeur vitrée et qu'il possède un haut taux d'acide uronique) est un glycosaminoglycane réparti largement parmi les tissus conjonctifs, épithéliaux et nerveux. On le trouve, par exemple, dans l'humeur vitrée et le liquide synovial. C'est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire. Il contribue de façon significative à la prolifération et à la migration des cellules.

L'acide hyaluronique aide à protéger les articulations en augmentant la viscosité du liquide synovial et en rendant le cartilage plus élastique. L'acide hyaluronique est le plus simple glycosaminoglycane (GAG), il n'est pas sulfaté (c'est le seul GAG à ne pas l'être), se retrouve dans tous les tissus (essentiellement embryonnaire), possède une chaîne très longue (des milliers de sucres) et n'a qu'un seul type d'unité disaccharidique.

3.2.2 Les propriétés de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique possède :

-des propriétés viscoélastiques, avec l'eau, forme un gel déformable élastique, ce qui lui confère un rôle de lubrification et d'absorption des chocs.

-des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires par inhibition des prostaglandines E2 dans le liquide synovial, en inhibant le chimiotactisme et la migration des polynucléaires neutrophiles et en diminuant la production de radicaux libres dans le liquide synovial.

-des propriétés chondroprotectrices en stimulant l'activité métabolique du chondrocyte.

-des propriétés sur la cicatrisation : stimulation du tissu de granulation

3.2.3 La structure chimique de l'acide hyaluronique

La structure chimique de l'acide hyaluronique a été déterminée dans les années 1930 dans le laboratoire de Karl Meyer. L'acide hyaluronique est un polymère de disaccharides eux-mêmes composés d'acide D-glucuronique et de D-N-acétylglucosamine, liés entre eux par des liaisons

glycosidiques alternées beta-1,4 et beta-1,3. Les polymères de cette unité récurrente peuvent avoir une taille entre 10^2 et 104 kDa in vivo.

L'acide hyaluronique est stable du point de vue énergétique, en partie à cause des aspects stéréochimiques des disaccharides qui le composent.

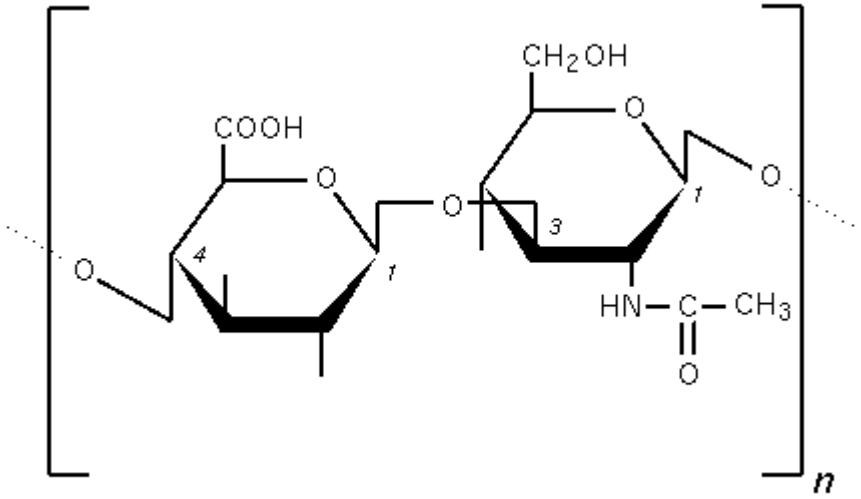


Figure 14 : Structure chimique de l'acide hyaluronique

3.2.4 Les études pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques n'ont pas été réalisées pour les compléments par voie orale, malgré la venue de ce composant dans les formules à visée anti-arthrosique (EKYFLEX®).
L'acide hyaluronique est jusqu'à présent très utilisé en injection intra-articulaire (ex : HYONATE®), mais également en injection intra-musculaire (ex : ADEQUAN®).
A ce jour, aucune publication sur la toxicologie ou la pharmacologie n'a été réalisée pour l'acide hyaluronique par voie orale, malgrès le fait qu'il soit déjà largement utilisé dans les formule des compléments alimentaires à visée anti-arthrosique.
Les traitements à base d'acides hyaluroniques se présentent la plupart du temps sous forme d'acides hyaluroniques de fort poids moléculaire. Ceci explique pourquoi la plupart se trouvent sous forme d'injectables. En effet, pour être efficace, les molécules doivent avoir des propriétés physicochimiques peu compatibles avec une absorption intestinale. L'utilisation de l'acide hyaluronique en tant que nutraceutique est donc loin d'être évidente malgré ses propriétés pharmacologiques démontrées.

3.3 Le soufre

Le soufre n'existe pas sous forme pure dans l'organisme, mais sous forme de sulfates, intégré dans de grosses molécules comme les acides aminés. Ces acides aminés soufrés sont abondants au niveau de la peau, des cheveux, des ongles, dans le mucus, à la surface et à l'intérieur des cellules.

3.3.1 Le methylsulfonylmethane (MSM)

3.3.1.1 L'origine du MSM

Le méthylsulfonylméthane (MSM) est du soufre organique naturel. Dans l'organisme humain et animal, il est présent en faibles concentrations dans les liquides corporels et dans le tissu conjonctif. Le MSM est hautement biodisponible et représente un composant essentiel de la nourriture. Le soufre est un constituant important d'enzymes et d'immunoglobulines; de plus, il joue un rôle primordial dans la formation et dans l'équilibre d'éléments nutritifs du tissu conjonctif et des phanères.

3.3.1.2 La structure chimique du MSM

Le methylsulfonylmethane est également connu sous le nom de diméthyle sulfone, avec la formule $(CH_3)_2SO_2$. Il est caractérisé par une texture incolore, solide et il est considéré comme relativement inerte chimiquement.
Le MSM est naturellement présent dans des aliments comme les fruits, la luzerne.
Dans sa forme purifiée, c'est une poudre cristalline, blanche, sans odeur, au goût légèrement amer, hydrosoluble, qui contient 34 % de soufre.

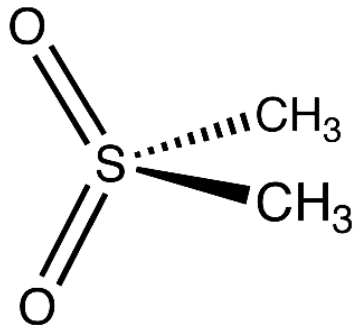


Figure 15 : Structure moléculaire du méthylsulfonylméthane

Le MSM est structurellement liée au diméthylsulfoxyde (DMSO), mais le comportement de ces deux produits est différent. Le DMSO est un solvant polaire et un ligand donc se dissout dans l'eau, alors que le MSM est relativement moins polaire et moins réactif. Le MSM est également un métabolite du DMSO.

3.3.1.3 Le métabolisme du MSM :

Des chercheurs ont constaté qu'une importante quantité de MSM est absorbée par le tractus intestinal et conservé. Dans une étude récente, six chevaux ont été soumis à un régime alimentaire avec du foin et des céréales deux fois par jour, pendant deux semaines. Les chevaux sont restés sur ce régime tout au long du programme. Ils avaient libre accès à l'eau, et leur température, rythme cardiaque et respiratoire ont été suivis quotidiennement. Les matières fécales et l'urine ont été prélevées deux fois par jour tout au long du programme.
Aux jours 0, 5 et 9, des prélèvements de sang et de liquide synovial ont été effectués. Cependant, les chercheurs n'ont pas pu obtenir une quantité suffisante de liquide synovial sur certains des chevaux, ce qui a empêché l'analyse statistique des résultats du liquide synovial. Les jours 1 à 5, quatre chevaux ont reçu du MSM radiomarqué mélangé a leur alimentation. Les autres chevaux n'ont reçu que du pain et la mélasse habituelle.
Les jours de 6 à 9, une dose de 20 grammes de MSM non marqué a été donnée aux quatre chevaux de traitement.
Le soufre radiomarqué a été détectée dans les urines et les selles dès le jour 1, avec un pic d'excrétion autour du 5ème jour. En 9 jours, il y a eu une baisse des niveaux de radioactivité dans l'urine et les fèces. Les échantillons des quatre chevaux de traitement n’ont révélé

aucune présence de soufre radiomarqué (S-35) dans les selles ou les urines environ un mois après la fin du programme.
Cet essai a montré que 55% du soufre radiomarqué a été absorbé par le cheval.
Bien que l'analyse statistique des échantillons de liquide synovial ne puisse être réalisée, les auteurs ont indiqué que leurs données ont suggéré qu'une petite quantité du soufre marqué était présent dans le liquide synovial (45).

3.3.1.4 La toxicité du MSM

Une étude avait pour objectif d'évaluer la toxicité aiguë et subchronique de MSM chez le rat à une dose de cinq à sept fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Le MSM administré par gavage en une seule dose de 2 g/kg n'a pas débouché sur des effets indésirables ou à un décès. Le MSM administré a une dose quotidienne de 1,5 g/kg pendant 90 jours par gavage n'a entraîné aucun effet indésirable ou de décès. L'autopsie n'a pas révélé de graves lésions pathologiques ou des changements dans le poids des organes. Le contrôle histologique des reins des animaux traités a été normal. Il est conclu que le MSM est bien tolérée chez les rats à une forte dose de 2 g/kg et à une chronique subaiguë dose de 1,5 g/kg (47).
La dose létale (DL50) du MSM pour la souris est de plus de 20 grammes par kilogramme de poids corporel.

Des centaines de patients ont été traités à l'Oregon Health Sciences University par voie orale à des niveaux de concentration de MSM au-dessus de deux grammes par jour pendant de nombreuses années sans toxicité grave.

3.3.1.5 Les études pharmacologiques du MSM

3.3.1.5.1 L'effet du methylsulfonylmethane (MSM) sur une articulation inflammée par du collagène de type II

L'administration orale de MSM a modifié la réponse immunitaire chez la souris.

La déformation et le gonflement des articulations induits par les injections de collagène de type II (un modèle animal de la polyarthrite rhumatoïde) ont été significativement diminués chez les souris recevant du MSM par rapport aux souris témoins n'ayant pas été traitée.

La prolifération de globules blancs anormaux dans les ganglions lymphatiques a également été réduite chez les souris traitée par MSM (48).

3.3.1.5.2 L'effet anti-inflammatoire du MSM

Les chercheurs ont examiné trois aspects de l'activité anti-inflammatoire du methylsulfonylmethane:

- l'activité du MSM sur la peau ayant subit des dommages causés par l'exposition aux rayons ultraviolets (UV)
- sur l'inflammation de la peau
- sur les démangeaisons.

Des souris ont été utilisées dans ces expériences. Des souris glabres ont été irradiées aux UV pour reproduire une lésion de la peau, sur d'autres souris de l'ovalbumine a été injectées pour obtenir une réaction cutanée inflammatoire, et pour les démangeaisons, elles ont reçu des injections d'histamine sous la peau. L'application de MSM a supprimé les phénomènes inflammatoires de la peau causés par le rayonnement UV. L'administration orale du MSM a supprimé immédiatement la phase de réaction inflammatoire cutanée induit par les injections d'ovalbumine. Enfin, le grattage est nettement moins important chez les souris qui ont été autorisées à boire une solution à 2,5% de MSM une semaine avant le début des injections d'histamine (49).

3.3.1.5.3 L'effet du MSM sur le développement de l'arthrose

Une étude a examiné les effets du methylsulfonylmethane sur l'arthrose du genou chez le lapin. Une étude préalable a montré que, si le MSM est cliniquement efficace, le mécanisme est resté énigmatique. Dans cette étude, le genou droit de lapins adultes (10 lapins) a été sectionné transversalement. Pendant les cinq semaines suivant la lésion, les lapins reçoivent

une administration constante de MSM à l'aide d'une pompe. Les animaux ont été sacrifiés 9 semaines après le début de l'étude, pour évaluer le degré de l'ostéoarthrose et effectuer le classement de l'état de la surface du fémur:

- Grade I: surface intacte
- Grade II: un minimum de fissures
- Grade III: fissures ouvertes
- Grade IV: l'érosion de la surface cartilagineuse de l'articulation.

Les résultats ont montré 2 grades III et 1 grade IV (moyenne 3,3) dans les lapins témoins. Les résultats des groupes traités par MSM ont montré 1 grade I, 3 grades II, 1 grade III, et 2 grades IV(moyenne 2,6).
L'expression du collagène de type II et des agrécanes n'ont montré aucune différence entre le groupe témoin et le groupe MSM, mais l'expression du TNF-α à la fois du cartilage et du tissu synovial a diminué.

Le MSM a conservé la surface du cartilage articulaire au cours du développement de l'arthrose et a réduit l'inflammation (c'est-à-dire diminué le TNF-α) à la fois dans le cartilage et la synovie (50).

3.3.1.5.4 L'effet du MSM sur la douleur

Une étude randomisée a été mené en double-aveugle, MSM contre placebo chez l'homme. Les essais cliniques ont été réalisés pour évaluer les effets du MSM sur l'arthrose légère à modérée du genou. Les participants ont reçu 3000 mg deux fois par jour, soit de placebo ou MSM pendant 12 semaines. Les patients ont été évalués en utilisant des échelles de l'efficacité clinique ainsi que plusieurs critères d'évaluation secondaires, les effets indésirables, et les marqueurs de laboratoire clinique. Comparé au placebo, ceux qui avaient le MSM ont constaté une réduction statistiquement significative de la douleur et des difficultés à exercer des activités de la vie quotidienne. Une réduction statistiquement significative des taux sériques d'homocystéine (un facteur de risque de maladies cardiovasculaires) et urinaires malondialdéhyde (un marqueur de stress oxydatif) ont également été observées (51).

Sur une autre étude :

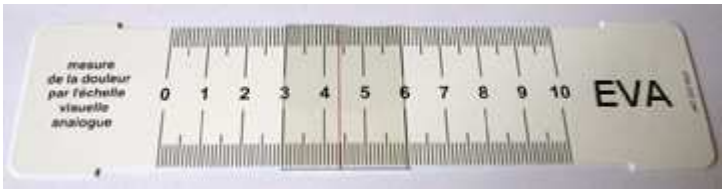
Un total de seize patients a été étudié sur une période de quatre mois. Initialement, douze patients ont été admis à l'étude et à la suite (deux mois plus tard) quatre patients ont été ajoutés au groupe d'étude. Les douze premiers patients ont été répartis comme suit. Huit ont eu le MSM, tandis que quatre ont reçu le placebo. Plus tard, les quatre autres patients ont été divisés, deux sur le MSM et deux sur le placebo. Au total, il y a eu dix patients sur MSM et six patients sous placebo.

L'âge des patients variait de 55 à 78 ans. Tous les patients :

- avaient une radiographie de la preuve des maladies dégénératives (arthrite dégénérative).
- avaient des douleurs dans le domaine en cause, allant de quatre semaines à six mois. La plupart des patients avaient essayé des anti-inflammatoires non-stéroïdiens de type aspirine ou composés. Aucun n'a pris de stéroïdes par voie orale ou par injection.

Tous les anti-inflammatoires ou d'autres médicaments anti-arthritiques ont été arrêtés au moins trois jours avant leur entrée dans l'étude.

Chaque patient a été soumis à une échelle visuelle analogique (VAS) qui se compose d'une ligne de 10cm graduée d'un coté par une étiquette de «l'absence de douleur" et à l'autre bout d'une étiquette de «aussi mauvais que la douleur pourrait être ». La notation se fait par le médecin avec le patient en marquant la ligne ce qui indique l'intensité de la douleur, et la ligne est alors mesurée à la marque sur une échelle de 1 -100.



