



HAL
open science

Actualité sur la prise en charge pharmacologique de l'arthrose chez le cheval de sport

Mehdi Maatar

► **To cite this version:**

Mehdi Maatar. Actualité sur la prise en charge pharmacologique de l'arthrose chez le cheval de sport. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01770699

HAL Id: hal-01770699

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770699v1>

Submitted on 29 Mar 2021

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.



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-thesesexercice-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 DE LORRAINE

2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le, sur un sujet dédié à :

**Actualité sur la prise en charge pharmacologique de l'arthrose chez le cheval
de sport.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Mehdi MAATAR**

né(e) le 16 Novembre 1985 à Nancy

Membres du Jury

Président

Et Directeur : Jean-Yves JOUZEAU

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Juges :

Alizée POLO

Docteur en Médecine Vétérinaire, Spincourt

Fatiha GUELAZ

Pharmacien d'Officine, Vandoeuvre-lès-Nancy

Pascal REBOUL

Maître de conférence à la Faculté de Médecine, Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital :

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDIAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Hygiène sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

De ne 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 mon président de thèse,

M. Jean-Yves JOUZEAU,
Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail,
Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de
mon entière reconnaissance.

A mes juges,

Mlle. Alizée POLO,
Mlle. Fatiha GUELAZ,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma sincère
reconnaissance.

A mes grands-parents,

Maternelle et Paternelle,
Qui malheureusement ne sont plus.

A mes parents, mon frère, ma belle-sœur, mon neveu et Catherine,

Pour votre soutien constant, votre affection, vos sacrifices et sans qui je
ne serai pas arrivé jusqu'ici. Merci pour tout ce que vous m'avez
transmis.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande affection.

A mes amis,

Pour votre soutien, votre présence et vos encouragements tout au long de
mes études.

Sommaire

I.	Introduction.....	11
II.	Rappels anatomo-physiologiques	12
A.	Les différentes articulations du cheval.....	12
B.	Les articulations diarthrodales	14
1.	Le cartilage articulaire	14
2.	La capsule articulaire.....	17
3.	La membrane synoviale.....	17
4.	Le liquide synovial	18
III.	Physiopathologie de l'arthrose	19
A.	Mécanismes pathogéniques de l'arthrose	21
1.	Surcharge de l'os sous-chondral (solicitation mécanique).....	21
2.	Instabilité articulaire (perte d'intégrité mécanique).....	21
3.	Synovite-capsulite	22
4.	L'hypoxie.....	23
5.	Indice de masse corporelle et leptine	24
6.	Hérédité.....	24
B.	Événements biochimiques et conséquences pathobiologiques de l'arthrose :.....	25
1.	Molécules cataboliques.....	25
2.	Molécules anabolisantes	35
C.	Signes cliniques associés à l'arthrose	38
IV.	Les traitements de première intention :	40
A.	Les traitements locaux :	40
1.	L'acide hyaluronique :	40
2.	Les glycosaminoglycanes polysulfatés (PSGAGs)	43
3.	Les corticoïdes :	45
B.	Les traitements systémiques classiques:.....	50
1.	Glucosamine et Chondroïtine sulfate.....	50
2.	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens.....	55
3.	La phytothérapie	57
4.	L'homéopathie	66
V.	Les nouvelles thérapies	68
A.	L'IRAP.....	68
1.	Généralités	68

2.	Procédés de fabrication.....	68
3.	Protocole d'administration :.....	70
4.	Coût de l'IRAP.....	71
B.	Le PRP.....	72
1.	Mécanisme d'action.....	72
2.	Procédé d'obtention.....	73
3.	Application thérapeutique.....	74
4.	Coût du PRP.....	75
C.	Les cellules souches :.....	76
D.	La thérapie génique.....	78
1.	Isolement des gènes.....	78
2.	Manipulation génétique.....	78
3.	Transfert de gènes.....	79
4.	Méthode de transfert de gènes.....	79
5.	Classification des vecteurs.....	80
6.	La thérapie génique dans l'arthrose chez le cheval.....	81
E.	Les biphosphonates : Tildren®.....	84
1.	Généralités :.....	84
2.	Posologie :.....	85
3.	Effets indésirables :.....	85
4.	Chez l'homme :.....	85
VI.	Conclusion.....	87
VII.	Bibliographie.....	88
VIII.	Table des illustrations.....	96
IX.	Liste des tableaux.....	96

I. Introduction

L'arthrose est devenue une pathologie récurrente chez le cheval de sport. En effet, l'évolution de l'utilisation des équidés, du simple « cheval de somme », connu pour sa robustesse, vers le « cheval de sport » destiné à diverses compétitions (saut d'obstacle, course, dressage, etc...), a amené à une augmentation des cas d'arthrose.

De ce fait, la prise en charge pharmacologique de cette pathologie est en constante évolution. Ainsi, il devient intéressant et indispensable de développer des recherches sur de nouvelles thérapies.

Ces voies de recherches concernant l'arthrose sont facilitées par les similitudes des mécanismes physiopathologiques entre l'humain et le cheval. Cependant on peut aussi noter que les principaux traitements médicamenteux utilisés chez l'homme, ont été préalablement utilisés chez le cheval.

Mon travail a pour but de rappeler la physiopathologie de l'arthrose, de rappeler les principaux traitements de première intention de l'arthrose équine, qui seront différenciés en deux groupes : les traitements locaux et les traitements systémiques.

Enfin, dans la dernière partie, je traiterai des nouvelles thérapies qui sont soit déjà utilisées chez le cheval, soit en phase de recherche.

Mon travail a été motivé par ma passion pour les chevaux, et surtout par le fait que je fus propriétaire d'un cheval atteint d'arthrose dorsale, plus précisément au niveau des vertèbres lombaires.

II. Rappels anatomo-physiologiques

A. Les différentes articulations du cheval

Les articulations relient les os entre eux, donnant ainsi de la continuité au squelette et autorisant des angulations adaptées aux mouvements commandés par les muscles, pour le service approprié.

Les têtes osseuses (épiphyes) constituant les jointures sont de formes multiples pour assurer les contraintes biomécaniques en position statique ou dynamique et le réglage de leurs ouvertures et fermetures, glissements latéraux, rotations, entre autres.

Le degré de mobilité varie suivant les articulations envisagées :

- La plupart sont mobiles : ce sont les articulations « diarthrodales » (épaule, coude, boulet, hanche, grasset, jarret...). Elles sont impliquées dans des mouvements de rotation ou de flexion.
- D'autres sont au contraire immobiles : ce sont des « synarthroses », réduites à de simples juxtapositions en engrenage (os de la tête par exemple).
- D'autres enfin sont mixtes ou semi-mobiles, ce sont les « amphiarthroses » (c'est le cas des vertèbres).

Le revêtement cartilagineux des surfaces articulaires au contact permet, en situation physiologique, d'amortir les chocs au moment des rencontres violentes des membres avec le sol. Il facilite également le glissement sans contraintes des surfaces articulaires les unes par rapport aux autres, de façon complémentaire à la lubrification assurée par le liquide synovial. L'altération de son intégrité (ulcérations par exemple) est le point de départ de douleurs sévères observées lors des arthrites et de l'arthrose.

Les ligaments qui assurent l'union des os, au sein des articulations, sont des cordons fibreux, élastiques, disposés de façon variable, principalement sur les faces latérales des jointures. Ils peuvent être courts, trapus ou plus ou moins longs, et servent à rapprocher les surfaces

articulaires à des degrés divers selon les nécessités de leur contention et l'amplitude de leurs déplacements.

Les vertèbres cervicales sont emboîtées les unes dans les autres (sauf la première sur l'occipital et la seconde sur la précédente), au point que les cinq dernières ne peuvent donner que des mouvements bornés entre elles [Figure 1]. Pour exemple :

- Les dorsales sont intimement accolées, donnant une rigidité aussi efficace que possible pour une transmission intégrale de la propulsion des postérieurs.
- D'autres, comme celles du coude et du jarret, sont dites « à ressort ». La disposition croisée de leurs ligaments est telle qu'une fermeture amorcée, à un degré déterminé, est automatiquement continuée, épargnant tout effort musculaire supplémentaire.

Les tendons, qui passent aux divers niveaux d'une articulation, complètent le nécessaire bandage des pièces anatomiques.

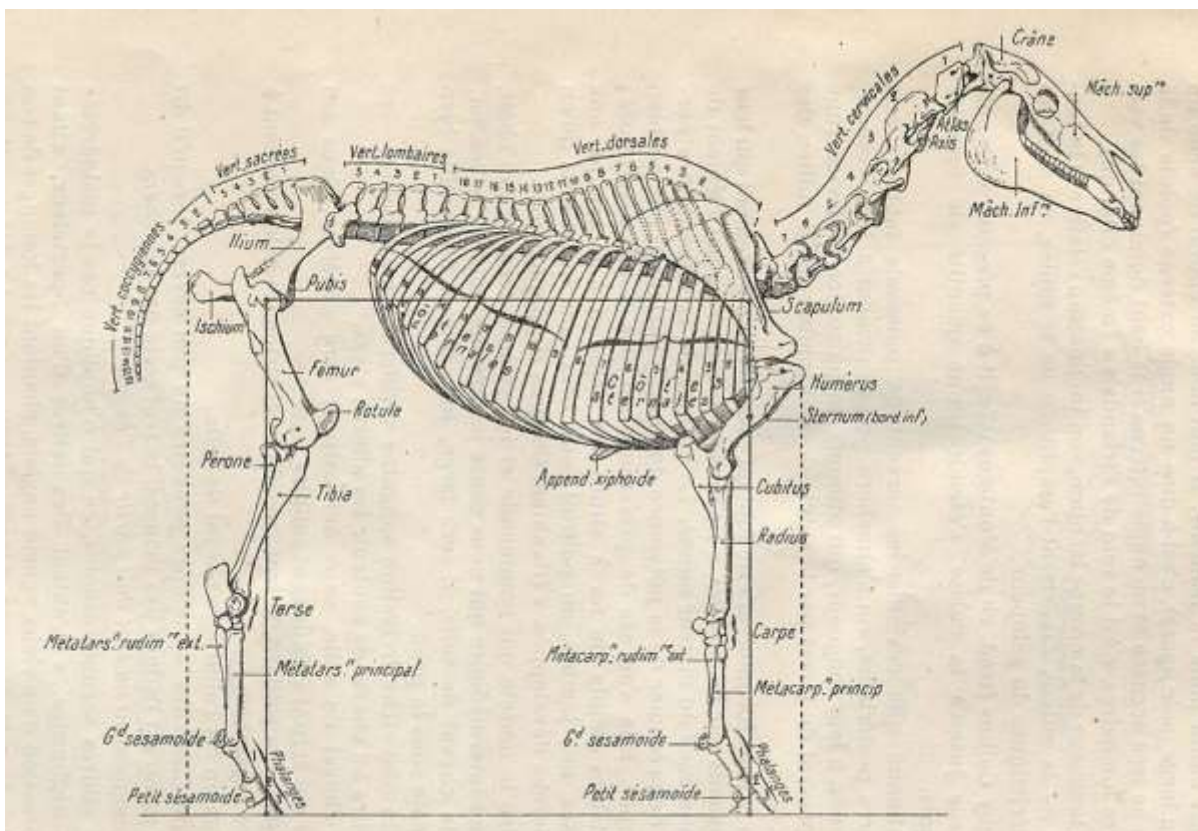


Figure 1: Squelette d'un cheval. (1)

B. Les articulations diarthrodales

L'articulation est une unité fonctionnelle permettant le mouvement entre deux os et le transfert des contraintes de charge entre les os. (2)

Une articulation diarthrodiale se compose de deux cartilages opposés recouvrant des os qui sont stabilisés par des tissus mous péri-articulaires comme les muscles, les tendons, les ligaments et la capsule articulaire [Figure 2]

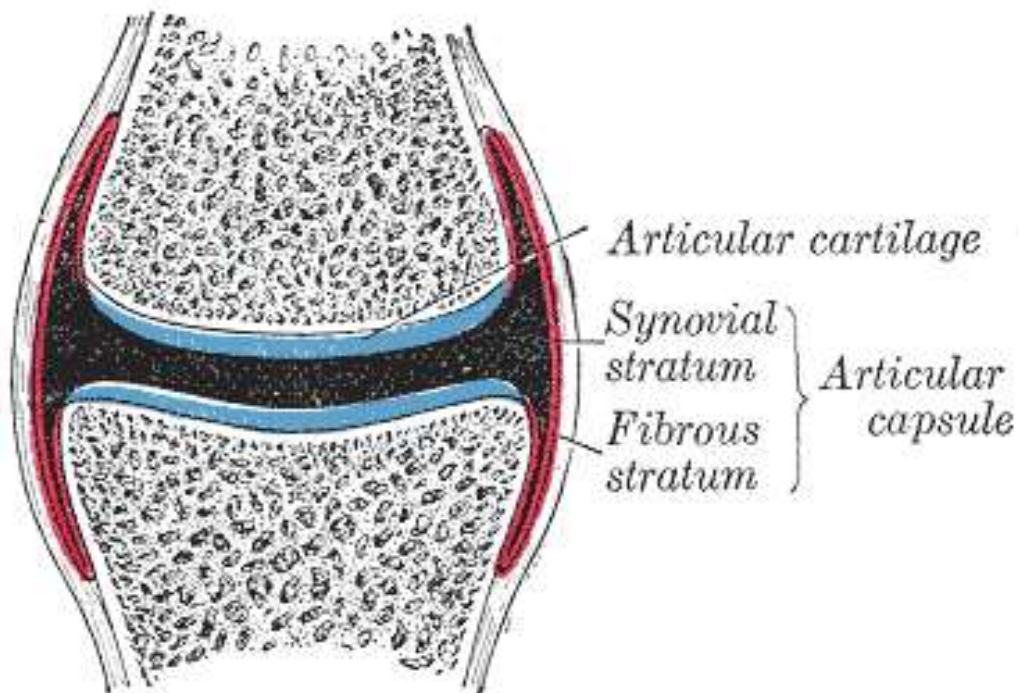


Figure 2: Schéma représentant une articulation diarthrodiale. (3)

1. Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire est une structure anatomique essentielle pour la fonctionnalité de l'articulation. En collaboration avec le liquide synovial, il contribue à l'atténuation des contraintes biomécaniques lors de la mise en charge et à la réalisation du mouvement

presque sans frottement. Il recouvre la plaque sous-chondrale des os longs et est d'une épaisseur moyenne de 1 à 4 mm à l'état normal chez le cheval. Cette épaisseur peut cependant varier selon les types d'articulations, leur localisation anatomique ainsi qu'avec l'âge du cheval. La nature hyaline du cartilage articulaire est prédominante chez les mammifères. A l'état mature, il se caractérise par l'absence d'innervation, de vascularisation et de drainage lymphatique. Ses apports nutritifs sont donc dépendants de la diffusion des nutriments à partir du liquide synovial par un phénomène d'imbibition rythmé par les sollicitations biomécaniques.

Le cartilage hyalin est constitué d'un faible pourcentage de chondrocytes entourés par une volumineuse matrice extracellulaire. Cette dernière est constituée principalement d'eau (65-80%; librement échangeable avec celle du liquide synovial), de collagènes (10-30%), et de protéoglycanes (5-10%). D'un point de vue histologique, le cartilage peut être divisé en quatre couches [figure 3]:

- La couche superficielle (tangentielle), qui est constituée de chondrocytes de forme allongée, disposés à l'intérieur des fibrilles de collagène, elles-mêmes orientées parallèlement à la surface articulaire.
- La zone intermédiaire, comportant des chondrocytes de plus grande taille et plus arrondis. Ils sont intégrés de façon isolée ou jumelée entre les fibrilles de collagène selon un modèle aléatoire.
- La zone profonde (radiale), qui contient des chondrocytes encore plus grands, disposés verticalement entre des fibrilles de collagène disposées radialement.
- La couche la plus basale, qui est la zone de cartilage calcifié, est constituée de chondrocytes dispersés dans une matrice minéralisée et séparée du cartilage non calcifié par le front de minéralisation (tidemark).

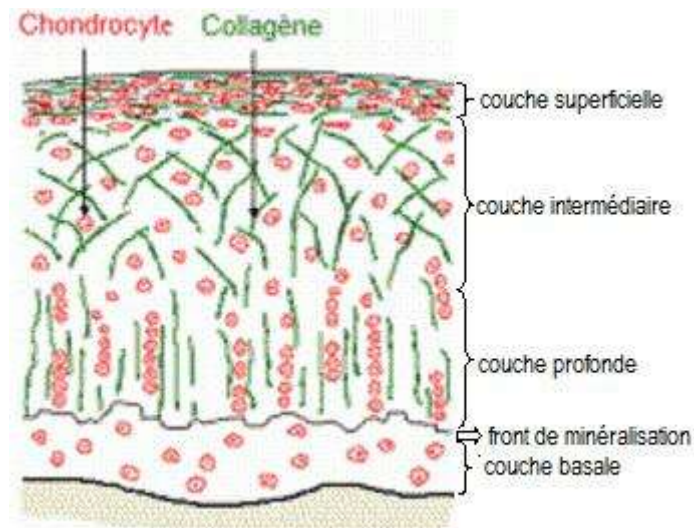


Figure 3: Structure générale du cartilage articulaire. (4)

Les chondrocytes sont responsables de la synthèse de la matrice extracellulaire et leur activité métabolique permet d'équilibrer la dégradation des macromolécules matricielles par les enzymes protéolytiques. Dans une articulation saine, il existe ainsi une relation homéostatique entre les chondrocytes, les médiateurs biochimiques environnants et les stimuli mécaniques. La perte de cartilage rapportée dans l'arthrose pourrait donc être attribuée à une rupture d'homéostasie au bénéfice d'une dégradation excessive de la matrice extracellulaire.

Beaucoup de collagènes différents, qu'ils soient fibrillaires ou non-fibrillaires, ont été décrits dans le cartilage équin. Ils fournissent un cadre structural, permettant de donner de la force à la traction. Ainsi, la fonction des collagènes dépend de la zone de cartilage considérée : dans la zone superficielle, la fonction principale est la protection, tandis que dans les couches plus profondes, le collagène est un lieu d'ancrage du cartilage à l'os sous-jacent. Le collagène le plus abondant, représentant 90% de l'ensemble des collagènes, est de type II. Il est synthétisé et sécrété par des chondrocytes. Il est constitué de fibrilles réticulées, elles mêmes constituées de triples hélices de chaînes d'acides aminés identiques. On trouve également des collagènes dits « mineurs », qui sont de type IX et XI. Le taux de renouvellement normal du collagène est élevé pendant la croissance mais extrêmement lent chez les adultes. Le renouvellement des collagènes est médié par des collagénases qui sont

sécrétées par les chondrocytes. Les collagénases sont produites sous forme de pro-enzymes latentes qui deviennent actives après clivage protéolytique via des métalloprotéases membranaires (MT-MMPs).

Les protéoglycanes sont constitués d'un coeur de protéines avec des glycosaminoglycanes (glycoprotéines) qui lui sont attachés. Le plus grand et le plus abondant des protéoglycanes du cartilage articulaire est l'agrécan. Il se caractérise par sa capacité à se lier à l'acide hyaluronique par une liaison non covalente stabilisée par une protéine de liaison. Les glycosaminoglycanes associés à la protéine porteuse de l'agrécan (chondroïtine sulfate et kératane sulfate) contiennent de nombreux groupements carboxyles et sulfates qui confèrent à l'agrécan une très forte électronégativité, le rendant alors capable de lier une énorme quantité de molécules d'eau. Cela confère au cartilage des propriétés hydrodynamiques, le rendant particulièrement résistant aux forces de compression. Leur taux de renouvellement est plus rapide que celui des collagènes et, dans le cartilage normal, leur synthèse par les chondrocytes est équilibrée avec leur dégradation par les protéases extracellulaires. (2)

2. La capsule articulaire

La capsule articulaire est constituée de fibres de collagène (principalement de type I) et de fibres élastiques qui lui confèrent une grande solidité. Son ancrage au tissu osseux est permis par le prolongement des fibres de collagènes de la capsule et de celles collagènes de l'os. Elle est peu vascularisée mais très riche en fibres nerveuses sensibles et sympathiques. Elle fournit à l'articulation diarthrodiale sa stabilité et sa flexibilité. (2)

3. La membrane synoviale

La membrane synoviale est un tissu conjonctif vasculaire qui couvre borde la cavité articulaire sans recouvrir le cartilage articulaire. Elle est constituée de deux couches, la subintima et l'intima.

La couche subintimale, qui est adjacente à la capsule fibreuse commune, est constituée de fibres, de tissus aréolaires et d'acides gras. Elle est richement vascularisée, ce qui est essentiel pour la production du liquide synovial, l'échange de nutriments et l'évacuation des déchets métaboliques et donc pour la nutrition du cartilage articulaire avasculaire.