Lors de la visite de quatre semaines, les patients ayant reçu le MSM ont montré une amélioration de 60 pour cent en moyenne, tandis que lors de la visite d'évaluation des six semaines, la VAS et les patients a montré en moyenne 82 pour cent d'amélioration pour la

douleur. Les personnes sur le placebo ont montré une amélioration en moyenne de 20% à quatre semaines et d'une amélioration de 18% à six semaines (52).

3.3.1.5.5 L'effet du MSM sur le chondrocyte

Une étude a évalué l'impact du MSM sur les marqueurs de l'inflammation et la dégradation de l'articulation du cartilage du genou chez l'homme.
Des cartilages articulaires humains (articulation du genou), présentant des degrés divers d'ostéoarthrose, ont été cultivés avec des concentrations variables de MSM. Les extraits ont ensuite été obtenus à partir de la culture et l'expression des gènes, pour effectuer les différents tests.
L'incubation des cellules de cartilage d'origine humaine avec une arthrose modérée, ayant eut du MSM, montre une tendance positive à réduire l'activation des gènes codant pour la production de cytokines pro-inflammatoires.
Cette étude a également trouvé que les cellules du cartilage arthrosique traitée par MSM ont une tendance positive à réduire l'activation de gènes codant pour la fabrication des enzymes qui favorisent la dégradation et la digestion de la matrice cartilagineuse par les métalloprotéases (MMP).
Les auteurs suggèrent que ces résultats de recherche fondamentale se prêtent à expliquer, en partie, comment le MSM peut préserver la santé et la fonctionnalité de l'articulation (53).

3.4 Le collagène de type II

3.4.1 L'origine et la fonction du collagène

Le collagène est une protéine présente dans toutes les structures du corps : peau, cartilages, tendons, ligaments et tissus conjonctifs. Il représente de 30 % à 35 % des protéines totales de l'organisme et assure la cohésion, l'élasticité et la régénération de tous ces tissus. Dans le corps, le collagène est de trois types principaux : celui de type I, le plus abondant, se trouve dans la peau, les tendons, le tissu osseux; celui de type II se trouve dans les cartilages; celui de type III se trouve dans les muscles et les parois des vaisseaux.

Le collagène sous forme de supplément est issu de la gélatine. On fabrique cette dernière en soumettant les os et la peau (couenne) d'animaux, le plus souvent de porcs d'élevage, à différents traitements : nettoyage, dégraissage, traitement à l'aide d'acides ou de bases, extraction par hydrolyse, purification, concentration et séchage. La gélatine ainsi obtenue trouve de nombreux usages dans l'industrie alimentaire, notamment comme agent de texture, mais également dans l'industrie pharmaceutique qui l'emploie pour la fabrication des capsules.

En poussant un peu plus loin la transformation de la gélatine, on obtient un hydrolysat de collagène qui est employé sous forme de supplément. Certains fabricants mettent également sur le marché du collagène dit de « type II », c'est-à-dire celui qui est présent dans les cartilages. Ces suppléments de collagène sont généralement fabriqués à partir de cartilage de poulet.

3.4.2 La structure chimique du collagène

Le collagène est une protéine fibreuse, secrétée par les fibroblastes et assemblée à l'extérieur des cellules, dans la matrice extracellulaire. Il se retrouve dans tous les tissus. Les tissus qui contiennent du collagène sont plus résistants et ils ont plus d'élasticité comparativement à ceux qui n'en possèdent pas. Le collagène est composé principalement de trois acides aminés: la glycine pour 35%, la proline pour 7 à 9 % et l'hydroxyproline pour 12 à 14% (selon les types de collagènes).
La structure du collagène est tridimensionnelle, avec une torsion de trois types de fibres qui accroît la résistance de sa structure.

3.4.3 Les études pharmacocinétiques

A ce jour, aucune étude pharmacocinétique ne nous permet de constater l'absorption de collagène. Le collagène étant une macromolécule, il semble peu probable qu'elle puisse être absorbée au niveau des voies digestives.

3.4.4 Les études pharmacologiques

Le collagène de type II est utilisé comme complément alimentaire principalement pour ses propriétés chondroprotectrices.

Cet effet repose sur un mécanisme de supplémentation orale en collagène de type II qui est la forme la plus présente dans le cartilage articulaire. Plusieurs études ont montré que l'installation de l'ostéoarthrose est corrélée à une perte de collagène de type II qui entraîne des modifications importantes des propriétés physiques du cartilage [38].

Le traitement oral à base de collagène s'appuie donc sur l'idée qu'en supplémentant l'animal en collagène de type II, on puisse rétablir les propriétés physiques du cartilage.

Cette propriété s'appuie sur un mécanisme théorique qui n'a jamais été démontré. Il semble donc difficile à l'heure actuelle de pouvoir qualifier le collagène de chondroprotecteur.

3.5 La phytothérapie

L'utilisation des plantes est courante en médecine vétérinaire, elles sont utilisées pour leurs vertus antalgiques, anti-inflammatoires et chondroprotectrices.

3.5.1 L'harpagophytum

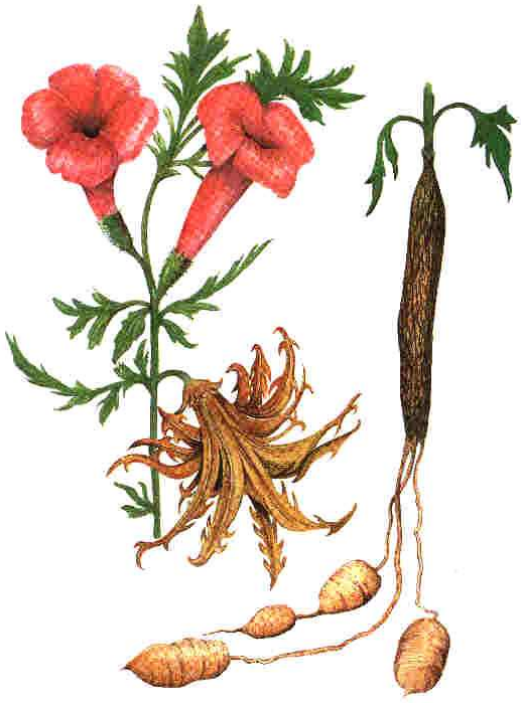


Figure 16 : L'harpagophytum procumbens

3.5.1.1 La botanique et l'histoire de l'harpagophytum

L'harpagophytum est un genre botanique de plantes de la famille des *Pedaliaceae*.
L'harpagophytum procumbens, alias griffe du diable, est une plante herbacée vivace (de la famille du sésame) originaire des régions semi-désertiques sud-africaine. Sa racine principale, lignifiée, a un important développement vertical en profondeur, ses racines secondaires sont des tubercules bulbeux parfois énormes, pouvant peser jusqu'à 1,5 kg.

L'harpagophytum se trouve au sud de l'Afrique, en Namibie, Botswana, et Sud de la région du Kalahari. Ces plantes peuvent aussi être cultivées à Madagascar.

Les feuilles sont gris-vert et de manière irrégulière sont généralement divisées en plusieurs lobes. Les fleurs tubulaires sont soit jaune et violet, violet foncé ou de manière uniforme. Les fruits ont de nombreuses caractéristiques avec des longs bras, comme la mâchoire crochets (épines), ainsi que deux simples épines sur la face supérieure (92). La plante est communément appelée «Griffe du diable», un nom dérivé de ses griffes, qui s'explique par les fruits qui s'accrochent obstinément aux pieds et aux parties du corps d'un animal. Cette accroche assure à l'harpagophytum son moyen de dispersion (93).

L'harpagophytum procumbens est une plante médicinale avec une remarquable réputation dans la médecine traditionnelle. *L'harpagophytum procumbens*, localement connu sous le nom de "Griffe du diable, plante du grappin, araignée de bois, ou Harpago", est largement utilisée en médecine traditionnelle d'Afrique du Sud pour le traitement, la gestion et ou le contrôle d'une variété de maladies de l'homme (94).
Les racines tubéreuses secondaires sont épaisses et charnues, elles sont généralement séchées et utilisées dans la médecine traditionnelle.
Les racines secondaires sont utilisées chez le cheval, sous la forme de teintures, poudres et extraits. (95).

L'harpagophytum a une réputation d'efficacité, chez l'homme, dans l'anorexie, l'indigestion, le diabète sucré, l'hypertension, la goutte, les fièvres, le cancer de la peau, les maladies infectieuses (y compris la tuberculose), les allergies, l'arthrose, les rhumatismes et fibrosites (96).

3.5.1.2 La composition chimique de l'harpagophytum

Les travaux sur les racines secondaires tubérisées de l'harpagophytum(97) ont permis de découvrir qu'elles contiennent un mélange complexe de composés chimiques:

- Les glycosides iridoides (0.5 – 3%)

Dix glycosides iridoïdes ont été isolés à partir des racines de *l'harpagophytum procumbens*. Ces composés sont:
(1) Harpagoside
(2) 8- p -coumaroylharpagide
(3) 8-feruloylharpagide

(4) 8-cinnamoylmyoporoside
(5) pagoside
(6) acétéoside
(7) isoactéoside
(8) 6`-O-acétylaceétéoside
(9) acide cinnamique
(10) acide caféique

Les iridoides sont synthétisés grâce à la voie de l'acide mévalonique et sont techniquement connues sous le nom de cyclopentane-[c]-pyrane monoterpenoides. Certains chercheurs pensent que les effets thérapeutiques des glycosides sont dus à un furane et un pyrane, ce dernier permettrait la production de l'hydrogène et l'oxydation du substrat, comme une toxine. Les études menées ont révélé que les glycosides iridoides de *l'harpagophytum procumbens* sont hydrolysés par des bactéries fécales.

- Les flavonoïdes:

L'harpagophytum procumbens renferme de la lutéoline, son activité anti-inflammatoire comprend l'activation d'enzymes antioxydantes, la suppression du système NF-Kappa-B et l'inhibition de substances pro-inflammatoires. In vivo, la lutéoline réduit l'augmentation de la perméabilité vasculaire et est efficace sur des modèles animaux d'inflammation après administration orale et parentérale. La plante contient également de la kaempférol qui a une bonne activité anti-oxydante.

- L'acide phenolique :

L'acide chlorogénique, acide cinnamique, acide caféique, ayant des propriétés anti-oxydantes

- Les quinones :

L'harpagoquinone

- Les phytostérols:

Le stigmasterol et le b-sitosterol

- Les sucres (50%)

- Les triterpènes:

L'acide oléanolique, l'acide ursolique, et les dérivés de l'acide acétyloleanolique

- Les minéraux :

Le calcium, le chrome, le fer, le magnésium, le manganèse, le potassium, le phosphore, le sélénium, le zinc

3.5.1.3 Les études pharmacologiques de l'harpagophytum

La recherche scientifique menée au cours des 4 dernières décennies, afin de valider l'efficacité de l'harpagophytum comme un anti-inflammatoire, analgésique et anti-rhumatismale a produit des résultats contradictoires. Néanmoins, il a été établi que les glycosides iridoïdes et harpagosides ne présentent pas d'activités anti-inflammatoires ou anti-rhumatismales lorsqu'ils sont utilisés individuellement et, par conséquent, une telle activité présentée par l'harpagophytum est due à l'interaction complexe de ses composants.
Considérant que l'harpagophytum a une longue histoire en Afrique, que des résultats positifs sont signalés par un nombre croissant de chercheurs et d'herboristes cette herbe mérite un examen plus approfondi par les scientifiques et les praticiens de la médecine

Une étude a permis d'étudier l'effet de *l'harpagophytum procumbens* sur des rats mâles albinos. Toujours par mesure de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1 bêta, le facteur de nécrose tumorale alpha, et l'interleukin-2) ainsi que des cytokines anti-inflammatoires (interleukine-4, interleukine-10 et interleukine-13). Les chercheurs ont pu constater l'effet anti-inflammatoire de *l'harpagophytum procumbens*, extrait des racines secondaires, sur les rats mâles albinos.

3.5.1.3.1 L'action anti-inflammatoire de l'harpagophytum

Les premières études ont été menées en 1957 sur des rats, on a injecté une solution de formaldéhyde dans l'articulation pour induire un état inflammatoire. Les injections sous-cutanées et les infusions d'harpagophytum ont montré des réductions significatives du gonflement des articulations inflammées. Ainsi, il a conclu que l'harpagophytum contient une puissante action anti-inflammatoire et anti-rhumatismale qui a été équivalente à la meilleure drogue de synthèse utilisée dans la même indication.

Les essais ont été entrepris par un autre groupe de scientifiques en 1970 afin de déterminer si les éléments constitutifs isolés, les harpagosides donnaient les mêmes résultats. Bien que les résultats de la substance isolés ont été bons, ils n'étaient pas aussi efficaces que ceux utilisant tout l'extrait de plante, en ajoutant qu'il n'y avait que très peu d'effet analgésique. En conséquence, ils ont conclu que les effets anti-rhumatismaux ne sont pas simplement dus à une diminution de l'inconfort, mais en réalité, produit une amélioration véritable de l'état de l'articulation.

Au cours de la période 1961 à 1972 d'excellents résultats ont été rapportés avec l'harpagophytum dans le traitement de plus de 350 patients avec une variété de troubles allant des maladies rhumatismales, l'arthrite et arthrose, ainsi que des maladies du foie, de la vésicule biliaire, de l'estomac, des intestins et des reins. Un succès notable a été rapporté. Des résultats favorables ont été obtenus après traitement par racine d'harpagophytum sur de longues périodes, de 200 patients souffrant d'affections rhumatismales.

Alors que plusieurs études pharmacologiques contemporaines sur les animaux et les essais cliniques chez l'homme ont soutenu ces conclusions antérieures sur l'harpagophytum, concluant que ses effets anti-inflammatoires sont similaires ou plus puissants que certains anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que la phénylbutazone et de l'indométacine, tout comme son effet analgésique, par rapport à l'acide acétylsalicylique.

D'autres études ont indiqué que l'harpagophytum a peu ou pas du tout d'effet anti-inflammatoire, anti-rhumatismal ou analgésique. Des études menées sur les rats et les humains en utilisant l'administration orale d'harpagophytum se révèle inefficace dans la

réduction de l'inflammation et n'a rapporté aucune amélioration significative dans la majorité des personnes atteintes d'arthrite.

Une autre étude réalisée sur 118 patients avec des maux de dos n'a pas étayé l'efficacité de l'extrait d'harpagophytum administré par voie orale pour soulager ces pathologies.

À la suite de ces résultats contradictoires, plusieurs auteurs ont invoqué un manque de contrôle de la qualité (standardisation) des préparations utilisées dans les études, et l'inactivation des extraits d'harpagophytum administrés par voie orale en raison de la désactivation de ses actifs par l'acide gastrique, comme l'une des causes possibles de ces écarts. Il existe quelques preuves à l'appui de ce dernier, avec une recherche qui indique que les effets anti-inflammatoires et analgésiques de l'harpagophytum ont été supprimés suite à un traitement à l'acide, afin de reproduire les conditions physico-chimiques trouvées dans l'estomac. Le même traitement a également abouti à l'inhibition des effets analgésiques des harpagosides, ce qui suggère qu'il est également dégradé par l'acidité gastrique.