La couche la plus interne, la couche intimale, se compose d'une à quatre couches de différents synoviocytes. Tout d'abord, il y a les synoviocytes de type macrophagique (type A). Leur tâche principale est la phagocytose et ils débarrassent l'articulation des particules indésirables comme, par exemple, des fragments de dégradation du cartilage. Il y a aussi les synoviocytes de type fibroblastique (type B) qui sont responsables de la production et de la sécrétion de macromolécules et de protéines impliquées dans le métabolisme des articulations comme, par exemple, l'acide hyaluronique, les cytokines, les prostaglandines, et les protéinases. Tout cela est important dans le maintien de l'homéostasie, mais peut, en cas de déséquilibre, contribuer directement au développement de la pathologie. (2)

4. Le liquide synovial

Le liquide synovial peut être considéré comme un ultrafiltrat du plasma, et est aussi synthétisé localement par les synoviocytes de type B. La membrane synoviale agit ainsi comme une barrière sélective en raison de l'absence de membrane basale ainsi que de l'absence de complexes de jonction entre les synoviocytes de l'intima. Les macromolécules sont exclues tandis que les petits composants du plasma, d'une taille inférieure à 10 kDa, sont autorisés à diffuser vers la cavité articulaire. On peut citer comme exemple le glucose, l'oxygène, le dioxyde de carbone et des petites protéines. La membrane synoviale est également influencée par d'autres facteurs tels que la composition du liquide synovial, et tout particulièrement, la taille, la masse moléculaire relative et la concentration de l'acide hyaluronique. D'autres facteurs impliqués dans la production du liquide synovial sont le degré d'inflammation, ainsi que le drainage lymphatique. (2)

III. Physiopathologie de l'arthrose

L'arthrose (« ostéoarthrite » des anglosaxons ou OA) est la maladie articulaire la plus fréquente, aussi bien chez l'homme que chez le cheval. (2)

L'arthrose est une maladie chronique, caractérisée par un processus dégénératif progressif associant une détérioration du cartilage, responsable d'un pincement de l'interligne articulaire, un remodelage osseux sous-chondral, une inflammation synoviale d'intensité variable et une ostéophytose marginale [Figure 4]. Ce processus provoque une perte progressive de la fonction articulaire.

Bien que l'étiologie de l'arthrose puisse différer selon les espèces ou entre les individus d'une même espèce, certains mécanismes physiopathologiques de la maladie semblent communs.

Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés comme étant impliqués dans le développement de l'arthrose chez le cheval. Il s'agit notamment de surcharge de l'os sous-chondral, d'instabilité articulaire (perte d'intégrité mécanique), de synovite, de capsulite, d'hypoxie, de variation de l'indice de masse corporelle car ce dernier concerne à la fois l'obésité et l'hérédité.

Indépendamment de la cause initiale, le développement de l'arthrose est toujours associé à une cascade d'événements biochimiques médiée par des cytokines, des enzymes protéolytiques et d'autres substances pro-inflammatoires (par exemple, les prostaglandines, les leucotriènes, l'oxyde nitrique). Ces médiateurs sont responsables des caractéristiques pathologiques de la maladie, notamment l'ostéolyse, la sclérose osseuse sous-chondrale, l'ostéophytose, l'érosion du cartilage articulaire et l'épaississement de la membrane synoviale. (5) (6)

Quelle que soit la cause initiale ou le point initial de blessure, tous les tissus de l'articulation sont impliqués dans le processus.

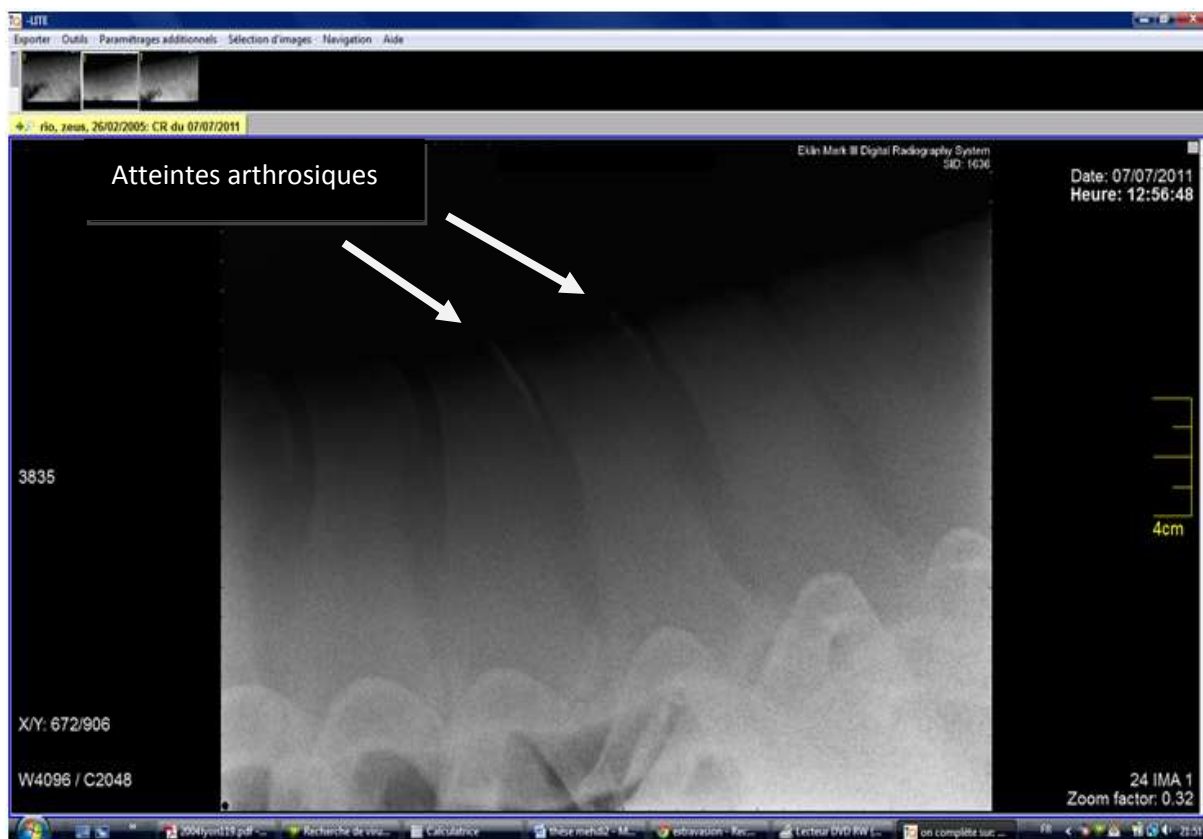


Figure 4: Radiographie d'une arthrose localisée aux épiphyses épineuses de vertèbre thoracique d'un cheval de sport, Hongre, de 7 ans. (Source personnelle)

A. Mécanismes pathogéniques de l'arthrose

1. Surcharge de l'os sous-chondral (solicitation mécanique)

Un résultat typique chez les chevaux qui s'exercent à la vitesse est une sclérose sous-chondrale de l'os dans les articulations soumises à l'impact du poids de charge élevé et aux forces de cisaillement (par exemple le carpe et le boulet).

Il est possible que la surcharge articulaire, en particulier des os sous-chondraux, produise des microtraumatismes initiant un remodelage accéléré qui conduit au durcissement et au déplacement de la ligne ostéochondrale. (5)

Ces modifications réduisent l'élasticité et la capacité d'absorption des chocs du cartilage articulaire lors de la locomotion. En outre, les conséquences sont amplifiées du fait des effets combinés de l'exercice à impact élevé, de protocoles inadéquats, du manque d'exercices d'échauffement et d'étirement après l'effort, de l'insuffisance du développement de la proprioception, du travail du tissu musculo-squelettiques en situation de fatigue et des intervalles de repos insuffisants. (7)

Les résultats de ces contraintes excessives sont des lésions mécaniques affectant les tissus articulaires et leurs matrices extracellulaires (MEC), ce qui peut expliquer le constat commun de l'arthrose dans les articulations du boulet des chevaux de sport ou dans les articulations du genou d'athlètes humain. (8)

Cependant, l'arthrose affecte également les articulations ne supportant pas de poids du corps. Par conséquent, l'hypothèse biomécanique n'explique pas complètement l'origine des lésions arthrosiques. Par ailleurs un mauvais alignement des surfaces articulaires ou des anomalies de profondeur des composants ligamentaires au niveau des articulations temporo-mandibulaire et de la colonne vertébrale peuvent entraîner des répartitions de charges anormales. (9)

2. Instabilité articulaire (perte d'intégrité mécanique)

Une instabilité articulaire peut être due à une laxité ligamentaire accrue, une déchirure ou une déformation d'un ligament, ou encore un mauvais conditionnement des muscles contribuant au maintien articulaire. Un exemple de cela est l'incidence accrue de la gonarthrose chez les patients ayant un développement anormalement faible de leurs muscles quadriceps. (10)

L'entraînement intensif ou la compétition peuvent créer des épisodes de plus grande laxité articulaire, en particulier lorsque le travail est effectué dans des conditions de fatigue. On pense que les mécanorécepteurs associés aux articulations perdent de leur efficacité pendant les périodes de fatigue, ce qui nuit à la fonction proprioceptive et augmenterait les risques de blessures. (11)

Une instabilité articulaire peut également survenir à la suite d'une synovite intense qui génère une quantité excessive de liquide synovial (épanchement). L'augmentation de la pression à l'intérieur de l'articulation peut produire directement des lésions mécaniques du cartilage, ainsi que des forces en surcharge anormale des régions osseuses sous-chondrales, perpétuant ainsi la synovite. (8)

Par ailleurs, il a été constaté des modifications arthrosiques un an après un événement traumatique chez des sujets en légère instabilité mécanique due, par exemple, à un traumatisme partiel de la section transversale du ligament oléo-crânien antérieur du genou. (12)

Il est possible que la même situation se produise chez les chevaux ayant une arthrite post-traumatique, avec un affaiblissement mécanique modéré des tissus mous et des structures péri-articulaires. L'instabilité de l'articulation doit toujours être considérée comme un important facteur de l'arthrose, en particulier chez les chevaux de sport.

3. Synovite-capsulite

La synovite qui se produit chez les chevaux atteints d'arthrose peut-être soit un phénomène primaire, soit une conséquence de traumatismes articulaires ou d'une surcharge articulaire.

Elle peut aussi se produire après une injection intra-articulaire d'un traitement (comme par exemple d'anti-inflammatoire) ou suite à une infection. (8) (5)

Les cellules composant la membrane synoviale sont une source riche de plusieurs molécules pro-inflammatoires qui peuvent inciter et perpétuer la détérioration articulaire, si la cause sous-jacente de l'inflammation ne peut pas être contrôlée. La membrane synoviale ne fournissant pas de protection mécanique à l'articulation, un traumatisme ou une inflammation des structures adjacentes, telles que la capsule articulaire, les ligaments, les muscles et les tendons, pourrait amener à une synovite et au développement ultérieur d'arthrose. (10)

4. L'hypoxie

Un constat qui ressort systématiquement lors du développement de l'arthrose équine est l'apparition d'une néovascularisation, qui concerne d'abord la membrane synoviale et puis l'os sous-chondral et le cartilage. Bien que la croissance de nouveaux vaisseaux devraient théoriquement augmenter l'apport d'éléments nutritifs dans le cartilage articulaire et l'os sous-chondral stressé, cela contribue également au développement d'une synovite. (13)

L'hypoxie est un élément commun dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose. En effet le gradient d'O₂ à travers le cartilage articulaire peut être modifié en raison de l'amincissement et de l'érosion du cartilage, des variations de composition de la matrice extracellulaire et du développement des fibrillations du cartilage. (14)

Dans ces conditions, l'expression exagérée ainsi que la dégradation limitée des deux facteurs nucléaires inductible par l'hypoxie (HIF1 α et HIF2 α) se produit. L'augmentation de ces facteurs favorise l'expression de deux peptides angiogéniques, appelé facteur vasculaire de croissance endothéliale (VEGF) ainsi que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). Ces deux peptides augmentent la néovascularisation et la perméabilité vasculaire dans les tissus composant l'articulation, entraînant un œdème vasculaire, une inflammation locale et des lésions du cartilage. (13) (14)

5. Indice de masse corporelle et leptine

La leptine, une cytokine produite par les adipocytes du tissu adipeux blanc, contrôle l'appétit, les dépenses d'énergie et régule à la fois le catabolisme et l'anabolisme de l'os. La leptine favorise la prolifération cellulaire et augmente l'activité métabolique des chondrocytes. Elle favorise également l'expression d'enzymes dégradant la MEC. (9)

Chez les patients atteints d'arthrose, il a été démontré qu'il existe une augmentation des taux articulaires dans le liquide synovial, que les taux circulants ne sont pas corrélés aux taux articulaires, suggérant une synthèse locale, et que, *in vitro*, la leptine modifie les fonctions chondrocytaires en stimulant l'expression de facteur de croissance mais aussi de cytokines ou de MMP ainsi que de facteurs angiogéniques.

Dans des modèles expérimentaux chez les rongeurs (souris), on a pu constater, que l'injection intra-articulaire de leptine a des effets négatifs sur le cartilage et que les souris génétiquement modifiées chez lesquelles la leptine n'est pas fonctionnelle, n'ont pas d'arthrose spontanée plus sévère. Cependant, un régime hypercalorique riche en graisses entraîne une obésité provoquant une arthrose expérimentale plus sévère.

À ce jour, il n'existe pas d'études rapportées concernant le rôle de la leptine dans l'arthrose du cheval. Cependant, la leptine est corrélée avec l'indice de masse corporelle élevé chez les chevaux. (15)

6. Hérité

Chez l'homme, l'arthrose peut survenir à la suite d'un défaut génétique dans l'assemblage du collagène de type II (Col-II) ainsi qu'à des mutations dans d'autres gènes du collagène. À ce jour, il n'existe pas de preuve probante d'une prédisposition génétique pour le développement de l'arthrose chez le cheval. (16)

B. Événements biochimiques et conséquences pathobiologiques de l'arthrose :

Au niveau moléculaire, l'arthrose est le résultat d'un déséquilibre entre les peptides qui stimulent la synthèse des composants de la MEC du cartilage articulaire et ceux qui induisent leur dégradation, conduisant ainsi à un remodelage matriciel anormal.

L'intégrité d'une articulation dépend de l'expression adéquate de plusieurs facteurs de croissance (6). Par exemple, le « transforming growth factor-beta » (TGF- β) (17) et l'« insulin-like growth Factor-1 » (IGF-1) (18) augmentent la synthèse de la MEC. En revanche, les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1) et le TNF- α induisent le chimiotactisme, la dégranulation des leucocytes, ainsi que l'expression accrue d'autres médiateurs pro-inflammatoires, comme la prostaglandine E2 (PGE2), le leucotriène B4 (LTB4), la bradykinine et l'oxyde nitrique.

L'IL-1 et le TNF- α ont également la capacité d'augmenter l'activité de plusieurs enzymes protéolytiques qui dégradent le cartilage articulaire, et plus particulièrement des métalloprotéases (MMP).

Ensemble, ces substances perpétuent la synovite, initient des lésions du cartilage articulaire, et induisent le remodelage de l'os sous-chondral. La pathogenèse de l'arthrose est orchestrée par un réseau de mécanismes moléculaires complexes et redondants, ce qui se traduit par des dommages sur les tissus qui composent l'articulation.

1. Molécules cataboliques

La dégradation du cartilage articulaire dans le processus arthrosique dégénératif est due à une interaction complexe et à une augmentation de la synthèse de plusieurs molécules cataboliques. Cependant, le mécanisme exact qui déclenche l'apparition de l'arthrose demeure obscur [Figure 5].

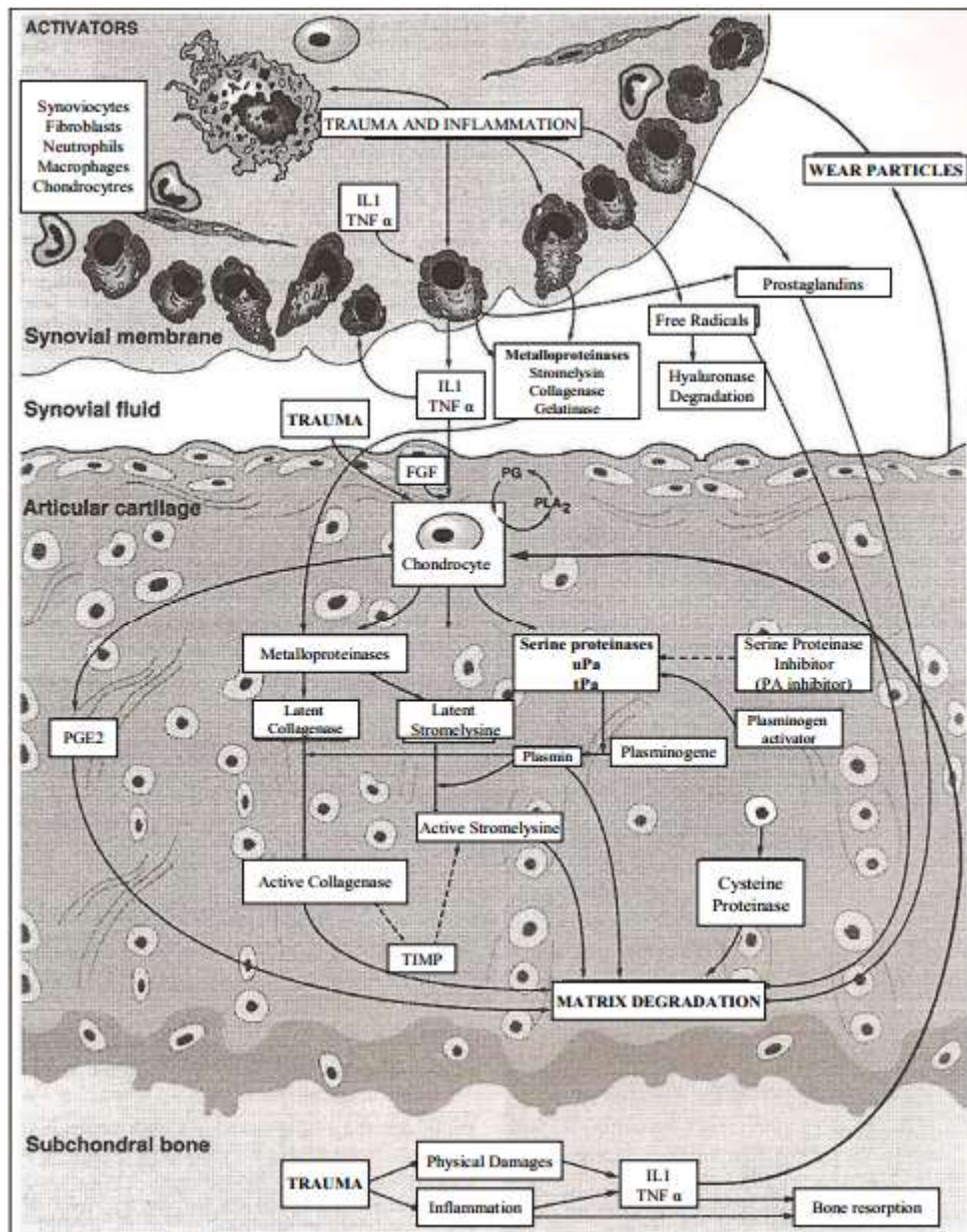


Figure 5: Bilan des molécules cataboliques impliquées dans le processus arthrosiques.(19)

a) Cytokines pro-inflammatoires

(1) L'interleukine 1

La famille de l'interleukine-1 comprend trois cytokines principales, deux peptides agonistes (IL-1 α , IL-1 β) et la protéine antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) [Figure 6]. Les effets biologiques des deux peptides agonistes sont initiés par liaison à deux récepteurs spécifiques (IL-1r1 et IL-1r2) qui se distinguent par leur capacité à recruter une protéine accessoire (IL-1racp) pour activer des voies de signalisation cellulaires.