Le mécanisme qui sous-entend les effets anti-inflammatoires et anti-arthrosiques de l'harpagophytum n'est pas clair. Les recherches menées au début des années soixante-dix ont indiqué que l'action anti-arthrosique de l'harpagophytum est due au potentiel d'oxydoréduction du glycoside iridoide. Des études plus récentes ont indiqué que l'action anti-inflammatoire ne semble pas impliquer la cascade de l'acide arachidonique et des prostaglandines.

3.5.1.3.2 L'action antalgique de l'harpagophytum

On estime que l'action analgésique de l'harpagophytum pourrait être dû à une interaction complexe entre les différents principes actifs de l'harpagophytum, ce qui suggère que ces éléments, en particulier harpagoside, interfère avec les mécanismes qui régulent le calcium dans les cellules.

L'extrait *d'harpagophytum procumbens,* largement utilisé en Europe et, plus récemment, dans d'autres pays, est traditionnellement indiqué dans le traitement des processus inflammatoires. *L'harpagophytum procumbens* agit par le biais d'interleukines et par la migration des leucocytes sur l'inflammation douloureuse de la zone commune.

L'objet de la présente étude était d'évaluer le potentiel thérapeutique anti-inflammatoire et analgésique de l'harpagophytum sur un modèle de rat sur lesquel l'effet sera observé lors de phase aigue et chronique. Les animaux ont subi des injections d'harpagophytum ou de solution test dans les tissus sous plantaire de la patte postérieure droite et de manière aléatoire à la phase aiguë (25, 50 ou 100 mg / kg) ou chronique (100 mg / kg). Ensuite, les animaux sont soumis à un test comportemental et d'évaluation. Les résultats montrent que l'extrait *d'harpagophytum procumbens* accroit le temps de latence lors du retrait des pattes des animaux. Ceci indiquant un effet protecteur contre la douleur induite par la stimulation thermique, aussi bien dans les traitements aigus et chroniques ». En plus de la réduction du temps de latence, les animaux traités par l'harpagophytum ont la patte droite moins oedématiée que le groupe de contrôle. Ainsi, les données montrent que l'extrait *d'harpagophytum procumbens* possède des effets anti-inflammatoires et analgésiques périphériques avec toutes les doses testées, confirmant ainsi son indication dans les processus inflammatoires. (98)

3.5.1.3.3 L'activité anti-oxydante de l'harpagophytum

Des recherches récentes ont porté sur la possibilité que l'harpagophytum possède des propriétés anti-oxydantes qui pourraient expliquer certaines actions, en particulier l'action anti-inflammatoire et anti-rhumatismale. Il a été prouvé que l'accumulation de radicaux libres oxydatifs pourrait être responsable de l'induction de l'inflammation et pourrait être un important facteur étiologique dans la genèse de maladies inflammatoires

L'oxydation des radicaux libres produite par les leucocytes polynucléaires, et éventuellement d'autres sources, contribue à la complexité des maladies arthritiques. Ainsi, ils activent la synthèse des prostaglandines, et cause un préjudice cellulaire direct, l'altération de la biochimie et de biophysique, des propriétés structurales des protéines cellulaires, y compris l'élastine, collagène et de polysaccharides. Les radicaux libres dégradent le cartilage et réduisent la viscosité du liquide synovial. Le tissu synovial n'a pas de protection anti-oxydante, comme le superoxyde dismutase (SOD), ou le glutathion peroxydase (GPX), pour se protéger contre les dommages induits par les radicaux libres de l'oxygène. Cela implique la peroxydation des lipides et de ses conséquences (118)

Des études expérimentales ont été menées chez le rat pour étudier l'activité anti-oxydante de l'extrait d'harpagophytum sur la SOD, catalase (CAT), GPX. L'harpagophytum présentait un effet dose dépendant sur la SOD et peroxydase (LP) lipidiques dans le cortex frontal et le striatum du cerveau de rat. L'extrait d'harpagophytum (100 et 200mg/kg) a été administré par injection intra-péritonéale pendant 14 jours et les résultats ont été comparés à ceux obtenus à partir d'une norme anti-oxydante, le deprenyl (inhibiteur des monoamines oxydases). L'harpagophytum induit une augmentation dose dépendante de l'activité de la superoxyde dismutase, de la catalase et du glutathion peroxydase dans les deux régions du cerveau avec une réduction concomitante de l'activité des peroxydases lipidiques; les résultats obtenus avec le deprenyl sont similaires. Ces résultats indiquent que l'harpagophytum montre une activité anti-oxydante, qui pourrait être responsable de ses activités anti-inflammatoire.

Cette action anti-oxydante pourrait également expliquer d'autres actions de l'harpagophytum signalées, y compris son effet anti-oxydant lors de la reperfusion induite par des arythmies ventriculaires chez les animaux et l'interférence avec des mécanismes qui régulent le flux de calcium dans les cellules. Le préjudice subit par les cellules lors de la reperfusion suivant un infarctus du myocarde est associé à une accumulation de radicaux libres oxydatifs. Les anti-oxydants se sont avérés efficaces dans la prévention ou la réduction de ces blessures. De même, l'augmentation d'afflux cellulaire, à la suite de la peroxydation lipidique de la membrane cellulaire, pourrait être impliquée dans les mécanismes qui sous-tendent les dommages aux cellules.

3.5.1.3.4 L'activité digestive de l'harpagophytum

L'harpagophytum aurait un goût amer, et son action équivaut à celle des racines de gentiane. Une grande partie de cet effet semble être en raison de sa concentration en glycosides iridoïdes qui provoquent la stimulation du réflexe de la digestion. En outre, la recherche a montré qu'il active la fonction hépatique, la promotion de la désintoxication des toxines telles que l'urée. Il a également révélé utile pour réduire le taux de cholestérol élevé et neutre de matières grasses chez les patients atteints de troubles métaboliques. (119)

Les résultats ont été publiés relatifs à des résultats bénéfiques de l'harpagophytum dans le traitement d'une gamme de troubles digestifs dyspeptiques, y compris de la partie supérieure de l'épigastre, le foie et la vésicule biliaire et les plaintes, avec ou sans la participation du pancréas.

3.5.1.4 Les études pharmacocinétiques de l'harpagophytum

Les études pharmacocinétiques portent sur l'harpagoside car c'est le composé présumé le plus actif pharmacologiquement.
Selon certaines études, lors d'une prise par voie orale d'une dose thérapeutique d'harpagophyton chez l'homme, il se produit une perte en harpagoside par dégradation dans l'estomac et l'intestin. L'estomac par son acidité et les intestins par l'action de ses enzymes. Ainsi, à partir d'une dose correspondant à 50 mg d'harpagoside, 25 mg soit la moitié sera disponible pour la résorption intestinale (54).

L'absorption intestinale de l'harpagoside semble relativement faible. Suite à une administration orale de différentes doses d'extrait d'harpagophytum, le pic de concentration en harpagoside est atteint entre 1,3 et 2,5 heures après administration et s'élève de 15,4 à 50,1 ng/mL pour des doses d'harpagoside administrées allant de 43,8 à 200 mg. La demie-vie plasmatique est courte (entre 3,7 et 6,4 heures) et les auteurs signalent qu'un taux mesurable d'harpagoside sanguin n'est atteint que si la dose d'harpagoside administrée dépasse 54 mg (55).
Les études pharmacocinétiques manquent chez l'animal et notamment chez le cheval. Il reste également à déterminer les paramètres pharmacodynamiques des autres iridoïdes contenus dans l'extrait d'harpagophytum comme le procumbide et l'harpagide.

3.5.1.5 La toxicité de l'harpagophytum

La toxicité de *l'harpagophytum procumbens* est jugée très faible. À ce jour, il n'y a pas eu d'effets secondaires rapportés suite à son utilisation. Une étude toxicologique sur les rats a conclu qu'aucune des doses ne produit des symptômes d'incompatibilité ou de réactions indésirables (118).

Une étude a signalé que *l'harpagophytum procumbens* n'a pas d'effets toxicologiques et n'a pas d'effets secondaires sur les rats traités avec elle pendant 6 mois.

3.5.1.6 Le mécanisme d'action de l'harpagophytum

3.5.1.6.1 L'action sur les métalloprotéases

Les maladies inflammatoires comme l'arthrite et l'arthrose se caractérisent par une perte du cartilage articulaire due à un déséquilibre entre synthèse et dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage. Ces maladies sont accompagnées par une augmentation de l'induction de cytokines telles que l'interleukine 1beta (IL-1β) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). L'augmentation de la libération de cytokines conduit à une amélioration de la production d'enzymes dégradant la matrice, par exemple les métalloprotéinases matricielles (MMP).

Dans une étude récente, les effets directs antirhumatismaux d'un extrait de la racine secondaire d'harpagophytum sur la production de métalloprotéases lorsque des chondrocytes humains sont stimulés par l'IL-1β, ont été étudiés. Une évaluation détaillée des méthodes, des analyses par Western blot a montré que les extraits de l'harpagophytum diminuent de façon significative la production de MMPs (MMP-1, MMP-3, MMP-9) dans les chondrocytes. La production de MMPs après induction d'IL-1β a également été considérablement réduite chez l'homme par une concentration de 210 mg d'extrait sec et à 480 mg d'extrait sec.

La capacité de l'extrait d'harpagophytum de supprimer la production de MMPs via l'inhibition de la synthèse de cytokines inflammatoires pourrait expliquer son effet thérapeutique dans l'arthrite inflammatoire. Dans ces expériences in vitro de l'extrait à 480mg montre une plus grande efficacité que l'extrait moins concentré. (99)

3.5.1.7 L'harpagophytum une plante reconnue

L'harpagophytum procumbens est une plante médicinale dont la racine est inscrite dans la pharmacopée européenne avec l'indication : « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures ».

Son utilisation est désormais interdite en compétition, celle-ci étant considérée comme produit dopant au même titre qu'un anti-inflammatoire.

3.5.2 La scrofulaire



Figure 17 : la scrofulaire

Jusqu'à présent, l'harpagophytum a été la plante la plus utilisée en phytothérapie dans le domaine de la symptomatologie articulaire. Une alternative à l'harpagophytum est la scrofulaire, plante contenant de l'harpagoside tout comme l'harpagophytum, mais comportant également de l'aucubine, principe actif agissant en synergie avec celui de l'harpagoside dans leurs actions anti-inflammatoire et analgésique.

3.5.2.1 La botanique de la scrofulaire

La scrofulaire noueuse ou *scrofularia nodosa* est une plante herbacée de 50 cm à 1 mètre de hauteur, vivace, à souche épaisse, renflée, noueuse et horizontale. Sa tige est rigide et pleine. Les feuilles sont pétiolées, nervées, tronquées ou échancrées à la base en forme de coeur. Les fleurs, brun verdâtre, sont groupées en inflorescence à panicule allongée. Originaire d'Europe, d'Asie centrale et d'Amérique du Nord, cette plante pousse dans des lieux humides et marécageux et à basse altitude.

3.5.2.2 La composition chimique des parties aériennes de la scrofulaire

La scrofulaire possède des principes actifs proches de l'harpagophytum, mais le composé qui le caractérise est l'aucubine.

On retrouve cinq sortes de composés :

- Des iridoïdes : harpagoside, harpagide, acétyl-harpagide, aucubine, cinnamoyl-aucubine, 6 a-L rhamnopyranosylcatalpol
- Des acides phénoliques : caféique, férulique, cinnamique,para-hydroxycinnamique, para-hydroxybenzoïque, paracoumarique, vanillique, sinaptique…
- Des hétérosides flavoniques : diosmine, linarine
- Des dérivés anthraquinoniques : rhéine
- Des saponosides

3.5.2.3 Les propriétés pharmacologiques de la scrofulaire

Plusieurs espèces du genre *scrophularia* sont réputées anti-inflammatoires. En France, la scrofulaire noueuse peut revendiquer des actions similaires à celles de la racine tubérisée d'harpagophytum du fait de la présence d'un certain nombre de composés identiques (56, 57). Selon le cahier de l'agence ''médicaments à base de plantes'', la scrofulaire est traditionnellement utilisée par voie orale dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (58, 59). Les composés responsables de cette activité sont principalement les iridoïdes dont l'harpagoside, principe actif qui a été le plus étudié (57, 60, 61).

Il a été mis en évidence in vitro que l'harpagoside interfère dans la voie de signalisation d'un facteur de transcription, le facteur nucléaire kappa B (NF-KB) (62). De plus, il a été montré que l'aucubine, présente uniquement dans la scrofulaire, exerce les mêmes effets (figure 1) (63).

Ainsi, l'harpagoside mais également l'aucubine, composé spécifique de la scrofulaire :

- empêchent la phosphorylation et la dégradation de la sous-unité inhibitrice IKB-a (figure 18).
- bloquent la translocation de la sous-unité p65 du NF-KB dans le compartiment nucléaire.

Ce qui induit :

- une inhibition de l'expression de l'ARNm (figure 18) et de la synthèse protéique de TNF-a (tumor necrosis factor), d'IL6 (interleukine 6) qui sont des cytokines pro-inflammatoires et, de COX-2 (cyclooxygénase 2) et de la iNOS (NO synthase inductible) provoquant une suppression de la synthèse de prostaglandines et de NO (monoxyde d'azote) qui sont des médiateurs de l'inflammation.

Le traitement avec de l'aucubine pendant 30 minutes de la lignée mastocytaire de rat stimulée par les IgE inhibe la phosphorylation et la dégradation protéolytique de la sous unité inhibitrice IKB-a. (Technique utilisée : westernblot).

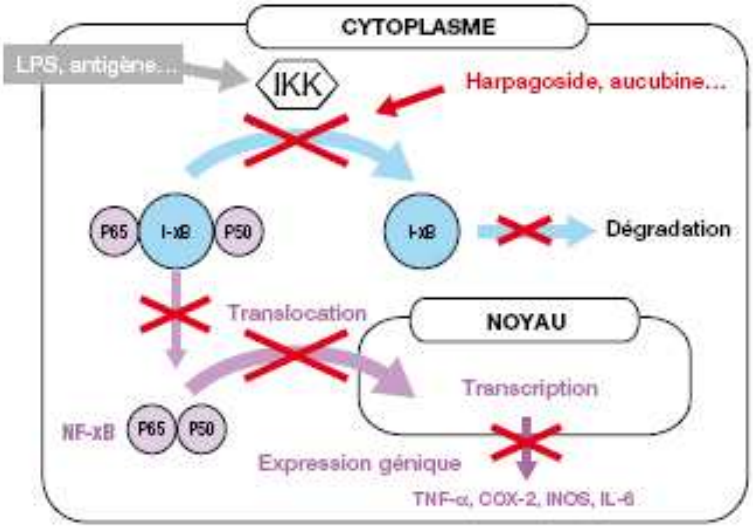


Figure 18 : Interférence des iridoïdes dans la voie de signalisation du NF-KB

3.5.2.4 La toxicité de la scrofulaire

Aucune toxicité avérée n'a été rapportée chez l'homme à ce jour. La scrofulaire ayant des propriétés anti-inflammatoires, son usage doit être fait avec précaution chez les équidés ayant un ulcère gastroduodénal, ou les juments gestantes.

3.5.3 Le saule



Figure 19 : Le saule

Le saule ou *salix alba*, riche en acide salicylique (ancêtre de l'aspirine), est utilisé depuis des millénaires dans le monde entier pour soulager les douleurs articulaires et combattre la fièvre. Dioscoride, médecin grec du 1er siècle après J.C., proposa des décoctions de feuilles et d'écorces de saule pour traiter les cors, les maladies de peau, la goutte et les otites.

3.5.3.1 La botanique du saule

Le saule est un arbre dioïque à écorce crevassée et rameaux flexibles et velus. Les feuilles sont caduques, alternes, serrées et disposées tout autour du rameau. Elles sont lancéolées, argentées et soyeuses à la face inférieure. Les fleurs, mâles (jaunes) ou femelles (vertes), sont groupées en chatons dressés. Elles sont unisexuées et portées par des pieds différents.
Le saule se plait dans les lieux humides (bords des cours d'eau, marais, marécages), d'où son nom (salix = du celte sal : « près de », et lis : « eau »).

Originaire de presque toute l'Europe, il pousse également dans les zones d'Amérique du Nord et d'Asie. Le saule est fréquemment écimé et les branches âgées de 2 à 5 ans sont écorcées au printemps.
La pharmacopée européenne (4ème édition, 2002) précise que « l'écorce de saule est constituée par les écorces séchées entières de diverses espèces ».
L'écorce est la partie de la plante utilisée en médecine.

3.5.3.2 La composition chimique de l'écorce de saule

L'écorce de saule renferme plusieurs principes actifs :

- Des dérivés alcooliques salicylés (64): Salicine (=salicoside), fragiline, populine, saliréposide (dérivés 2'-O-acétylés), salicortine (dérivés 2'-O-, 3'-O- et 4'-O-acétylés, 2'-O-benzoyl (trémulacine), cinnamoyl.

- Des composés phénoliques : Grandidentatine, triandrine, vimaline et ses dérivés aromatiques : alcools, aldéhydes et acides comme l'alcool salicylique (=saligénine), l'aldéhyde syringique, les acides salicylique, p-hydroxybenzoïque, caféique, férulique et p-coumarique.

- Des flavonoïdes : Hétérosides du quercétol, la lutéoline, l'ériodictyol (7-glucoside) et la naringénine (naringénine-7-O-glucosides et naringénine-5-O-glucosides), ampélopsine (flavanonol) et isosalipurposide (chalcone), tanins.

3.5.3.3 Les propriétés pharmacologiques

Selon le cahier de l'Agence du médicament, l'écorce de saule est traditionnellement utilisée, par voie orale « dans les états fébriles et grippaux » et « comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires)», par voie orale et locale « dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures ».

3.5.3.3.1 Les propriétés anti-inflammatoires

L'administration par voie orale d'acide salicylique (présent dans le saule sous cette forme ou issu de la transformation de la salicoside par la flore intestinale) in vivo, réduit la concentration en thromboxanes B2 et de façon dose dépendante celle des prostaglandines (PGE2) dans le sérum (65, 66, 67).
La diminution serait due à l'action inhibitrice de l'acide salicylique sur la cyclooxygénase (66, 67).

3.5.3.3.2 Les propriétés analgésique et antirhumatismale

Une étude à double insu a été menée durant deux semaines auprès de 78 sujets souffrant d'arthrose du genou ou de la hanche : les chercheurs ont constaté une diminution de 14 % de la douleur chez les sujets traités avec un extrait d'écorce de saule et une augmentation de 2 % chez ceux ayant reçu un placebo (68).
Au cours d'une étude à double insu portant sur 210 sujets souffrant de douleurs lombo-sacrées chroniques, les chercheurs ont constaté qu'après quatre semaines, 39 % des patients ayant reçu un extrait d'écorce de saule ne ressentent plus aucune douleur, contre 6 % des sujets du groupe placebo ($p<0,001$) (69).
Par ailleurs, deux études de pharmacovigilance portant respectivement sur 228 et 451 sujets souffrant de douleurs lombaires chroniques indiquent que l'effet antidouleur de l'écorce de saule se compare à ceux des traitements classiques (70, 71)

3.5.4 La grande ortie



Figure 20 : Planche botanique de l'ortie dioïque

3.5.4.1 La botanique de l’ortie

La grande ortie (*Urtica dioica L.*) encore appelée ortie dioïque ou ortie commune, est une ortie d'origine eurasiatique qui est, aujourd'hui, présente dans le monde entier. C'est une plante herbacée, vivace, de la famille des *Urticaceae* et du genre *Urtica*. Détestée en raison des brûlures qu'elle provoque, privée des charmes de la couleur et du parfum, cette mal-aimée n'est pourtant pas dénuée d'intérêts. Outre ses usages alimentaires, agricoles, industriels et médicinaux, cette plante aux fleurs unisexuées, portées soit par des pieds différents (diécie), soit par le même pied (monoécie très rare), offre aux chercheurs une occasion unique pour comprendre les mécanismes génétiques de la séparation sexuelle des plantes.

C'est une plante vivace herbacée de 60 à 150 cm de hauteur, formant des colonies grâce à ses longs rhizomes. Tous ses organes sont recouverts de deux types de poils : de longs poils urticants et de petits poils souples. Ses tiges sont dressées et non ramifiées.
Les feuilles vert foncé, opposées, ovales à lancéolées, sont en général deux fois plus longues que larges. Elles sont bordées de fortes dents triangulaires. Les cellules épidermiques renferment des corpuscules calcifiés appelés cystolithes. La forme plus ou moins allongée des cystolithes est un caractère dérivé propre aux *Urticacées*[1].
Les fleurs sont unisexuées, minuscules et réunies en grappes, mâles et femelles sur des pieds différents (pour la forme dioïque [2]). Les grappes femelles sont tombantes, les grappes mâles dressées. La fleur femelle est formée de 4 tépales dont deux beaucoup plus gros enveloppant un ovaire uniloculaire et deux petits extérieurs. La fleur mâle comporte 4 tépales et 4 étamines, recourbées dans le bouton et se redressant de manière élastique à l'anthèse, en projetant au loin un petit nuage de pollen. La pollinisation est anémophile.
Le fruit est un akène ovoïde, qui reste enveloppé dans les deux gros tépales accrescents.

3.5.4.2 La composition chimique des feuilles d'ortie

Un grand nombre de composés de polarité différente et appartenant à diverses classes chimiques, y compris les acides gras, des terpènes, phenylpropanes, lignanes, coumarines, triterpènes, des céramides, des stérols et des lectines ont été isolées à partir de l'ortie. Parmi celles-ci, l'acide oxalique, l'acide linoléique, 14-Octacosanol, l'acide 13 -hydroxy-9-cis ,11-trans-octadecadienoique, l'acide α-dimorphecolique (9-hydroxy -10-trans ,12-cis-acide octadécadiènoique), scopoletine, p-hydroxybenzaldéhyde, homovanillyl alcool, b-sitostérol, stigmastérol, R-24-éthyl-5a-cholestan -3b, 6a-diol, campestérol, daucosterol (et glycosides), secoisolariciresinol -9-OBD-glucoside, neoolivil, l'acide oléanolique, l'acide ursolique, Urtica dioica agglutinin et les polysaccharides RP1-RP5 (3-5, 10, 17-21).

3.5.4.3 Les propriétés pharmacologiques de l'ortie

3.5.4.3.1 L'action anti-inflammatoire

Les maladies inflammatoires des articulations sont caractérisées par un renforcement de la dégradation de la matrice extracellulaire qui est principalement médiée par des cytokines stimulées par régulation positive de l'expression des métalloprotéinases (MMP). Outre le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-alpha), l'interleukine-1beta (IL-1beta) produites par les chondrocytes et macrophages du liquide synoviale articulaire, l'ortie régule l'expression des MMP de cytokines inflammatoires. L'inhibition de ces deux cytokines est adaptée aux cibles moléculaires des thérapeutiques antirhumatismales.

Le but de la présente étude était de clarifier les effets de l'acide 13-Hydroxyoctadecatriènique, extrait de l'ortie, sur l'expression de métalloprotéinase-1, -3 et -9 (MMP-1, -3, - 9). Des chondrocytes humains ont été cultivés sur du collagène de type II dans des boîtes de Pétri, exposés à l'IL-1β et traités avec ou sans acide 13-Hydroxyoctadecatrienic. Une analyse par immunofluorescence en microscopie et une analyse par western blot ont montré que l'extrait d'ortie réduit de manière significative la production de l'IL-1β responsable de l'expression de metalloproteinase-1, -3 et -9 sur les chondrocytes in vitro.
Le potentiel de l'extrait de feuilles d'ortie pour réprimer l'expression des métalloprotéases matricielles pourrait expliquer son efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoarthrose. Ces résultats suggèrent que la substance l'acide 13-Hydroxyoctadecatriènique est l'un des plus actifs en substances anti-inflammatoires et qu'il pourrait être un remède prometteur pour le traitement de maladies inflammatoires.

3.5.4.3.2 L'action anti-oxydante de l'ortie

Dans cette étude, l'extrait aqueux de l'ortie (*Urtica dioica L.)* a été étudié pour son activité antioxydante. Les propriétés antioxydantes de l'extrait aqueux de l'ortie ont été évaluées à l'aide de différents tests antioxydants, notamment la réduction de la puissance de piégeage des radicaux libres, de l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, et le métal chélatant les activités oxydantes.

L'extrait aqueux de l'ortie à 50, 100 et 250µg/mL avait une puissante activité antioxydante, car il a montré respectivement un taux de 39, 66 et 98% d'inhibition de la peroxydation de l'acide linoléique en émulsion, tandis que 60 µg/mL d'alpha-tocophérol, n'a exposé le milieu qu'à seulement 30% d'inhibition. En outre, l'extrait aqueux de l'ortie est efficace pour réduire la puissance de piégeage des radicaux libres à la même concentration.

Ces différentes activités anti-oxydantes ont été comparées à la norme anti-oxydantes de composants tels que le butylhydroxyanisol (BHA), le butylhydroxytoluène (BHT), la quercétine, et l'alpha-tocophérol. Il en résulte que la totalité des composés phénoliques contenus dans l'extrait ont été déterminés comme étant l'équivalent (72).

3.5.4.4 L'étude toxicologique de l'ortie

La DL50 de l'extrait aqueux ou infusion de racines après administration par voie intraveineuse à des rats a été respectivement de 1721mg/kg de poids corporel et de 1929mg/kg de poids corporel. L'administration orale d'une infusion de racines à des rats a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 1310mg/kg de poids corporel (3).

3.5.5 Le cassis



Figure 21 : Le cassis

Le Cassis ou Groseillier Noir (*Ribes nigrum L.*) appartient à la Famille des *Grossulariaceae* ou *Saxifragaceae*.

En France, les vertus médicinales du cassis furent mises en avant dès le 16ème siècle, on lui reconnaissait le pouvoir de guérir les morsures de vipère. Il fut ensuite décrit au 18ème siècle comme un remède à tous les maux. On le disait ‘’fortifiant, tonique, apéritif, diurétique et propre à chasser la pierre ‘’.

Le cassis est particulièrement indiqué chez les sujets atteints de rhumatismes dégénératifs, inflammatoires, douloureux, avec des poussées d’oedèmes prédominant sur les articulations périphériques (boulet, grasset, jarret).

3.5.5.1 La botanique :

Le cassis est un arbrisseau d’environ 1,5 m de haut, buissonnant, dont l’odeur aromatique provient de petites glandes résineuses jaunes situées sous ses feuilles. Elles sont caduques, alternes, pétiolées, tri ou pentalobées, pubescentes et pâles en dessous. Elles sont récoltées de mai à juillet. Ses baies sont pulpeuses, noir-brillant, rassemblées en grappes pendantes. Le

cassis pousse actuellement à l'état sauvage en Europe centrale et orientale, en Asie septentrionale ainsi que dans le Nord-Est de la France.

3.5.5.2 Composition chimique de la feuille de cassis (Ribis nigri folium) :

- Flavonoïdes (environ 1 %) : dérivés du kaempférol et du quercétol, hétérosides du myricétol et de l'isorhamnétol, de l'isoquercétol, hyperoside, rutine, sakuranétine, catéchol, épicatéchol, gallocatéchol et épigallocatéchol, astragaloside.

- Oligomères proanthocyanidiques (OPC) : pigments naturels atoxiques, rouges à bleus, prodelphinidols dimères et trimères à activité anti-inflammatoire.

- Dérivés de l'acide hydroxycinnamique.

- Tanins (8,5 %).

- Acides phénols : chlorogénique, caféique, hardwickique, p-coumarique, férulique.

- Acides alcools citrique, glycolique, malique.

3.5.5.3 Propriétés pharmacologiques :

3.5.5.3.1 Activité anti-inflammatoire, anti-arthritique, anti-dégénérative :

Cette activité anti-inflammatoire complexe dose dépendante se manifeste 2 à 4 heures après l'administration du produit et s'explique par les prodelphinidines, par l'action anti-radicalaire, par son action inhibitrice enzymatique (lipo et cyclo-oxygénase, histidine-décarboxylase, élastase, collagénase, peroxydase, hyaluronidase, phosphodiestérase de l'AMPc, aldolase-

réductase), par la stimulation de l'hydroxylation de la proline et l'inhibition de la voie de l'acide arachidonique.

3.5.5.3.2 Activité anti-oxydante :

Le cassis :
- augmente l'activité de la glutathion-peroxydase ;
- inhibe la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase ce qui entraîne une diminution de la synthèse des médiateurs lipidiques de l'inflammation (prostaglandines) ;
- inhibe la libération d'histamine ;
- piége les radicaux libres ;
- inhibe la xanthine-oxydase et la formation des lipoperoxydes, par l'intermédiaire des OPC ;
- protège de la dégradation du collagène d'origine enzymatique (collagénase, élastase, peroxydase…) ou non enzymatique (par les radicaux libres) ;
- régule l'agrégation plaquettaire et la microcirculation.

3.5.5.3.3 Protecteur de la paroi capillaire (du fait des OPC et de l'activité vitaminique P et C)

Le Cassis :
- diminue la perméabilité capillaire ;
- augmente la résistance capillaire ;
- améliore la rhéologie sanguine ;
- diminue l'agrégabilité érythrocytaire et la viscosité plasmatique.

3.5.5.3.4 Effets secondaires et toxicité :

Le cassis ne provoque aucun effet secondaire.

Le cassis constitue une plante majeure de l'arsenal thérapeutique au niveau rhumatologie : elle est d'utilité quotidienne, maniable et d'une parfaite innocuité.

3.5.6 La résine de Boswellia



Figure 22 : Le Boswellia

3.5.6.1 Historique

La résine qui exsude du Boswellia est connue depuis très longtemps par les populations indigènes sous le nom de « *Salai guggal* ». Elle est utilisée dans la médecine traditionnelle Ayurvédique comme traitement contre les rhumatismes, les maladies respiratoires et les troubles digestifs. Elle était également utilisée contre les piqûres de scorpions et les morsures de serpents (107).

Les propriétés anti-arthritiques de la résine de *Boswellia serrata* sont décrites dès 1949 dans des traités de médecine indienne.

3.5.6.2 Matière première

3.5.6.2.1 La plante

Le *Boswellia serrata* est un grand arbre à feuilles caduques de la famille des *burceraceae* qui pousse abondamment dans les zones sèches et vallonnées de l'Inde et de l'Afrique du nord. Ses fleurs son blanches et poussent en bouquets. Il est également connu sous le nom d' « arbre à encens » (107).