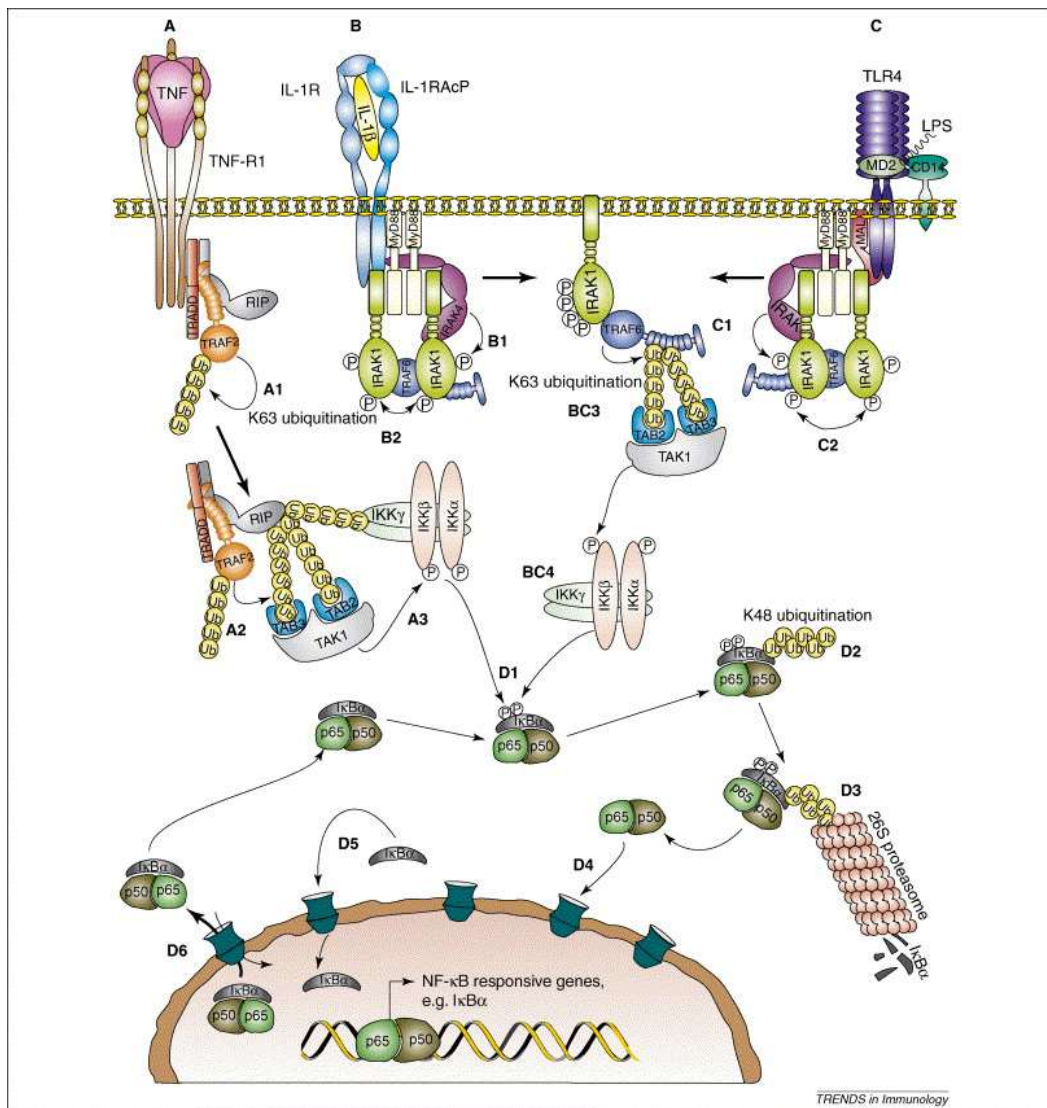


Figure 6: Schéma représentant l'activité du récepteur de type 1 de l'IL-1.(19)

Ainsi, le récepteur de type 2 ne recrute pas l'IL-1racp après fixation du ligand et est donc considéré comme un récepteur-leurre. Par conséquent, les effets biologiques de l'IL-1 sont médiés par le récepteur de type 1. (21)

Par ailleurs, les deux types de récepteurs peuvent être libérés sous l'effet de protéases cellulaires spécifiques, et ces formes solubles sIL-1r1 et sIL-1r2 sont capables de neutraliser l'IL-1 (IL-1β principalement) dans le milieu extra cellulaire. L'IL-1α est majoritairement exprimée au niveau des membranes cellulaires.

Bien que l'IL-1r1 puisse lier l'IL-1ra avec une affinité similaire à l'IL-1β, il le fait sans déclencher d'effets biologiques puisque le complexe IL-1r1-IL-1ra ne provoque pas le

recrutement de l'IL-1ra_{cp}. On sait que l'interleukine-1 β est la cytokine la plus catabolique impliquée dans l'arthrose, car c'est celle que l'on retrouve en plus grande quantité dans les liquides synoviaux pathologiques.

L'IL-1 β est synthétisée sous forme de pro-IL-1 β qui est convertie au niveau de la membrane par l'enzyme de conversion (également appelée caspase 1) pour produire la forme active de 17kDa. Cette forme active déclenche alors l'activation d'une cascade de signalisation aboutissant à l'activation de plusieurs voies dont P38 MAPK et NIK, cette dernière étant responsable de l'activation du facteur de transcription NF- κ β (Nuclear Factor-kappa β). NF- κ β subit alors une translocation nucléaire pour interagir sur des éléments de réponse situés dans les régions promotrices d'un grand nombre de gènes. (22)

Il participe ainsi à la régulation positive de gènes codant pour des peptides secondaires pro-inflammatoires (par exemple, l'IL-6, IL-12), des chimiokines (IL-8), des MMP ou des enzymes impliquées dans la biosynthèse de médiateurs pro-inflammatoires comme les LTB₄, PGE₂ ou NO.

L'IL-1 β inhibe également les voies métaboliques chondrocytaires qui sont responsables de la synthèse des composants de la MEC. Elle libère les protéoglycanes de la MEC dans le liquide synovial, inhibe la synthèse des collagènes de type II (Col-II), IX et XI, stimule la production de molécules de protéoglycanes anormales et régule à la baisse l'expression des inhibiteurs naturels des MMPs, appelés TIMPs. (23)

L'interleukine-1 a longtemps été considérée comme le principal stimulateur du processus de dégénérescence cartilagineuse. Toutefois, de récentes informations pourraient réfuter cette hypothèse. Ainsi, dans un modèle chirurgical d'arthrose chez des souris invalidées pour le gène codant l'IL-1, des lésions se sont spontanément développées dans le plateau tibial externe de l'articulation fémorale non opérée, celle-ci étant la conséquence d'un catabolisme accéléré du cartilage. (23)

D'autre part, il a récemment été démontré, dans un modèle *in vitro* de dégénérescence du cartilage équin, que la stimulation par une seule cytokine catabolique (ex: IL-1 ou TNF- α) n'était pas suffisante pour initier la dégradation. (25)

Ces résultats suggèrent que l'IL-1 joue un rôle de régulateur important dans l'homéostasie du cartilage, mais que son rôle dans l'initiation et la progression de l'arthrose n'est peut-être pas aussi critique qu'on le croyait auparavant.

(2) Facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α)

Au sein de l'articulation, le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) est sécrété par les macrophages, les chondrocytes, les synovocytes et les ostéoclastes sous la forme d'un précurseur lié à la membrane (forme latente). Il est activé par une enzyme de conversion spécifique appelé TACE (TNF- α Converting Enzyme) ou ADAM-17 (A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Domain 17). (23)

Les données de la littérature ont montré que cette enzyme est présente à des concentrations sériques supérieures chez des patients arthrosiques, la même situation pouvant exister chez le cheval (26). Le TNF- α induit ses effets biologiques en interagissant avec deux familles de récepteurs membranaires, appelées les récepteurs TNF du type 1 et 2. Ainsi, dans un modèle d'arthrose du cheval induit par une synovite (23), on a pu mettre en évidence la présence de récepteurs TNF de type 1 dans le cartilage des animaux souffrant d'arthrose ainsi que dans la membrane synoviale.

Le TNF- α est donc une cible thérapeutique potentiellement intéressante. Des essais utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre ce facteur sont toujours en cours, avec notamment l'adalimumab. (23) (26)

b) Enzymes dégradant la matrice extracellulaire

Plusieurs enzymes qui dégradent la MEC sont régulées positivement par l'IL-1 β et le TNF- α . Les principales enzymes impliquées dans la dégradation de la MEC du cartilage sont les métalloprotéases matricielles (MMP), les agrécanases, les sérine-protéases, les aspartate-protéases, et les cystéine-protéases. Tandis que les MMP et les sérines protéases agissent à un pH neutre, les aspartate-protéases et les cystéine-protéases ont une plus grande activité

à un pH acide. Un déséquilibre dans la production de ces enzymes, à savoir leur production excessive et incontrôlée, engendrera des dommages irréversibles des tissus articulaires et un entretien du cercle vicieux de dégradation cartilagineuse (défaut de synthèse matricielle associée à une dégradation matricielle excessive). (10) (13)

(1) Les métalloprotéases matricielles

Les métalloprotéases matricielles appartiennent à un groupe d'endopeptidases Zinc-dépendantes. Elles peuvent être sécrétées par les synoviocytes, les chondrocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Plusieurs membres de cette famille sont impliqués dans la physiopathologie de l'arthrose, y compris les collagénases (MMP-1, MMP8 et MMP-13), les gélatinases (MMP-2 et MMP-9) et les stromélysines (MMP-3, MMP-10 et MMP-11). (26) [Tableau 1]

Ces enzymes sont sécrétées sous forme de zymogènes inactifs qui sont activés par clivage protéolytique de leur région catalytique qui contient l'ion Zinc dans le site actif. Les effets des métalloprotéases matricielles sont spécifiques en fonction de leurs niveaux d'activation, et de la présence d'inhibiteurs physiologiques, tels que les TIMPs et α 2-macroglobuline.

Familles	Enzymes	Inhibiteurs	Substrats
Collagénases	MMP-1 MMP-8 MMP-13	TIMPs α 2-macroglobuline	Col-II et X, agrécanes, protéines <i>link</i> Col-II, agrécanes, protéines <i>link</i> Col-II, IX et X, agrécanes, fibronectines
Gélatinases	MMP-2 MMP-9	TIMPs α 2-macroglobuline	Col-X et XI, élastines Col-X et XI, élastines, agrécanes, procollagènes, protéine <i>link</i>
Stromélysines	MMP-3 MMP-10 MMP-11	TIMPs α 2-macroglobuline	Col-IV, IX,X et XI, agrécanes, élastines, protéines <i>link</i> , laminines Idem Protéoglycanes, fibronectines, laminines

Tableau 1: Groupe d'enzymes MMP et leurs substrats. (27)

Les MMP-1 et MMP-13 joueraient un rôle de premier plan dans le développement de l'arthrose.

La MMP-1 est produite principalement par les cellules synoviales qui tapissent les articulations diarthroïdales et la MMP-13 est produite majoritairement par les chondrocytes qui résident dans le cartilage. La MMP-13 dégrade également les agrécanes par protéolyse, ce qui lui donne un double rôle dans la destruction de la matrice.

L'expression tissulaire des autres métalloprotéases matricielles, comme la MMP-2, MMP-3 et MMP-9 est également augmentée dans l'arthrose. Ainsi ces enzymes dégradent préférentiellement les composants non-collagéniques de la matrice cartilagineuse. (28)

(2) Les agrécanases

Les agrécanases, sont des enzymes protéolytiques et sont également appelées désintégrines et métalloprotéases avec des motifs thrombospondiniques (ADAMTS). Elles sont représentées par 19 membres numérotés ADAMTS-1 à 20. Il n'y a pas d'ADAMTS-11 car les publications récentes sur cette enzyme montrent qu'elle est identique à l'ADAMTS-5. Pour mémoire, l'agrécanase-1 (ADAMTS-4), et l'agrécanase-2 (ADAMTS-5) sont les deux principales formes d'agrécanase chez l'homme.