3.5.6.2.2 La drogue

La substance utilisée est la résine de l'arbre *Boswellia serrata*. La résine est une substance pâteuse de couleur jaune translucide. Elle suinte de l'écorce de l'arbre. La résine est extraite de l'arbre par raclage d'une portion de l'écorce, de 15 à 20 cm de large. La technique consiste à réaliser des incisions transverses en amont et en aval de la portion voulue, puis de détacher l'écorce du tronc. La résine qui exsude de l'arbre est alors collectée durant les 10 à 12 jours suivants (107). Chaque arbre donne environ 1 kg de résine par an.
Par un procédé industriel d'extraction l'on obtient un extrait final représentant environ 12% du matériel initial. Le constituant majeur est l'acide boswellique, il représente 30% des acides boswelliques contenus dans l'extrait.

3.5.6.2.3 Composition chimique

La résine de Boswellia se compose de trois parties différentes :

- L'huile essentielle
- Les terpenoïdes
- La gomme

3.5.6.2.3.1 L'huile essentielle

L'huile représente 16% de la résine totale. Elle contient essentiellement des monoterpènes (13.1%), des sesquiterpènes (1%), et des diterpènes (42.5%) (108).
Des analyses chromatographiques ont révélé une douzaine de constituants différents dont les proportions sont variables en fonction de l'arbre source. Sur le plan biologique, elle semble avoir un effet immunostimulant en activant la prolifération lymphocytaire.

3.5.6.2.3.2 Les terpénoïdes

Ils sont extraits à partir de la fraction non-volatile de la résine.

Les analyses de la fraction non volatile de la résine ont révélé la présence de 5 constituants essentiels (109):

- les acides terpéniques
- les composés neutres : méthylchavicol, et -amyrines, serratol, alcool diterpénique, phytostérol et sitostérol.
- 4 acides triterpéniques tétracycliques
- 4 acides triterpéniques pentacycliques dont l'acide boswellique qui sont identifiés comme étant les composés responsables de l'activité anti-inflammatoire et anti-arthritique de l'extrait de Boswellia serrata.

3.5.6.2.3.3 La gomme

La gomme est composée d'eau, d'acides glucuroniques et de sucres : glucose, arabinose, rhamnose, galactose, fructose et idose (107).

3.5.6.2.4 Etude pharmacocinétique

Les acides boswelliques montrent donc une absorption intestinale rapide (pic plasmatique 4,5 h après absorption). Les auteurs indiquent une absorption stomacale du fait du caractère acide de ces composés (110). Le temps de demi-vie plasmatique est de 6 heures, une administration de l'extrait toutes les 6 heures est donc nécessaire pour maintenir une concentration plasmatique en acides boswelliques convenable.

3.5.6.2.5 Etude toxicologique

3.5.6.2.5.1 Toxicité aiguë

La dose toxique d'extrait de *Boswellia serrata* a été évaluée chez le rat et le lapin. La DL50 dans ces espèces est supérieure à 5 g/kg (111).

3.5.6.2.5.2 Toxicité chronique

Des études menées chez le rat et les primates ont montré que l'administration d'acides

boswelliques pendant 3 mois à 10 fois la dose recommandée ne montre aucun effet néfaste (107). Une autre étude menée chez le rat montre qu'une administration de 1g/kg d'extrait de *Boswellia serrata* pendant 4 mois n'entraîne aucune modification biochimique ni hématologique.

3.5.6.2.6 Etude pharmacologique

3.5.6.2.6.1 Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire

Les premières études concernant les effets anti-inflammatoires d'un extrait de *Boswellia serrata* ont été réalisées en 1988 (112). L'administration orale d'un extrait alcoolique de Boswellia provoquait une diminution de l'afflux de polynucléaires et réduisait le volume d'exsudat dans des modèles de pleurésies induites par du carragheen chez le rat.
L'administration orale d'acides boswelliques à des doses de 50 à 200 mg/kg produit une inhibition significative du gonflement de la patte induit au carragheen chez le rat. L'extrait de Boswellia provoque une inhibition de 39 à 75% du gonflement contre 47% d'inhibition avec l'administration de phénylbutazone (107).
L'analyse séparée des divers constituants d'une mixture d'acides triterpéniques pentacycliques montre que l'effet anti-inflammatoire maximal est obtenu avec un dérivé pyrazol de l'acide boswellique.

3.5.6.2.6.2 Mise en évidence de l'effet anti-arthritique

Les acides boswelliques ont été évalués dans divers modèles d'arthrites induites (107). Une administration orale de 50 à 200 mg/kg d'acides boswelliques donne une efficacité anti-arthritique comparable à celle de la phénylbutazone. Les acides boswelliques inhibent significativement l'afflux de cellules sanguines inflammatoires dans l'articulation. Ils permettent également une diminution du taux de transaminases plasmatiques qui sont des marqueurs de l'inflammation.
D'autres études ont montré que l'utilisation d'acides boswelliques permet de prévenir la diminution du taux de glycosaminoglycanes dans le cartilage de rat ayant subit une induction d'arthrite (107).

Un traitement oral aux acides boswelliques permet de réduire le taux d'enzymes responsables du catabolisme cartilagineux comme la glucuronidase, la Nacétylglucosaminidase, les cathepsine B1, B2 et D, ainsi que l'excrétion urinaire d'hexosamines, d'hydroxyproline et d'acides uroniques qui sont des marqueurs de la dégradation cartilagineuse. (156)

3.5.6.2.7 Mode d'action

3.5.6.2.7.1 Action sur la lipo-oxygénase

Plusieurs études ont montré que les acides boswelliques inhibent de façon dose-dépendante la formation de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique (113, 114).
Ces études indiquent que ces composés agissent directement sur la 5-lipo-oxygénase, prévenant ainsi spécifiquement la formation des leucotriènes.
L'inhibition de la lipo-oxygénase par plusieurs dérivés issus d'une mixture d'acides boswelliques a été étudiée. Les résultats ont montré que la meilleure inhibition est apportée par l'acide acétyl-11-kéto-boswellique (113).

3.5.6.2.7.2 Action sur la cyclo-oxygénase

Des expérimentations ont montré que ces acides boswelliques n'affectent pas le fonctionnement de la cyclo-oxygénase et ne modifient, par conséquent, pas la synthèse des prostaglandines (113).

3.5.6.2.7.3 Action sur les élastases leucocytaires

Une étude menée sur des leucocytes humains mis en culture a montré que l'adjonction d'extrait de Boswellia serrata inhibait la formation de leucotriènes ainsi que l'activité des élastases leucocytaires dans la culture cellulaire (115). Ces élastases sont des enzymes pro-inflammatoires et leur inhibition pourrait bien contribuer à l'effet anti-inflammatoire des acides boswelliques.

3.5.6.2.8 Etudes cliniques

3.5.6.2.8.1 Chez l'homme

Une étude menée en double aveugle avec contrôle placebo, menée sur 30 patients arthrosiques, a montré qu'un mois de traitement, à 200 mg/personne 3 fois par jour, d'une mixture d'acides boswelliques administrée oralement entraîne une amélioration significative de la raideur matinale, du gonflement articulaire, de la douleur et de la fonctionnalité articulaire (107).

En 2003, (116) une étude est réalisée chez l'homme sur 30 patients atteints d'arthrose du genou. Elle indique qu'avec un traitement oral de 8 semaines avec un extrait de Boswellia les patients montrent une diminution significative de la douleur et une reprise de la fonctionnalité articulaire (flexion du genou et marche sur une distance donnée). Les analyses radiographiques n'ont pas permis de mettre en évidence un quelconque effet chondroprotecteur.

Toutes les études concernant l'efficacité de *Boswellia serrata* dans le traitement de l'arthrose chez l'homme indiquent un effet symptomatique favorable de l'extrait.

3.5.6.2.8.2 Chez le cheval

Une étude clinique multicentrique mais non contrôlée a était réalisée sur des chevaux atteints d'arthropathies chroniques. Cette étude compare les symptômes cliniques, avant et après une supplémentation avec un extrait de résine de *Boswellia serrata*.

Une dose orale de 4000 mg/100kg apporte une diminution significative de la sévérité des signes cliniques (douleur, boiterie, raideur) après les 6 semaines de traitement. L'amélioration est visible sur 71% des chevaux. De plus quelques témoignages de guérison [209] peuvent soutenir cette étude :

-un cheval atteint d'arthrite réfractaire à tous les traitements classiques aurait repris la compétition après 30 jours de traitement oral aux acides boswelliques.

-un autre cas concerne un cheval atteint d'arthrite du genou post-opératoire dont la douleur aurait considérablement diminué après quelques jours de traitement.

-d'autres vétérinaires rapportent l'efficacité du traitement aux acides boswelliques dans plusieurs pathologies ostéoarticulaires inflammatoires chroniques.

3.5.7 La prêle



Figure 23 : La prêle

La prêle (*Equisetum arvense*) appartient à la famille des *Equisétacées*. La prêle, également surnommée « queue de cheval » ou encore « queue de renard » en raison de l'aspect filiforme de son rameau est une plante utilisée traditionnellement comme diurétique.

3.5.7.1 Botanique

La prêle est une plante herbacée vivace de 20 à 60 cm de hauteur, dépourvue de fleurs et par conséquent de graines et de fruit, à rhizome noir souterrain traçant d'où partent des radicelles. Les tiges qui en sont issues sont de deux sortes :

- des tiges fertiles, qui poussent en mars-avril : courtes (environ 20 cm), de couleur rougeâtre, d'un diamètre assez gros, et articulées. Elles portent à chaque noeud de petites feuilles triangulaires soudées en verticille terminé par un épi oblong jaune-brun dans lequel se trouvent les spores reproductrices.
- des tiges stériles qui poussent en mai-juin, lorsque les premières tiges sont flétries : plus hautes (environ 60 cm), de couleur vert-pâle, grêles, cannelées et creuses. Elles sont divisées en segments séparés par des noeuds portant des verticilles de rameaux simples.

Poussant jusqu'à 2 500 mètres d'altitude, la prêle est très répandue dans toute l'Europe, ainsi que dans le reste de l'hémisphère boréal : Amérique du Nord et Asie du Nord. Elle pousse sur

des terrains humides argileux et siliceux, où elle indique la présence d'une nappe aquifère haute : bords des étangs, ruisseaux, talus, champs et chemins.
Les parties aériennes stériles de la plante sont utilisées en médecine.

3.5.7.2 Composition chimique des parties aériennes

- Matières minérales : silice dont des silicates hydrosolubles. Le silicium est présent sous la forme de concrétions d'opaline déposées sur les épidermes, les collenchymes périphériques, l'endoderme des tiges et des rameaux

- Chlorure et sulfate de potassium, phosphate et surtout carbonate de calcium, fer, manganèse, magnésium, sodium, soufre

- Polyphénols

- Flavonoïdes : hétérosides du quercétol et du kaempférol, dérivés de l'acide hydroxycinnamique

- Tanins

- Saponosides : équisétonoside

- Traces d'alcaloïdes dérivés de la pyridine

- Stérols, thiaminases, pectines

- Acide ascorbique

- Dérivés flavoniques

3.5.7.3 Principales propriétés pharmacologiques

3.5.7.3.1 Action trophique au niveau ostéo-articulaire, vasculaire et cutané : rôle du silicium

Son activité favorisante de la minéralisation osseuse a été mise en évidence chez des patients présentant un retard de consolidation osseuse (103).
In vitro, il a été mis en évidence une augmentation de la production de collagène par des ostéoblastes en culture lorsqu'ils sont mis en contact sur des lames de verre sur lesquelles de la silice a été fixée (102).

Il a été également montré qu'un complexe végétal contenant de la silice issue de la prêle a une activité anti-élastase (l'élastine étant notamment responsable de l'élasticité du derme) (104.).

3.5.7.3.2 Action astringente, cicatrisante et hémostatique

La prêle, de par sa composition, est astringente, cicatrisante et hémostatique.

3.5.7.3.3 Action diurétique

La prêle renferme plusieurs principes actifs dont certains flavonoïdes qui expliquent son action diurétique (105)**.** Elle est également hypo-uricémiante, anti-oedémateuse et anti-oxydante.

3.5.7.3.4 Action anti-inflammatoire et antalgique

Un extrait hydro-alcoolique de prêle a montré une activité anti-inflammatoire et antalgique dose-dépendante(106)**.**

3.5.7.3.5 Toxicité et effets secondaires

La prêle comme le cassis ne procure aucune toxicité ni effet secondaire.

3.5.7.3.6 Principales indications

- Troubles de la minéralisation osseuse
- Ostéoporose

3.5.8 Le bambou



Figure 24 : Le bambou

Le bambou est de la famille des *graminées*, plus précisément des *poacées*. On en recense environ 80 genres et plus de 1300 espèces. Le rhizome, tige souterraine à partir de laquelle se développent les racines et la partie aérienne du bambou, stocke les réserves nécessaires à la croissance spectaculaire des turions (pousses).

Le bambou est une plante insolite : sa résistance mécanique est supérieure à l'acier à certains égards. Certaines espèces de bambous poussent de 1 mètre en 24 heures. C'est la seule plante qui ait survécu dans l'épicentre de l'explosion atomique d'Hiroshima, ses racines peuvent s'étendre jusqu'à 200 km par hectare, le bambou pousse jusqu'à 4000 m d'altitude comme dans les jungles chaudes et humides.

Dans de nombreux pays le bambou est utilisé comme aliment. Sur le plan nutritif, les jeunes pousses sont non seulement comestibles mais renferment de riches éléments tels le potassium, le silicium et la vitamine A et peuvent contenir jusqu'à 17 acides aminés.

Sa richesse en silicium (99%) est supérieure à celle de la Prêle (6%). Il stimule la synthèse du collagène contenu dans les tissus osseux et conjonctifs et facilite ainsi la reconstitution du cartilage détruit au cours des maladies articulaire comme l'arthrose.

3.6 Les oligoéléments

3.6.1 Le selenium

Le sélénium est un élément chimique, de la famille des *chalcogènes*, de symbole Se et de numéro atomique 34.

C'est un oligoélément, mais à très faible dose, il est toxique (voire très toxique sous certaines formes) à des concentrations à peine plus élevées que celles qui en font un oligoélément indispensable.
Le sélénium a été découvert par les chimistes Jöns Jacob Berzélius (1779-1848) et Johan Gottlieb Gahn en 1817 dans la matière subsistant lors de la préparation d'acide sulfurique.

3.6.1.1 L'origine du sélénium

Le sélénium est un métalloïde largement distribué dans la croûte terrestre, mais sa teneur dans les sols varie considérablement d'une région à l'autre du globe, ce qui est l'élément déterminant de la survenue de carence ou d'excès en sélénium chez l'homme et chez l'animal (73).
Dans les aliments, le contenu en sélénium dépend avant tout de sa concentration dans les sols et de sa disponibilité. Les concentrations sont fonction de la teneur initiale des plantes avant leurs décompositions dans le sol.
Sa concentration dans les eaux est également variable, de quelques mg/L à plusieurs centaines de mg/L pour certaines eaux superficielles. Dans la plupart des cas elle est inférieure à 10mg/L. Un lessivage du terrain peut être la cause de sa présence dans les eaux superficielles.

3.6.1.2 Le métabolisme du sélénium

3.6.1.2.1 L'absorption du sélénium

L'absorption du sélénium se fait principalement dans le duodénum par un transport actif, grâce à une pompe à sodium. Différents éléments peuvent influencer son absorption : le soufre, le plomb et l'arsenic diminuent le taux d'absorption du sélénium ; il en est de même pour le Fe3+ qui précipite avec le Se pour former un complexe non assimilable par les entérocytes.
Les formes inorganiques comme le sélénite de sodium et le sélénate de sodium sont absorbés respectivement à 62% et 94% chez les monogastriques. Toutefois, les sélénates ont une excrétion urinaire 6 fois plus élevée et qui se produit 3h plus tôt que celle des sélénites (74).

Les formes organiques telles que la sélénométhionine et la sélénocystéine sont respectivement absorbées à 81% et 86% et excrétées à 13,9% et 5,8% chez le rat (75, 76).

3.6.1.2.2 Le transport du sélénium

Le sélénium absorbé au niveau de l'intestin est rapidement capté par le foie et les globules rouges. Ces derniers réduisent le sélénium, lequel repasse ensuite dans le plasma où il se lie non spécifiquement à des protéines, sans doute au niveau de leur groupement thiol. Les α et β globulines ont la plus grande affinité pour le sélénium ; il se lie également à l'albumine, aux LDL et aux VLDL. Dans le plasma 1 à 2 % du sélénium est lié à la gluthathion peroxydase (GSH-Px) (21).
Le sélénium est ensuite distribué dans les tissus cibles (rein, foie, muscles, os, rate, pancréas, poumons) selon des mécanismes encore inconnus.

3.6.1.2.3 L'élimination du sélénium

L'excrétion rénale est la voie principale d'élimination du sélénium. Lors d'apports suffisants en sélénium, 60% est excrété par voie urinaire et 35% par voie fécale via la bile. La voie pulmonaire reste une voie mineure dans l'excrétion du Se.
L'excrétion de sélénium varie au cours de la journée, elle est en particulier affectée par la prise de nourriture (21).

3.6.1.3 Le rôle physiologique du sélénium

3.6.1.3.1 Les rôles antioxydants de la glutathion peroxydase (GSH-Px) et protection des membranes

Le sélénium constitue le site actif de l'enzyme glutathion peroxydase. La glutathion peroxydase est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélénocystéine (dans laquelle l'oxygène du

groupement hydroxyle de la sérine est remplacé par le sélénium). La glutathion peroxydase est présente dans les liquides extracellulaires et dans les cellules au niveau du cytosol et des mitochondries. Elle assure la transformation des hydroperoxydes organiques, lipidiques notamment, de type ROOH en ROH. Il va pouvoir lutter conter les radicaux libres qui, en trop grand nombre, vont attaquer et détruire l'ADN.

La concentration de ces peroxydes régule les voies de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase influençant la synthèse des eicosanoides.

Dans les plaquettes humaines, l'activité de la GSH-Px est particulièrement élevée et l'activité enzymatique de la GSH-Px est étroitement liée à la concentration en sélénium. Ceci peut expliquer que l'agrégation, la production de thromboxane B2 et la synthèse de dérivés de la voie de la lipooxygénase soient augmentées dans les plaquettes de sujets déficients en sélénium. L'administration de sélénium chez ces sujets, tout en augmentant l'activité de la glutathion peroxydase plaquettaire, s'oppose à l'activation plaquettaire et diminue la synthèse des dérivés pro-agrégants et pro-inflammatoires.(117)

3.6.1.3.2 Rôle du sélénium dans la réponse immunitaire

Le sélénium se conduit comme un modulateur de la production de médiateurs de l'inflammation. Lors de carences, la production de prostacycline antiagrégante et vasodilatatrice est diminuée au profit du thromboxane A2 proagrégant et vasoconstricteur. La complémentation en sélénium inverse cette tendance (77).

Lors de carences en vitamine E et sélénium, une supplémentation en ces deux éléments (l'un et/ou l'autre) induit une potentialisation de la réponse en anticorps. D'autre part, le sélénium intervient sur l'immunité en stimulant la migration des cellules phagocytaires, la phagocytose et la réactivité des lymphocytes (78).

3.6.2 Le cuivre

3.6.2.1 L'origine

Le cuivre (Symbole Cu) (latin : cyprium, bronze de Chypre), est un oligoélément indispensable à la vie des hommes et des animaux.

Le cuivre est un métal rouge brun, le premier métal travaillé par l'homme, découvert à partir des pierres « autour du feu » dès -5000 ans en Anatolie et conjointement en Egypte.
En Inde, elle est apparue en -2500 ans et en Amérique les civilisations précolombiennes l'ont développé jusqu'au 16ème siècle à l'arrivée des Conquistadors.
L'âge du cuivre correspond au chalcolithique (-2500 à -1800 ans) des préhistoriens ou la pierre et l'os côtoient les premiers outils, poteries et bijoux en cuivre. A cette époque essentielle de l'histoire de l'humanité, l'homme fabrique des bracelets aux pouvoirs symboliques et médicinaux puissants.
De nombreux vestiges archéologiques attestent de l'omniprésence de bracelets de cuivre aux vertus bénéfiques dans les civilisations Egyptienne, Chaldéenne, Grecque, Romaine.
A l'ère de la médecine moderne, il a été prouvé que l'oxydation cutanée du cuivre magnétisé favorisait le passage transcutané puis systémique (dans la circulation sanguine) de ce métal aux puissantes propriétés anti-inflammatoires expliquant l'effet bénéfique sur les douleurs de l'arthrose (81, 82).

3.6.2.2 Le mode d'action

Notre corps en contient un peu moins d'un gramme et pourtant cet oligoélément essentiel, intervient dans le développement et l'homéostasie de l'organisme. Il participe à de très nombreuses réactions chimiques et enzymatiques (co-facteur).

3.6.2.2.1 L'action du cuivre sur l'interleukine-1

Son pouvoir anti-arthrosique connu depuis l'antiquité est lié à son effet anti-interleukine 1 (messager inter et intracellulaire impliqué dans les phénomènes inflammatoires et de destruction osseuse et cartilagineuse). Le cuivre inhibe la sécrétion monocytaire de l'interleukine 1 (IL-1), cytokine (messager entre les cellules), responsable de la destruction cartilagineuse et osseuse.

3.6.2.2.2 Son action chondromodulatrice

Le cuivre a une action protectrice des cartilages articulaires. Elle est possible par l'augmentation de la synthèse du collagène due à l'activation des lysyls oxydases**.**
C'est un co-facteur d'enzymes clefs permettant l'homéostasie du cartilage: La lysyl oxydase, la stromélysine et la SOD. En effet, le cuivre est indispensable:

- améliore le réseau de collagène de type II du cartilage articulaire, véritable "treillis" du cartilage, en stimulant la lysil oxydase (LysO), enzyme responsable de la stabilité des fibrilles de collagène en favorisant leurs interconnexions.

- il protège la matrice cartilagineuse en inhibant la stromélysine (StroM), enzyme de dégradation des protéoglycannes.

- il stimule la superoxyde-dismutase (SOD), enzyme " poubelle" qui élimine les déchets toxiques (radicaux libres) du tissu cartilagineux.

3.6.2.2.3 Son action anti-oxydante

Le cuivre possède une puissante action anti-oxydante qui s'exerce par le biais de la superoxyde-dismutase (Cu-Zn-SOD1 et 3). Le cuivre élimine ainsi les dangereux radicaux libres, déchets toxiques produits lors des réactions chimiques de l'organisme.

3.6.2.2.4 Ses autres actions

Le cuivre intervient également dans le transport de l'O_2 dans le sang (synthèse de l'hémoglobine), la respiration cellulaire par la synthèse des cytochromes, la minéralisation osseuse, la neurotransmission, les défenses immunitaires et infectieuses.
La forte déperdition en cuivre par la sueur est une cause méconnue de carence cuprique notamment chez les sportifs expliquant la fréquence de survenue de douleurs articulaires, fractures de fatigue, claquages et tendinites.

3.6.2.3 La toxicité du cuivre

Compte tenu de l'état des connaissances actuelles sur ce sujet, la supplémentation en cuivre dans les compléments alimentaires est très souvent recommandée et a lieu à très petite dose très loin des doses toxiques (0,5 mg/kg/j chez l'homme), ou des doses létales (15 mg/Kg/j).
Chez l'homme, une intoxication aiguë se traduit par des diarrhées hémorragiques, vomissements de couleur bleue (sels cuivriques) et une anémie hémolytique.

3.6.2.4 La pharmacocinétique du cuivre

L'absorption intestinale dépend de chaque individu et de nombreux autres oligoéléments (Fer, Mn, Zn…) mais aussi de la vitamine C, du calcium,… Seulement 25 à 60 % du cuivre ingéré est absorbé par voie digestive et passe dans la circulation générale.
Le cuivre est transporté à 90 % lié à la ceruléoplasmine puis stocké dans le foie, le système nerveux central, les muscles, les os, les hématies et les reins.
La demi-vie sanguine est de l'ordre de 13 à 33 jours.
L'excrétion est biliaire à 90 % environ, et faiblement rénale (3 %) et assez fortement sudorale lors des exercices physiques, à la chaleur mais aussi marginalement salivaire. (83, 84)

3.6.2.5 Les études réalisées

Cet oligo-élément a montré, chez l'homme, dans une vaste étude prospective contrôlée, randomisée, en double insu contre placebo, impliquant plusieurs Centres Hospitaliers et Universitaires Français (CHU) qu'il réduisait la douleur à l'effort de 30 % ($p = 0,02$) dès le premier mois de traitement chez des patients gonarthrosiques (n=102) versus placebo (n=109) et jusqu'à 50 % au bout de 4 mois. Or il possède l'avantage d'être bien toléré par l'estomac, ce qui n'est pas forcément le cas des anti-inflammatoires couramment utilisés contre l'arthrose. (85)
Le cuivre, agirait en enrayant le processus inflammatoire (anti-IL1), et en augmentant la quantité d'antioxydants par son action CuZN-SOD1-3.

3.6.3 Le zinc

Le zinc est un métal de couleur bleu-gris, moyennement réactif, qui se combine avec l'oxygène et d'autres non-métaux. La carence en zinc peut être responsable d'un retard de croissance, de l'hypogonadisme, d'une perte d'appétit, d'un ralentissement de la cicatrisation.

3.6.3.1 Les propriétés du zinc

On découvre au zinc des fonctions multiples et méconnues pendant de nombreuses années. Il semble qu'il joue de nombreux rôles :

- intervient dans la synthèse protéique : Il activerait la RNA-Polymérase
- existe dans plusieurs enzymes : anhydrase carbonique, alcool-deshydrogénase, carboxypeptidase du pancréas
- pourrait jouer un rôle dans le transport du glucose dans les cellules ; 20 % du zinc se retrouve sur les téguments où sa carence provoque des lésions chroniques
- stimulerait la production de lymphocytes T et jouerait ainsi un rôle dans l'immunité
- participe au métabolisme glandulaire (génital)
- indispensable à l'activité de certaines vitamines
- participe, au niveau de la peau et des phanères, à la synthèse du collagène et de la kératine.
- est un des constituants de la superoxyde-dismutase (SOD), enzyme qui protège les cellules contre les effets néfastes des radicaux libres, ce qui lui confèrerait des propriétés anti-oxydantes intéressantes dans l'arthrose

Une carence en zinc chez le poulain favorise l'apparition de pathologies du développement dont l'ostéochondrose. (86)

3.6.4 Le manganèse

Le manganèse intervient dans l'activité de nombreuses enzymes impliquées dans la protection des cellules contre les radicaux libres avec la superoxyde dismutase (SOD). II participe aussi à la synthèse du tissu conjonctif, au développement du cartilage et des os, à la régulation du

glucose, au métabolisme du cholestérol, à la synthèse de l'urée au niveau du foie (arginase). II joue un rôle dans l'activité hormonale, en favorisant la production de lait maternel et de certaines hormones sexuelles. Le manganèse participe à la formation d'acétylcholine, un neuromédiateur d'une importance capitale.

Les anomalies du squelette sont les symptômes cliniques les plus évocateurs d'une carence en Mn. Chez le veau, cela peut se marquer par des membres tordus et plus courts, la tuméfaction des genoux et des articulations des membres postérieurs et de la chondrodystrophie congénitale. Chez les bovins à l'engraissement et les animaux adultes, la présence de jarret fort droit et d'une tuméfaction dure à la face inféro-interne de cette articulation doit faire penser à une carence possible en Mn.

3.7 L'homéopathie

L'homéopathie est une technique thérapeutique unique en son genre suscitant toujours beaucoup de controverse, l'homéopathie est pratiquée un peu partout dans le monde tant par des médecins, des pharmaciens, des dentistes et des vétérinaires que des naturopathes, et de nombreux autres professionnels de la santé.

Créée au début du XIXe siècle par Samuel Hahnemann, elle repose essentiellement sur deux fondements :

- La loi de similitude. Le semblable guérit le semblable; ce principe, veut qu'une substance qui provoque un groupe de symptômes chez un individu en bonne santé puisse guérir une personne malade chez qui se manifeste le même groupe de symptômes. C'est ce principe qui a donné son nom à l'homéopathie, des mots grecs homeo et pathos signifiant respectivement « similaire » et « maladie ou souffrance ».

- Le procédé des hautes dilutions. La théorie homéopathique allègue que la dilution d'un remède peut en potentialiser les effets curatifs. Les remèdes homéopathiques sont dilués plusieurs fois dans l'eau ou dans un mélange d'eau et d'alcool, au point qu'on n'y trouve habituellement plus de trace chimique des molécules qui composaient la substance originale. Entre les dilutions successives, on administre au remède une série de secousses (appelées succussions dans le jargon des homéopathes)

dans le but de le « dynamiser ». Suivant le principe des hautes dilutions, plus grand est le nombre de dilutions, plus puissant est le remède.

Ni l'un ni l'autre de ces fondements n'a, à ce jour, recueilli l'assentiment de la communauté scientifique. La loi de similitude s'oppose à l'approche médicale classique qui, pour combattre la maladie, se base sur des médicaments dont le but est d'éliminer les symptômes ou de détruire les agresseurs.

Quant au procédé des hautes dilutions, il va à contre-courant de la pharmacologie moderne qui se fonde sur l'activité biologique de molécules précises: du point de vue du chimiste, tout effet thérapeutique est attribuable à des molécules spécifiques. Or, dans la majorité des préparations homéopathiques, on ne trouve plus ces molécules.

Par conséquent, il n'y a rien d'étonnant à ce que le sujet ait provoqué dans le passé - et provoque toujours - de très vifs débats parmi les scientifiques. Malgré cela, les remèdes homéopathiques soignent des malades depuis deux cents ans et rien n'indique que la popularité de cette thérapeutique soit en déclin.

3.7.1 Rhus toxicodendron

Le remède est préparé à partir des jeunes pousses récoltées en fin d'été du sumac vénéneux. C'est un arbrisseau originaire des Etats-Unis et du Japon.
La teinture mère de sumac vénéneux est préparée à la teneur en éthanol de 65 % V/V, à partir d'un jeune rameau feuillé, frais, de Rhus toxicodendron. Sa sève est particulièrement caustique pour la peau.

3.7.1.1 Les indications

Les indications du rhus toxicodendron sont les douleurs rhumatismales déclenchées ou aggravées par le temps humide et froid, quelle que soit leur localisation.

Le cheval doit présenter une raideur articulaire douloureuse au repos et au début du mouvement, et être améliorée pendant le mouvement et réapparaître avec la fatigue. Le cheval au parc marchera beaucoup pour éviter la douleur de l'immobilisation

3.7.1.2 Les situations aggravantes

La douleur et par conséquent la boiterie sera aggravée par l'humidité (le cheval est moins handicapé par temps sec que par temps humide), par l'immobilité, le repos, au début des mouvements, par la fatigue physique.