Ces deux protéines peuvent cliver préférentiellement le substrat agrécané et jouent donc un rôle important dans la physiopathologie de l'arthrose. La synthèse de ces deux enzymes dans les chondrocytes semble être régulée par l'IL-1 β , avec l'existence d'une preuve convaincante qu'elle régule la synthèse de l'agrécanase-1 sous certaines conditions. (29) (31)

Récemment, on a pu constater qu'une injection de « reIL-1 β » (recombinant équine IL-1 β), induit une plus grande expression d'ADAMTS-4 mais pas d'ADAMTS-5 dans la membrane synoviale, chez le cheval. On retrouve les mêmes résultats chez l'homme, mais un résultat inverse sur un modèle murin. De plus, on a aussi constaté une expression importante d'ADAMTS-5 dans le cartilage équin, ce qui augmente les similitudes potentielles dans l'expression des agrécanases entre l'homme et le cheval. (31)

(3) Les sérine-protéase

L'activateur du plasminogène, la bradykinine, la plasmine, la trypsine, la cathepsine G, l'élastase sont des membres importants de la famille des sérine-protéase. Ainsi ils peuvent cliver directement toutes les molécules de la MEC. Toutefois, le principal effet catabolique de ces enzymes est médié par l'activation de protéases latentes, telles que les pro-métalloprotéases matricielles.

La bradykinine est un médiateur important de la synovite et l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs β_2 spécifique, en traitement local, a récemment donné des résultats encourageants dans le traitement de la gonarthrose humaine. (10)

c) Les eicosanoïdes

Les eicosanoïdes, comme les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes, sont des métabolites de l'acide arachidonique qui sont produits par les cellules inflammatoires, les chondrocytes et les synovocytes.

Ces substances sont présentes dans les articulations inflammatoires, secondairement à l'induction d'expression de la COX-2 par des cytokines pro-inflammatoires. (29)

La prostaglandine E2 a des effets importants dans le processus inflammatoire. Elle favorise la dilatation vasculaire, réduit le seuil de stimulus douloureux, facilite la régulation positive de l'activateur du plasminogène, et favorise la dégradation des protéoglycanes. Cependant, la PGE2 a également des effets potentiellement anti-inflammatoires en stimulant l'expression de certaines cytokines anti-inflammatoires, ainsi qu'en régulant négativement l'expression de cytokines cataboliques et des métalloprotéases matricielles.

Pour ces raisons, la PGE2 est probablement une composante participant au contrôle du processus inflammatoire tant que sa production n'est pas excessive. (33)

Les leucotriènes, qui sont produits par l'intermédiaire de la voie des lipoxgénases, provoquent une vasodilatation et un chimiotactisme. Il y a des preuves convaincantes de

l'implication des leucotriènes (des leucotriènes B4 spécifiquement) dans la pathogenèse de la polyarthrite. Par exemple, la densité des récepteurs de type II au LTB4 est augmentée dans les membranes synoviales de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ce qui suggère que les leucotriènes jouent un rôle important dans le développement de la synovite. En outre, une corrélation a été mise en évidence entre le nombre de leucocytes et les concentrations de LTB4 dans le liquide synovial chez les chevaux souffrant de pathologie articulaire. (33)

Ainsi, ces résultats accréditent les études comparant la densité des récepteurs au LTB4 dans les membranes synoviales des chevaux sains et des chevaux atteints d'arthrose, ainsi que les études visant à tester l'efficacité des inhibiteurs de la 5-lipoxygénase ou des antagonistes des récepteurs au LTB4 chez les chevaux atteints d'arthrose. (34)

L'inhibition de la synthèse des eicosanoïdes est une pierre angulaire dans le traitement de l'arthrose chez les humains et les animaux. Les AINS et les corticoïdes ont été utilisés à cet effet. Ils produisent un soulagement de la douleur et contribuent à diminuer l'épanchement synovial. Cependant, aucun de ces traitements ne modifie la progression de la maladie. Il est bien reconnu que les corticostéroïdes sont de puissants anti-inflammatoires, mais ils ont aussi des effets sur le métabolisme glucidique et diminuent les défenses immunitaires, non seulement au sein de l'articulation, mais aussi de façon systémique. De plus, ils augmentent le catabolisme du cartilage articulaire, surtout quand ils sont administrés à plusieurs reprises. (35)

d) Espèces réactives de l'oxygène et de l'azote

(1) Oxyde nitrique

L'oxyde nitrique est un médiateur inflammatoire synthétisé par plusieurs types de cellules articulaires. Il diminue le degré de sulfatation des chaînes de glycosaminoglycanes, réduit la synthèse du collagène de type 2, interfère avec la régulation de l'antagoniste du récepteur de

l'IL-1 et diminue l'activité de facteurs de croissance comme le TGF- β et l'IGF-I. Il est supposé être impliqué dans l'apoptose des chondrocytes dans la pathogenèse de l'arthrose. (36)

La stimulation des chondrocytes par une endotoxine, ou l'IL-1 β , active la forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et de ses enzymes associées.

Il ne semble pas que l'expression locale de l'iNOS joue un rôle clé dans le développement de la synovite chez le cheval. Néanmoins il a été mis en évidence, sur des lésions du cartilage articulaire, une apoptose des chondrocytes et une immunoréactivité élevée à la nitrotyrosine (une protéine qui est étroitement associée à la production cellulaire du peroxyde d'azote dérivé de l'oxyde nitrique) chez des chevaux arthrosiques. (37)

(2) Espèces réactives de l'oxygène

En plus de l'oxyde nitrique, des espèces réactives dérivées de l'oxygène (EROS) sont produites dans le cadre de la réponse inflammatoire articulaire, notamment l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle. Ces médiateurs peuvent, à leur tour, agir sur les chondrocytes et les fibroblastes synoviaux, en modifiant la biosynthèse des protéoglycanes, du collagène et de l'acide hyaluronique. Ils favorisent également la libération de médiateurs cataboliques. (38)

2. Molécules anabolisantes

Au cours de l'évolution de l'arthrose, un ensemble de facteurs de croissance et de cytokines anti-inflammatoires est également produit pour contrecarrer les effets cataboliques exercés principalement par l'IL-1 β et les métalloprotéases matricielles.

Malheureusement, les effets des molécules cataboliques prédominent, ce qui entraîne l'évolution vers les lésions structurales de l'arthrose sévère.

a) Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des peptides multifonctionnels ayant des effets anabolisants sur les chondrocytes et favorisant ainsi la synthèse de leur MEC environnante. Parmi les nombreux facteurs de croissance identifiés dans le processus arthrosique, les plus importants semblent être les facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGFs) et les transforming growth factor- β (TGF- β).

Des facteurs de croissance anabolisants moins connus, tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance fibroblastique (FGF), pourraient également jouer un rôle important dans la maladie.

(1) Facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGFs)

Les « Insuline-like growth factors » sont deux molécules (IGF-I et IGF II), qui appartiennent à la famille de l'insuline et sont produites essentiellement par le foie. Ces facteurs sont également synthétisés par d'autres types cellulaires, notamment les chondrocytes.

La réserve primaire de facteurs de croissance analogues à l'insuline, est le plasma. L'IGF-I est transporté par six protéines de liaison, qui modulent son action biologique. (39)

Bien que l'IGF-I soit exprimé en abondance dans le cartilage des poulains, son niveau d'expression est diminué chez les chevaux âgés.

L'IGF-I favorise la différenciation des chondrocytes fœtaux et l'entretien de la synthèse de la MEC. Dans le cartilage adulte, l'IGF-I exerce des effets antagonistes à l'IL-1 β et réduit le catabolisme de la MEC.

Quand l'âge augmente, la concentration d'IGF-I requise pour maintenir une synthèse pertinente de la MEC augmente de façon spectaculaire.

Bien que les résultats d'études *in vitro* indiquent que les concentrations supraphysiologiques d'IGF-I n'affectent ni la survie des chondrocytes, ni la qualité de la MEC, une injection intra-articulaire d'IGF-I favorise la réparation du cartilage. En effet, cette approche a été testée chez les chevaux présentant des défauts cartilagineux induits expérimentalement. (41)

Les effets anabolisants et mitogéniques de l'IGF-I ont été démontrés via des chondrocytes articulaires équinés stimulés par du « rIL-1 β » (recombinant équine IL-1) provenant du cartilage, ce qui suggère que ce peptide peut avoir des effets positifs chez les chevaux. (42) (43)

À ce jour, toutefois, aucune étude *in vivo* avec de l'IGF-I n'a été menée chez les chevaux.

Il est important de noter que, bien que les concentrations d'IGF-I soient augmentées chez les chevaux avec une arthrose spontanée, l'expression d'une protéine IGF à liaison spécifique (IGFBP3) qui réduit l'activité de l'IGF-I, est également augmentée.

Il est possible que l'antagonisme de cette protéine de liaison puisse fournir une approche thérapeutique alternative à l'utilisation de l'IGF-I seul.

(2) Transforming growth factor beta

Il y a plusieurs membres dans la superfamille des TGF- β , incluant TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, et une variété de protéines morphogénétiques osseuses (BMPs).

On suppose que le TGF- β a des effets anabolisants et prolifératifs sur le cartilage articulaire. Il antagoniserait les effets cataboliques de l'IL-1 β , mais le TGF- β semble moins puissant que l'IGF-I et l'IGF II à cet égard.

Il y a des informations contradictoires sur les effets anabolisants du TGF- β , principalement parce que ce peptide a été associé à des troubles de la synthèse de la MEC, tels que les déséquilibres dans l'assemblage des protéoglycanes. (43)

En outre, le TGF- β favorise la formation d'ostéophytes dans un environnement sain. Ainsi les ostéophytes perpétueront la réponse inflammatoire locale, favorisant l'apparition de raideurs articulaire. (13)

Le TGF- β peut donc avoir deux rôles dans la physiopathologie de l'arthrose : anabolisant et prolifératif. (43)

b) Cytokines anti-inflammatoires

Plusieurs cytokines anti-inflammatoires sont produites dans le cadre de la réponse inflammatoire et elles agissent en modulant les effets des cytokines cataboliques et d'autres métabolites inflammatoires. Les plus importantes d'entre elles sont l'IL-1ra, l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13.

L'IL-1ra bloque les effets cataboliques de l'IL-1 couplé à son récepteur membranaire. L'IL-4, IL-10, ainsi que l'IL-13 régulent à la hausse l'expression de l'IL-1ra.