3.7.1.3 Les situations améliorantes

Le cheval sera amélioré par la chaleur, les mouvements lents, les changements de position, la friction de produits chauffants, par les applications chaudes. Le cheval sera donc amélioré l'été avec des sorties quotidiennes ou une mise au parc de quelques heures dans la journée

3.7.1.4 Les dilutions recommandées

Les dilutions utilisées en médecine sont traditionnellement en 5CH ou 9CH, à raison de 3 à 5 granules par prise, trois fois par jour, ou en gouttes soit 5 à 10 gouttes par prise.

3.7.2 Bryonia alba

Le remède homéopathique est préparé à partir de la racine de bryone blanche, qui est une plante vivace grimpante très toxique, originaire d'Europe et d'Afrique du Nord.

3.7.2.1 Les indications

Les indications de cette plante sont les douleurs articulaires, arthrose, rhumatisme articulaire aigu, inflammations articulaires, avec souvent atteinte des grosses articulations.

La douleur est aggravée par le mouvement, le contact, le froid local. Elle est améliorée par le repos, la pression (bande de repos), la chaleur locale.
Les douleurs articulaires sont associées à un gonflement après l'effort.

3.7.2.2 Les situations aggravantes

La douleur donc la boiterie du cheval est aggravée par le mouvement, surtout immédiatement après une immobilisation, par la chaleur, par la pression de contact, ou par l'exercice.

3.7.2.3 Les situations améliorantes

La boiterie est améliorée par le repos, en étant couché sur le côté douloureux, par les boissons froides.
La dilution traditionnellement utilisé est de 4 ou 5 CH.

3.7.3 Apis mellifica

L'indication du médicament est celle de l'œdème d'apparition brutale au niveau de l'articulation avec les signes cliniques suivants :

- douleurs vives localisées : zones chaudes, sensibles, gonflées (arthrites, entorses…)
- amélioration par le froid, aggravation par la chaleur (amélioration par application de glace ou de compresses froides).

Cette souche est en pratique le plus souvent associée avec bryonia alba, elles ont une synergie d'action anatomopathologique expérimentale sur les séreuses.

3.7.4 Arnica Montana

Qu'elle soit générale ou localisée, la notion de traumatisme doit évoquer automatiquement à l'arnique des montagnes (Arnica Montana), que ce soit pour des suites opératoires, des chocs ou des accidents.
La dilution utilisée sera Arnica Montana en 4 CH.

4 Les compléments alimentaires pharmaceutiques disponibles

En France, un certain nombre de laboratoire pharmaceutique commercialise ces compléments alimentaires à visée anti-arthrosique.

Le tableau ci-dessous reprend les compléments les plus utilisés.

Produits	Formulation	Ingrédients	Posologie
Equistro ® Chondrosamine (Vétoquinol)	Poudre	- Glucosamine : 1, 8g - Sulfate de chondroïtine d'origine marine : 600 mg	- début du traitement : 3 mesures par jour pendant 3 semaines - dose d'entretien : 1 mesure matin et soir
Equistro® Artphyton (Vétoquinol)	Granulés	- Harpagophytum procumbens - Cassis - Prêle - Saule - Vergerette - Glucosamine: 2,5 %	- chevaux : 100 g à 150 g par jour - poneys : 25 g à 35 g par jour
Equistro ® Chrysanphyton (Vétoquinol)	Liquide	- Chrysantellum americanum - Cassis (Ribes nigrum) - Extrait de noisetier (Corylus avellana)	Administrer 10 ml dans l'alimentation, 2 fois par jour (soit 20 ml par jour).
Equistro® Flexadin (Vétoquinol)	Poudre	- Glucosamine: 1,8g - Sulfate de chondroïtine : 600 mg - Manganèse 16 mg - Harpagophytum (extrait sec) : 300 mg	- dosage initial : 3 mesures de 5 g, matin et soir, pendant 3 à 6 semaines - dose d'entretien : 1 mesure de 5 g matin et soir.
Ekyflex® Flash (Audevard)	Pâte	-Acide Hyaluronique 100mg -Bromélaïne 1g -Reine des prés : extraits - Saule blanc : extraits - Vitamine E 3 000 mg - Vitamine C 2 000 mg	Administrer la totalité de la seringue dans la bouche du cheval quelques heures avant le travail.
Ekyflex® HA (Audevard)	Solution	-Hyaluronate de Na 2 g -Harpagophytum 18 g -MSM 50 g -Vitamines E, C, B6 -Oligoéléments : Mn,	L'Ekyflex HA® est utilisé dans le traitement des crises d'arthroses aiguës. Administrer 80 ml par

		Zn, Fe, Cu, Se -Acides aminés : Choline, Methionine, Lysine	jour pendant 3 jours puis 50 ml pendant 15 jours.
Ekyflex® Mobility (Audevard)	Solution	-Harpagophytum 25g -Acide hyaluronique 0,5 g -Chrysanthellum 25g -Vitamine C 10 g	30 mL par jour pendant au moins 4 semaines.
Ekyflex® Repair (Audevard)	Granulés	- Chondroïtine sulfate 83,3g - Glucosamine166,7g - Acides gras oméga-3 16,6 g - MSM 83,4 g - Vitamines C, E, B6 - Oligoéléments : Mn, Se,Cu, Fe, Zn	30 g par jour pendant 2 mois. Au moins 3 cures par an.
Stride (S.E.O.A.Vétérinaire)	Poudre	-Glucosamine 7,2g -Chondroïtine 4,75g -MSM 20 g	Donner 1 sachet par jour, soit 50 g de poudre, pendant au moins 30 jours
Stride® HA (S.E.O.A.Vétérinaire)	Liquide	-Glucosamine 5 mg -MSM 3 mg -Chondroitine Sulfate 1mg -Acide Hyaluronique 22mg	Donner 60 mL par jour pendant 7 jours.
Flexion® (Lehring)	Liquide	-Yucca 20g -Acide hyaluronique 1% 500 mg -Cuivre 370 mg -Zinc 470 mg -Lysine 1,185g	Cheval 30 ml/jour Yearling 20 ml/jour Poney 15 ml/jour
Flexion® duo (Lehring)	Liquide	-Glucosamine 50g -Chondroitine 10g -Méthionine 15g -Lysine 11,8g -Glycine 10g -Vitamine E 7g -Vitamine C 5g	Cheval : 50 ml/jour Yearling 30 ml/jour Poney 25 ml/jour
Flexion® trio (Lehring)	Granulé	-Glucosamine 30g -Chondroitine 5g -MSM 20g -pidolate de Ca 20g -Lysine 11,8g -Glycine 10g -Vitamine C et E 4g	Cheval : 50 g/jour - Yearling 30 g/jour - Poney 25 g/jour à mélanger dans la ration. Pendant 2 à 3 mois sans interruption

CONCLUSION

L'ostéoarthrose est une maladie dégénérative du cartilage articulaire qui affecte de nombreux chevaux. Cette affection engendre une invalidité progressive de l'équidé qui le rend alors inapte à la pratique sportive, ce qui, économiquement, peut aboutir à des pertes considérables. Le mécanisme auto-entretenu de l'arthrose provoque des douleurs, puis une inflammation et une dégradation du cartilage. Les traitements prodigués jusqu'alors par les vétérinaires étaient d'ordres symptomatiques, alors que le syndrome arthrosique était déjà amorcé, avec des anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, associés ou non à des infiltrations intra-articulaire. Ces traitements efficaces, mais dopants, sont contre-indiqués à la pratique de la compétition.
A l'heure actuelle, les doctrines changent, les propriétaires et les vétérinaires souhaitent prolonger la carrière sportive de leurs athlètes, en agissant en amont avec des compléments alimentaires à visée anti-arthrosique. Ceux-ci étant développés et fabriqués par de nombreux laboratoires pharmaceutiques en collaboration avec des vétérinaires et des pharmaciens.

Le pharmacien d'officine, quant à lui, peut commercialiser ces compléments alimentaires, qu'ils soient phytothérapiques, ou homéopathiques. Ces produits améliorent le confort des chevaux en retardant l'aggravation de l'arthrose. Ces aliments diététiques viennent en supplément d'une ration alimentaire équilibrée, d'un suivit vétérinaire régulier pour s'assurer du bon état général de l'équidé.

Les compléments alimentaires n'étant pas considérés comme médicaments, ils ne sont pas soumis aux mêmes réglementations, il faudra donc être attentif à ces réglementations comme pour l'harpagophytum, utilisé comme anti-inflammatoire naturel, qui est désormais considéré comme un produit dopant, ainsi qu'à la tentation des propriétaires de cumuler ces compléments alimentaires ce qui pourrait s'avérer nocif voire dangereux pour le cheval s'il y a surdosage.

Ces produits sont à conseiller aux propriétaires de chevaux de sport ou d'âge, avant l'apparition de lésions invalidantes ainsi que sur des lésions installées. Ces compléments alimentaires sont des traitements à effectuer sur de longues périodes, ils ont le désavantage d'avoir un coût très élevé.

Il est donc nécessaire d'éclairer le propriétaire de l'équidé sur l'efficacité, le coût et le délai d'apparition des effets bénéfiques de ces différents compléments alimentaires.

Ces compléments alimentaires ont donc tout à fait leur place dans la prévention de la dégénérescence ostéoarticulaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUTEFAGE A. Pathophysiologie et diagnostic de l'ostéoarthrose. "Les Affections Articulaire". 1995. 18 : 199-201

2. MARTEL-PELLETIER J., Pathophysiology of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 1999(7): 371-373.

3. FAYOLLE P., L'articulation synoviale. Vet. Clin. Nortth Am Small Anim Pract., 2002; 1507: 3-4.

4. JOHNSTON S.A., Osteoarthritis-Joint anatomy, physiology, and pathobiology. Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 1997. 27: 699-723.

5. HEDBOM E. and HÄUSELMANN H.J., Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Cell. Mol. Life Sci., 2002(59): 45-53.

6. PELLETIER J.P. and MARTEL-PELLETIER J., Enzymes de dégradation, rôle au cours de l'arthrose, 1986. 2 : 38-40.

7. ILIC M.Z., MARTINAC B., and HANDLEY C., Effects of long-term exposure to glucosamine and mannosamine on aggrecan degradation in articular cartilage. Ostearthritis Cartilage, 2003. 1: 613-622.

8. PELLETIER J.P. and MARTEL-PELLETIER J., Cartilage degradation by neutral proteoglycanases in experimental osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism, 1985. 8: 12.

9. CARON J.P., LAVERTY S., and ROBION F., Arthrose : physio-pathologie et aspects actuels des traitements. Prat. Vét. Equine, 1996. 28: 185-193.

10. CADORE J.L. and DONABEDIAN M., Implication des cytokines dans la pathogénie des phénomènes articulaires chez le cheval. Prat. Vét. Equine, 1997. 29: 31-39.

11. MARTEL-PELLETIER J., Nuevos conocimientos en el proceso fisiopatologico en el desarollo de la arthrosis. Condroproteccion, 2003: 2-4.

12. PRICE J.S., SYMONS J.A., RUSSEL R.G., Cytokines: inflammatory mediators of joint disease. Equine Veterinary Journal, 1992. 24: 78-80.

13. KURTZ B., JOST B., SCHUNKE M., Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice. Ostearthritis Cartilage, 2001. 10: 119-126.

14. FELISAZ N., Stimulating effects of diacerein on TGF-ß1 and ß2 espression in the articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. Ostearthritis Cartilage, 1999. 7: 255-267.

15. AGHAZADEH-HABASHI A., Single dose pharmacokinetics and bioavailability of glucosamine in the rat. J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2002. 5: 181-184.

16. GUIBERT F., Les suppléments nutritionnels. 2002, 12 : 76-78.

17. FOLEY C.M., KRATZ A.M., Nutraceuticals: challenges and opportunities for the new millennium that affect consumers and healthcare professionals who use and recommend nutraceuticals. JANA, 1999. 2: 6-10.

18. PROUVOST C., LAVERTY S., La glucosamine dans le traitement de l'ostéoarthrose. Revue bibliographique. Prat. Vét. Equine, 2000. 32: 31-36.

19. FOLEY C.M., KRATZ A.M., Nutraceuticals: challenges and opportunities for the new millennium that affect consumers and healthcare professionals who use and recommend nutraceuticals. JANA, 1999. 2: 6-10.

20. NOYSZEWSKI E., Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. Arthritis and Rheumatism, 2001. 44: 1089-1095.

21. CONTE A., Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. Arzneimittelforschung, 1995. 45: 918-925.

22. GUIBERT F., Annexes de l'arrêté du 24 juillet 1990. 2001 : 27-28.

23. BEALE B.S., GORING R.L., Degenerative joint disease. Disease Mechanisms in Small Animal Surgery, ed. BOJRAB M.J. 1993, 27: 727-736.

24. Mc ILRAITH C.W., General pathobiology of the joint and response to injury. Joint Disease in the Horse. 1996, 40: 70.

25. DE LOS REYES G.C., KODA R.T., LIEN E.J., Glucosamine and chondroïtine sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey. Prog. Drug. Res., 2000. 55: 81-103.

26. GUIBERT F., Arrêté du 8 avril 1999 fixant la liste des objectifs nutritionnels particuliers des aliments diététiques pour animaux. 2003 : 22.

27. CLAUSSE F., Radicaux libres et molécules à activité anti-oxydante. Thèse Doct. Vét., Alfort, 2001. 28: 54-55.

28. ATTUR M.G., Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. Ostearthritis Cartilage, 2002. 10: 1-4.

29. CARNEY S.L., BILLINGHAM M.E.J., CATERSON B., Changes in proteoglycane turnover in experimental canine osteoarthritic cartilage. Matrix, 1992. 12: 137.

30. MONTAVON S., Efficacité d'une préparation phytothérapique à base d'Harpagophytum procumbens dans les cas d'éparvin chez le cheval adulte. Prat. Vét. Equine, 1994. 26: 49-53.

31. DE LOS REYES G.C., KODA R.T., LIEN E.J., Glucosamine and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis : a survey. Prog. Drug. Res., 2000. 55: 81-103.

32. EDDINGTON N., DU J., WHITE N., Evidence of the oral absorption of chondroitin sulfate as determined by total disaccharide content after oral and IV administration to horses. 2001, 17: 43-44.

33. BARTHE L, WOODLEY J, LAVIT M, PRZYBYLSKI C, PHILIBERT C, HOUIN G. In vitro intestinal degradation and absorption of chondroitin sulfate, a glycosaminoglycane drug. 2004. 33: 56-58.

34. BALI J.P, NEUZIL E, Arthritis and Rheumatism, 2009, 60. 2, 524-533

35. DORNA V., GUERRERO R.C., Effects of oral intramuscular use of chondroïtine sulfate in induced equine aseptic arthritis. J. Equine Vet. Sci., 1998. 18: 548-555.

36. BALI J.P., COUSSE H., NEUZIL E., Biochemical basis of the pharmacological action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. Arthritis and Rheumatism, 2001. 31: 58-68.

37. BLANCO F.J., Mecanismos de accion de condroitin sulfato, in Condroproteccion. 2003: 5-7.

38. MATHIEU P., Un nouveau mode d'action des chondroïtines sulfates ACS4-ACS6 dans le cartilage arthrosique. Presse Médicale, 2002. 31: 1383-1385.