Récemment, l'utilisation d'un sérum autologue équin, enrichi en IL-1ra, a été évaluée dans un modèle d'arthrose équine. (44)

Ce traitement a amélioré significativement la boiterie clinique et l'aspect histologique de la membrane synoviale des chevaux traités en comparaison au groupe placebo.

C. Signes cliniques associés à l'arthrose

On suppose que les chevaux atteints d'arthrose ont différents degrés de douleur, d'épanchement synovial et d'incapacité fonctionnelle. Cela reflète les effets des molécules cataboliques susmentionnées sur les tissus qui composent l'articulation. (5)

La douleur se manifeste généralement par la boiterie, ce qui est le résultat de l'inflammation des articulations, de la mise à nu de l'os sous-chondral, de la néovascularisation et de l'augmentation de la pression intra-médullaire osseuse.

Comme chez l'homme, il n'existe aucune corrélation entre le degré apparent de douleur et la gravité des lésions articulaires. Le réseau primaire des nocicepteurs dans les articulations (mécanorécepteurs polymodaux) est localisé dans la capsule articulaire, avec des récepteurs de types I, II et III prédominants. En revanche, l'os sous-chondral et la membrane synoviale ont une distribution plus discrète de nocicepteurs de type IV (terminaisons amyéliniques), qui jouent un rôle important dans la perception de la douleur chez les sujets souffrant d'arthrose. (45) Les nocicepteurs de type IV sont stimulés par le lactate, les ions potassium, les quinones, la sérotonine, l'histamine et la PGE2.

Ces stimuli résultent principalement de la production de plusieurs tachykinines (comme, par exemple, la substance P, la neurokinine A et le neuropeptide Y), le « calcitonin gene-related peptide » (CGRP) et des peptides intestinaux vasoactifs (VIP).

Ces substances stimulent la libération de médiateurs pro-inflammatoires qui perpétuent la réponse inflammatoire, d'une manière appelée inflammation neurogène.

La substance P est le principal neuropeptide impliqué dans l'entretien de la douleur associée à l'inflammation articulaire.

Celle-ci et d'autres neuropeptides ont été immunolocalisés dans la subintima synoviale de chevaux sains ou arthropathiques. La substance P intensifie le catabolisme articulaire et l'inflammation synoviale car elle provoque une régulation positive de l'IL-1, des métalloprotéases matricielles et de la PGE2. Elle produit également une hyperplasie synoviale, une vasodilatation locale ainsi qu'une extravasation des leucocytes et des protéines dans les zones innervées.

L'épanchement articulaire survient à la suite d'une synovite. Comme le flux sanguin et la perméabilité capillaire augmentent, les protéines plasmatiques s'infiltrant dans le tissu interstitiel, entraînant une augmentation du volume du liquide synovial.

Bien que la synovite modérée puisse avoir un effet favorable sur la nutrition du cartilage articulaire, un épanchement synovial sévère affecte négativement la fonction articulaire en provoquant un phénomène d'hyperpression conduisant à une fibrose de la capsule articulaire, qui à son tour affecte la fonction articulaire, et provoque une boiterie d'origine mécanique. (5) (8)

IV. Les traitements de première intention :

A. Les traitements locaux :

1. L'acide hyaluronique :

L'acide hyaluronique est utilisé en thérapeutique depuis de nombreuses années. C'est un traitement reconnu dans la prise en charge symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs chez l'homme.

Les premiers essais cliniques ont été effectués dès 1966 chez les chevaux de course, comme preuve de concept dans le but de l'administrer ensuite à l'homme. L'application clinique humaine débutera dans les années 1970 pour traiter notamment l'arthrose du genou.

C'est en 1993 qu'apparaît le terme de « viscosupplémentation » qui va définir les bases pharmacologiques du traitement par acide hyaluronique. (46)

a) *Structure :*

L'acide hyaluronique est présent dans l'organisme au sein des tissus conjonctifs, épithéliaux et nerveux. Il est particulièrement abondant dans le liquide synovial et l'humeur vitrée.

C'est un polymère de disaccharides à structure bi-hélicoïdale composé par l'acide β -D-glucuronique et la D-N-acétylglucosamine et sa formule chimique complète est : $[C_{14}H_{21}NO_{11}]_n$. [Figure 7]

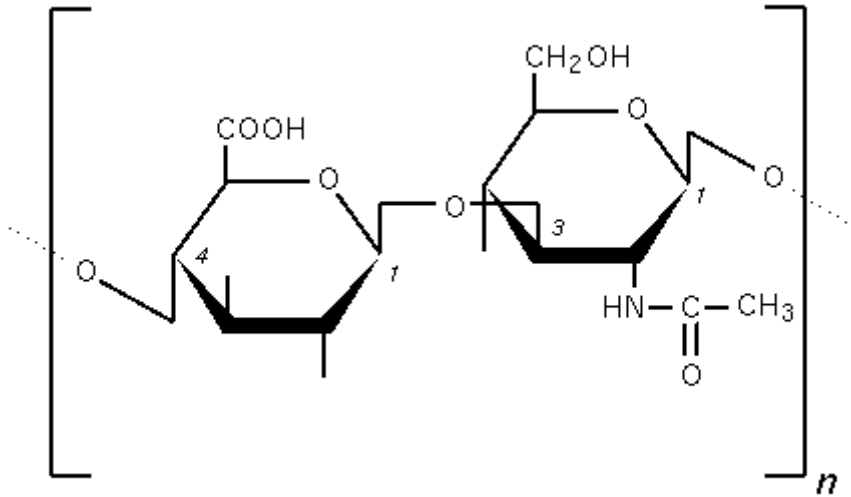


Figure 7: Structure cyclique du disaccharide composant l'acide hyaluronique. (47)

Sa masse moléculaire relative est élevée, entre 4 et 5 millions de daltons en moyenne, (puisque comme tout les polymères il a un caractère polydispersé. (48)

b) Propriétés :

L'acide hyaluronique a quatre grandes propriétés qui vont être intéressantes pour son utilisation dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose :

- C'est un produit qui a des propriétés visco-élastiques. En effet, avec l'eau il formera un gel déformable et élastique qui lubrifiera l'articulation et protégera les surfaces articulaires des chocs. En cas d'arthrose, sa concentration dans le liquide synovial est plus faible et sa masse moléculaire relative est diminuée d'où une baisse de la viscosité.
- Il a des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. Cela est dû à l'inhibition de la production de la Prostaglandine E2 dans le liquide synovial mais aussi à

l'inhibition du chimiotactisme, de la migration des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes, et enfin à l'inhibition de la phagocytose par les macrophages. Il prévient aussi les effets délétères des radicaux libres dans le liquide synovial en étant dépolymérisé sous leur action. (49)

- Il augmente le métabolisme des chondrocytes et des fibroblastes synoviaux. Ainsi une diminution de sa concentration entraînerait une modification de la matrice cartilagineuse. L'acide hyaluronique a donc une activité potentiellement chondroprotectrice. Il favoriserait également la synthèse d'acide hyaluronique de masse moléculaire élevée par les fibroblastes synoviaux, tout du moins *in vitro*.
- Enfin, de par ses propriétés de stimulation de formation du tissu de granulation, l'acide hyaluronique a de bonnes propriétés de cicatrisation. (50)

c) Application thérapeutique :

En premier lieu, on l'utilisera en injection locale dans les articulations atteintes. Ainsi, une des spécialités connue est le Hyaluvet®. Il est injecté par voie intra-articulaire à concurrence de 20 à 40mg d'acide hyaluronique soit 2 à 4ml de Hyaluvet® par injection.

Le protocole est généralement de 1 injection par semaine pendant 5 semaines, en y associant des anti-inflammatoires dans le but d'obtenir une action synergique.

On évalue encore aujourd'hui la pertinence de l'utilisation d'acide hyaluronique comme biomarqueur. On peut constater une augmentation des taux d'acide hyaluronique dans le liquide synovial lors d'arthrose débutante, mais cela reste insuffisant pour l'utiliser comme biomarqueur. (51)

2. Les glycosaminoglycanes polysulfatés (PSGAGs)

Les PSGAGs sont des glycosaminoglycanes (GAG), principalement des sulfates de chondroïtine extraits de cartilage, tels que la trachée bovine, qui sont soumis à une réaction d'estérification au sulfate. L'Adequan® est un des PSGAG approuvé pour une utilisation dans le traitement de l'arthrose équine.

L'Adequan® est produit à partir d'une source animale et appartient à une classe de médicaments qui présente des propriétés chondroprotectrices pour le cartilage.

On connaît aussi le Polysulfate de pentosane, qui est produit à partir d'une source végétale, mais appartient à la même classe de médicaments. Ces médicaments modifient la progression de l'arthrose par le maintien ou la promotion de l'activité métabolique des chondrocytes et inhibent les effets néfastes des cytokines ou des prostaglandines sur le cartilage. En outre, ces médicaments peuvent avoir un effet inhibiteur sur l'inflammation dans d'autres tissus tels que le tissu synovial.

La thérapie avec cette classe de médicaments peut empêcher, retarder ou stopper des lésions morphologiques cartilagineuses de l'arthrose équine. (52)

a) Mécanisme d'action

Bien qu'il y ait des preuves convaincantes de leur effet bénéfique sur le cartilage, le mécanisme d'action exact des PSGAGs reste inconnu. On pense qu'ils forment des complexes stables avec des fibres de collagène et de fibronectine et se déposent dans la matrice cartilagineuse. Il a été démontré que les PSGAGs inhibent une pléthore d'enzymes de dégradation qui contribuent au processus arthrosique. Il s'agit notamment de l'élastase lysosomale, des cathepsines, des hydrolases lysosomales, des sérine-protéases, des métalloprotéinases neutres, de l'activateur du plasminogène, ainsi que des inducteurs d'expression de l'oxyde nitrique. Bien que le mécanisme exact d'action cellulaire reste incertain, l'inhibition de la synthèse ou de l'activité de ces enzymes bénéficieraient grandement au cartilage arthrosique en réduisant sa dégradation.

Leur rôle anti-inflammatoire est basé sur les effets inhibiteurs de la migration des leucocytes ainsi que sur la diminution des concentrations articulaires en interleukines.