39. BASSLEER C., Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. Ostearthritis Cartilage, 1998. 6: 196-204.

40. Congrès EULAR European League Against Rheumatism. 2000; 27: 13-14.

41. HENROTIN YE, DEBERG MA, CRIELAARD JM, PICCARDI N, MSIKA P, SANCHEZ C. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes, 2006; 33(8): 1668-78.

42. HENROTIN YE, LABASSE AH, JASPAR JM, DE GROOTE DD, ZHENG SX, GUILLOU GB, REGINSTER JY. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. 1998; 17(1): 31-9.

43. BLOTMAN F., MAHEU E., WULWIK A., CASPARD H., LOPEZ A. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2004; 8 : 76-84.

44. MINAUD, B Etude clinique de l'éfficacité des insaponifiables d'avocat et de soja dans le traitement des arthropathies dégénératives chez le cheval. 2000 : 106.

45. PRATT SE, CLARKE AF, RIDDOLLS L, McKEE. A study of the absorption Methylsulfonylmethane in horses. Proc 17e Physiol Nutr Soc Equine: 141-142.

46. GERHARDS E, GIBIAN H. The metabolism of dimethylsulfoxide and its metabolic effects in man and animals. Ann NY Acad Sci 1967; 141:65-76.

47. HORVATH K, NOKER PE, SOMFAI-RELLE S, GLAVITS R, FINANCSEK I, SCHAUSS AG.Toxicity of methylsulfonylmethane in rats. Pharmaceutical Control and Development Laboratory Ltd, Budapest, Hungary.

48. HASEGAWA T, KUMAMOTO S, UENO S, YOSHIKAI Y. Suppressive effect of methylsulfonylmethane (MSM) on Type-II collagen induced arthritis in SBA/1J mice. Jpn Pharmacol Ther 2004; 32: 421-7.

49. HASEGAWA T, UENO S, KUMAMOTO S., Anti-inflammatory effect of Methylsulfonylmethane (MSM) in mice. Jpn Pharmacol Ther 2005; 33:1217-23.

50. AMIEL D, PhD; HEALEY R M, BS, MBA, OSSHIMA Y, MD, PhD, Assessment of Methylsulfonylmethane (MSM) on the developement of osteoarthritis (OA): An animal study FASEB J. 2008 22: 109-110.

51. KIM LS, AXELROD LJ, HOWARD P, BURATOVICH N, WATERS RF. Efficacy of methylsulfonyl-methane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee : a pilot clinical atrial. Osteoarthritis and Cartilage 2006; 14: 286-94.

52. RONALD M. LAWRENCE MD, Ph.D.Assistant Clinical Professor UCLA School of Medicine Professeur adjoint de clinique UCLA School of Medicine Los Angeles, California Los Angeles, Californie. Methylsulfonylmethane (MSM) a double-blind study of its use of degenerative arthritis. Int J Anti-Aging Med 1998; 1 : 50

53. OSHIMA Y, THEODOSAKIS J, AMIEL D. The effect of distilled Methylsulfonylmethane (MSM) on human chondrocytes in vitro. 2007 Congrès mondial sur l'arthrose, Ft. Lauderdale, Florida; Osteoarthritis and Cartilage 2007; 15:213. Lauderdale, en Floride; Osteoarthritis and Cartilage 2007; 15: 213.

54. LOULIER P., Traitement de l'arthrose du chien par une préparation composée d'extraits végétaux et d'oligo-éléments. Thèse Doc. Vét., Lyon I, 1988 ; 2 : 45-62

55. LOEW D., Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. Clin. Pharmacol. Ther., 2001. 69: 356-364.

56. BRUNETON J., Pharmacognosie, phytochimie, plante médicinale, 2002, 601

57. RAYNAUD J., Prescription et conseil en phytothérapie, 2005, 124-8

58. BRUNETON J., Les données de l'évaluation, 2002, 101-7.

59. Cahier de l'agence du médicament n°3, Médicaments à base de plantes.

60. SITRUK R., Harpagophytum et algies rhumatismales, Phytothérapie européenne, septembre-octobre 2001, 26-9.

61. WICHTL M., Anton R., Plantes thérapeutiques, pratique officinale, science et thérapeutique, 2002, 248-50.

62. HUANG T.H., Harpagoside supppresses lipolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-KB activation, Journal of Ethnopharmacology, 2006: 149-55.

63. JEONG H.J, Inhibition of TNF-alpha and IL-6 production by aucubin through blockade of NF-kappaB activation RBL-2H3 mast cells, Cytokine, 2002, 18 : 252-9.

64. ZAUGG S.E., 1997.Capillary electrophoretic analysis of salicin in Salix spp. Journal of Chromatography A., 781 : 487,90

65. HIGGS G.A., 1987. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. Proc. Natl. Acad. Sci., 84(5) : 1417-20.

66. Raynaud J. Prescription et conseil en phytothérapie. 2005, 196-8.

67. WICHTL M.. Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.2003, 490-493.

68. SCHMID B., Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. Phytother. Res., 2001; 15: 344-50.

69. Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomised double-blind study. Am. J. Med. 2000, 109(1) : 9-14.

70. CHRUBASIL S. Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study. Phytomedicine, 8(4) : 241-51.

71. CHRUBASIK S. Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. Rheumatology, 2001. 40: 1388-93.

72. GULCIN,-I; KUFREVIOGLU-O-I; OKTAY,-M; BUYUKOKUROGLU,-M-E Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (Urtica dioica L.).J-Ethnopharmacol. 2004 ; 90(2-3): 205-15

73. RICHE D. Pratique sportive et oligoéléments : conséquences nutritionnelles, Science & Sports, 1996, 11, 211-222.

74. THOMSON G., ROBINSON M. Urinary and fecal excretion and absorption of large supplement of selenium: superiority of selenate over selenite, J. Clin. Nut., 1986, 44, 659-663.

75. LEBRETON P., SALAT O., NICOL J.M. Un point sur le sélénium, Bulletin des GTV, 1998 : 35-47.

76. DUBOIS F., BELLEVILLE F., Sélénium : rôle physiologique et intérêt en pathologie humaine, Path. Biol., 1988, 36(8), 1017-1025.

77. LEBRETON P., SALAT O., NICOL J.M. Un point sur le sélénium, Bulletin des GTV, 1998, 5B : 35-47.

78. FINCH J.M., TURNER R.J. Effects of selenium and vitamin E on the immune responses of domestic animals, Res. Vet. Science, 1996, 60, 97-106.

79. HOTZ C.S., FITZPATRICK D.W., TRICK K.D., L'Abbe M.R. Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats, Journal of Nutrition, 1997, 127(6), 1214-1218.

80. DUBOIS F., BELLEVILLE F., Sélénium : rôle physiologique et intérêt en pathologie humaine, Path. Biol., 1988, 36(8), 1017-1025

81. OLIVARES M, UAUY R. Copper as an essential nutrient. American Journal of Clinical Nutrition, 1996; 63: 791-796.

82. FILIPO R-M, CONROZIER T. La prise en charge thérapeutique de l'arthrose en ce début de 3ème millénaire. Seconde partie : les traitements non médicamenteux. La Revue de Médecine Interne, 2003;24: 243-52.

83. BARCELOUX D.G. - Copper. Clinical Toxicology, 1999; 37: 217-30.

84. YOKOYAMA K., ARAKI S., SATO H., AONO H. - Circadian rhythms of seven heavy metals in plasma, erythrocytes and urine in men: observation in metal workers. Industrial Health, 2000, 38: 205-12.

85. RICHARD-MICELI C, MAZIERESs B, DOUGADOS M. Evaluation du cuivre dans le traitement symptomatique de la gonarthrose. Réflexions Rhumatologiques, 2000;28: 3-6

86. LEFEVRE S., Alimentation en zinc chez les équidés et implication dans les affections osteo-articulaires juvéniles du poulain.2002, 89-98

87. HAUSELMANN H.J., Nutripharmaceuticals for osteoarthritis. Best Practice and Research Clinical Rheumatology, 2001. 15(4): 595-607

88. NEIL K.M, CARON J.P., ORTH W. The role of glucosamine and chondroitin sulphate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. J. Am. Vet. Med. Assoc.; 2005. 226: 1079-1088

89. NEIL K.M., ORTH M.W., COUSSENS P.M., CHAN P.S., CARON J.P. Effects of glucosamine and chondroitine sulphate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin-1beta. Am. J.Vet.Res.; 2005. 66, 1861-1869.

90. CLEGG P.D., CARTER S.D., Matrix metalloproteinase-2 and -9 are activated in joint disease. 1999; Equine Vet. J.31, 324-330

91. MAUVIEL A, LOYAU G, PUJOL JP. Effect of unsaponifiable extracts of avocado and soybean (Piascledine) on the collagenolytic action of cultures of human rheumatoid synoviocytes and rabbit articular chondrocytes treated with interleukin-1, 1991; Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 58(4): 241-5

92. VAN WYK, B-E., WINK M. Medicinal plants of the world. 2004; 28: 34-35.

93. BELAICHE P. Etude clinique de 630 cas d'arthrose traités par le nébulisât aqueux d'Harpagophytum procumbens (radix). Phythotherapy, 1981, 1 : 22-28.

94. WEGENER T, LUPKE NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC.). Phytother Res. 2003 Dec;17(10):1165-72

95. LECOMTE A., COSTA J.P. Harpagophytum dans l'arthrose.1992; 15: 37

96. CIRCOSTA C.A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. II Cardiovascular activity. Journal of Ethnopharmacology .1984; 11: 259-274

97. LANHERS, M-C., FLEURENTIN J., MORTIER, F, VINCHE A., YOUNOS C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. Planta Medica. 1992; 58: 117-123

98. ANDERSEN M L, SANTOS E H R, SEABRA M V, DA SILVA A B, TUFIK S; Evaluation of acute and chronic treatments with Harpagophytum procumbens on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats.Journal of ethnopharmacology 2004; 91(2-3): 325-30

99. SCHULZE-TANZIL G, HANSEN C, SHAKIBAEI M. Effect of a Harpagophytum procumbens DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro, Arzneimittel-Forschung 2004; 54(4): 213-20.

100. JOHN T, MULLER R D, OBERHOLZER A, ZREIGAT H, KOHL B; Interleukin-10 modulates pro-apoptotic effects of TNF-alpha in human articular chondrocytes in vitro.Cytokine 2007; 40(3): 226-34

101. SCHULZE-TANZIL G, HANSEN C, SHAKIBAEI M, SCHEID A ; Effects of the antirheumatic remedy hox alpha--a new stinging nettle leaf extract--on matrix Metalloproteinases in human chondrocytes in vitro.Histol Histopathol. 2002; 17(2): 477-8

102. BOSETTI M. Type I collagen production by osteoblast-like cells cultured contact with different bioactive glasses, J Biomed Mater Res, 2003, 64(1) : 189-95

103. VENDEVILLE F., Silicium et consolidation osseuse, Phytothérapie Européenne, 2001 : 17-19.

104. BENAIGES A. Study of the refirming effect of a plant complex,International journal of cosmetic science, 1998, 20(4) : 223-33

105. LECLERC H., Précis de phytothérapie, 1999 : 63-64.

106. DO MONTO F. H., Antinociceptive and antiinflammtory properties of the hydroalcoholic extract of stem from Equisetum arvense L. in mice, Pharmacol rem. 2004; 49 (3) : 239-43

107. MAJEED M., Boswellin-The anti-inflammatory phytonutrient. 1996 ; 24 : 143-144.

108. MIKHAEIL B.R., et al., Chemistry and immunomodulatory activity of frankincense oil. Z. Naturforsch. [C], 2003. 58: 230-238.

109. KROHN K., High-performance thin layer chromatographic analysis of anti-inflammatory triterpenoids from Boswellia serrata Roxb. Phytochem. Anal., 2001. 12: 374-376

110. SHARMA S., Pharmacokinetic study of 11-Keto beta-Boswellic acid. Phytomedicine, 2004. 11: 255-260

111. KROHN K, Monograph : Boswellia serrata, common name : Frankincense. Alternative Medicine Review, 1998: 22-24

112. SHARMA M.L., Effect of salai guggal ex-Boswellia serrata on cellular and humoral immune responses and leucocyte migration. Agents Actions, 1988. 24: 161-164.

113. SAFAYHI H., Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992. 261: 1143-1146.

114. SAFAYHI H., Concentration-dependent potentiating and inhibitory effects of Boswellia extracts on 5-lipoxygenase product formation in stimulated PMNL. Planta Med., 2000. 66: 110-113.

115. SAFAYHI H., Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. J. Pharmacol. Ther., 1997. 281: 460-463

116. KIMMATKAR N., Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. Phytomedicine, 2003. 10: 3-7

117. VITOUX D., CHAPPUIS P., ARNAUD J., BOST M., ACCOMINOTTI M., ROUSSEL A.M. : Selenium, glutathione peroxidase, peroxides and platelet functions ; Annales de biologie clinique ;1996, 54(5) : 181-187

118. LANHERS, M-C., FLEURENTIN J., MORTIER, F, VINCHE A., YOUNOS C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. Planta Medica ; 1992, 58: 117-123.

119. LOEW D., MOLLERFELD J., SCHRODTER A., PUTTKAMMER S. Investigations on the pharmacokinetic properties in humans of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. Clinical Pharmacology and Therapeutics.2001; 69(5): 356-364.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 7 juillet 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Catherine HAUSER

Sujet : Les compléments alimentaires à visée anti-arthrosique chez le cheval.

Jury :

Président : Pr Christophe GANTZER

Juges : Dr Audrey ALBRECH
Dr Stéphanie MULLER

Vu,

Nancy, le

Le Président du Jury

Pr C. Gantzer.

M.

Le Directeur de Thèse

Dr ALBRECH AUDREY

M.

Vu et approuvé,

Nancy, le 10 Juin 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Vu,

Nancy, le 18.06.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3324

N° d'identification :

TITRE :

Les compléments alimentaires
à visée anti-arthrosique chez le cheval
Thèse soutenue le 7 Juillet 2009
Par Mlle Cathelyne HANSER

RÉSUMÉ :

L'arthrose chez le cheval est généralement reconnue comme une source importante de boiterie dans toutes les disciplines, bien que la maladie soit plus fréquemment associée aux chevaux qui pratiquent une activité sportive intensive. Les traitements administrés par le vétérinaire sont, le plus fréquemment, des anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens oraux et des médicaments intra-articulaires. Ces médicaments sont des traitements symptomatiques et non préventifs, qui impliquent un arrêt temporaire de la compétition, car ils sont considérés comme dopants.

Une nouvelle approche de l'arthrose cible des compléments alimentaires à visée anti-arthrosique qui permettraient la poursuite de la compétition, tout en préservant la dégradation du cartilage, ainsi que la douleur associée. Ces compléments alimentaires représentent un enjeu économique considérable pour les laboratoires pharmaceutiques ainsi que pour les propriétaires de chevaux de haut niveau.

MOTS CLES : Arthrose – Cheval – Chondroïtine – Glucosamine - Harpagophytum

Directeur de thèse
Mme Audrey GRILL-ALBRECH
Docteur en Pharmacie

Nature
- Expérimentale
- Bibliographie ■
- Thème 4 & 5

Thème :	1-Sciences Fondamentales	2- Hygiène/Environnement
	3- Médicament	4- Alimentation/Nutrition
	5- Biologie	6- Pratique Professionnelle