De nombreuses études chez le cheval et d'autres espèces ont montré que les PSGAGs sont efficaces dans le traitement et la prévention de l'arthrose. Ainsi la plupart des études initiales ont été menées chez le chien et le lapin, où d'importants bénéfices morphologiques ont été mis en évidence sur le cartilage articulaire dans des modèles d'arthrose expérimentale. Plus récemment, des avantages biomécaniques des PSGAGs sur le cartilage traumatisé ont également été démontrés chez le cheval. Ainsi l'administration intra-articulaire de PSGAGs chez les chevaux empêche ou diminue les signes cliniques d'arthrose apparaissant naturellement ou chimiquement induits. Les PSGAGs ont été administrés par voie IA dans un modèle de défaut ostéochondral et les chevaux traités ont été observés en mouvement sur un tapis roulant afin de démontrer les effets bénéfiques de ces administrations sur la capacité locomotrice. Par ailleurs, les signes atténués de l'arthrose ont été mis en évidence par des clichés radiographiques et par des études histologiques. (52)
(53)

b) Application thérapeutique

Les PSGAGs sont approuvés pour une administration par voie IA ou IM chez le cheval, même s'il existe moins de données sur l'efficacité de l'administration IM. En outre, l'injection IA a parfois provoqué des infections articulaires qui ont abouti à des complications dévastatrices. En effet, il a été observé une inhibition de l'activité du complément dans l'articulation, ce qui peut potentialiser une dose peu infectieuse de *Staphylococcus aureus*. Cela a abouti à l'administration de façon préférentielle par voie IM malgré le peu de données cliniques disponibles sur ce mode d'administration. (54)

3. Les corticoïdes :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont les molécules les plus fréquemment utilisées en injection intra-articulaire chez le cheval.

On dit que leur utilisation s'est étendue afin de diminuer l'avènement de l'acide hyaluronique et des PSGAGs.

a) Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes (GC) se lient à des récepteurs cellulaires qui vont migrer du cytosol vers le noyau cellulaire pour moduler l'expression de gènes cibles. Les GC inhibent puissamment les facteurs de transcription NF- κ B en augmentant la synthèse de son inhibiteur naturel I- κ B.

Comme NF- κ B est une voie de signalisation majoritairement impliquée dans la production de cytokines inflammatoires, l'inhibition de cette molécule diminue considérablement l'inflammation. (55) [Figure 8]

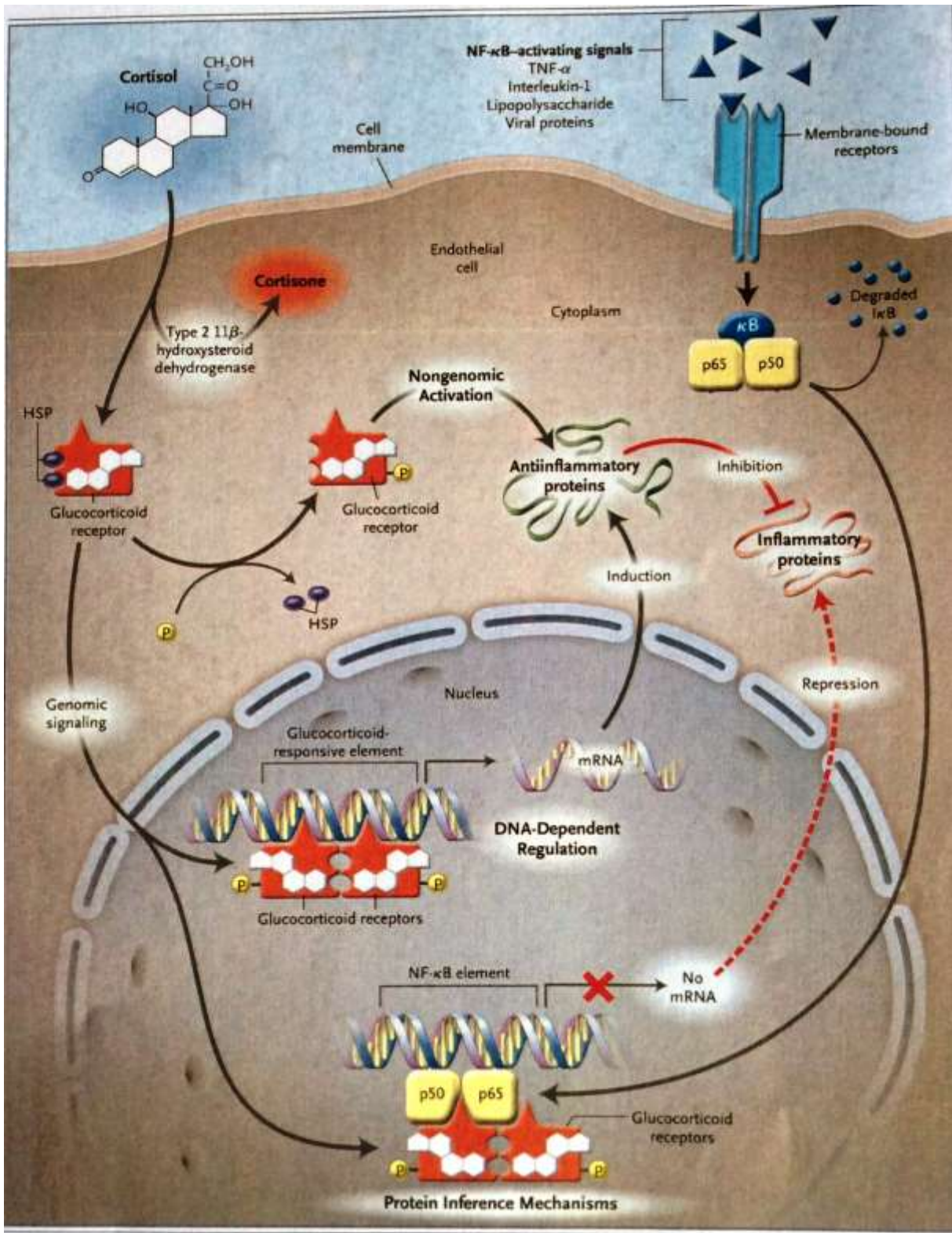


Figure 8: Mécanisme d'action général des glucocorticoïdes (56)

Les récepteurs des GC sont présents dans les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes, les monocytes et les polynucléaires éosinophiles et médient pratiquement tous les effets des GC. Ils présentent, entre autres, une haute affinité pour les différents corticoïdes ainsi que pour la progestérone, qui n'aura cependant pas l'effet des GC.

L'inhibition de la production de prostaglandines est une des influences la plus reconnue des GC sur l'inflammation. Cette action a lieu au début de la cascade inflammatoire par inhibition de la phospholipase A₂, par l'intermédiaire de la lipocortine (annexine 1), protéine dont la synthèse est augmentée par les stéroïdes.

Cette protéine inhibe l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la PLA₂, ce qui empêche la libération de l'acide arachidonique, qui ne peut plus être oxydé par les enzymes cyclooxygénases et lipoxygénases pour former des éicosanoïdes [Figure 9]. Les GC sont également capables d'inhiber l'expression inductible de la cyclooxygénase, l'isoenzyme COX-2, ce qui produit un double niveau d'inhibition de cette voie inflammatoire. (57)

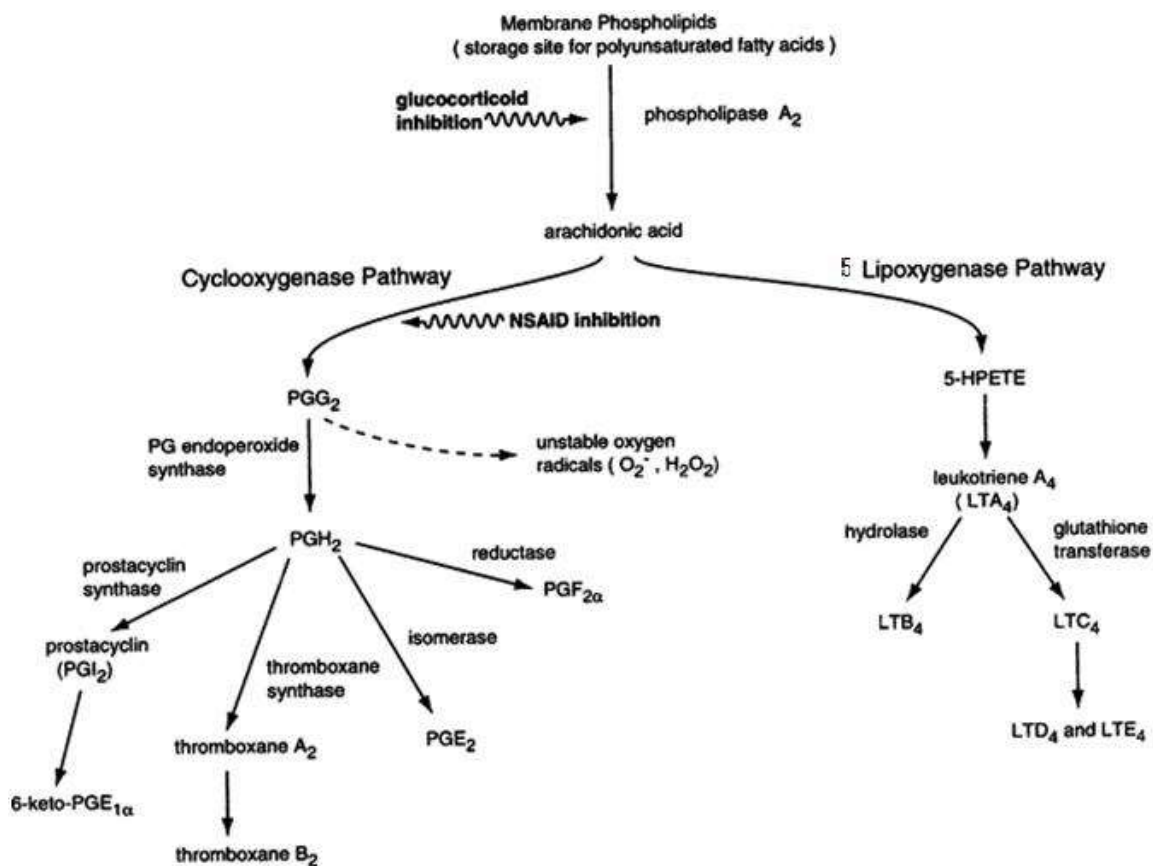


Figure 9: Cascade inflammatoire via les voies de la cyclooxygénase et 5-lipoxygénase. (39)

b) Application thérapeutique :

Beaucoup de publications décrivent les effets délétères des GC sur le cartilage tels que la diminution de la taille des chondrocytes, la diminution du contenu en GAG et l'inhibition de la synthèse des protéoglycanes, ainsi qu'une nécrose des chondrocytes. (58)

Cependant, il est probable que la forte concentration ainsi que la longue durée d'exposition aux GC durant ces études aient contribué aux effets préjudiciables sur le cartilage : les GC ont des propriétés anti-anaboliques en situation physiologique et leurs effets thérapeutiques sur le cartilage ne peuvent s'exercer qu'à travers le contrôle de la réaction inflammatoire.

Ainsi, une utilisation de faibles posologies a démontré des effets bénéfiques tels qu'une stimulation de la production de GAG et de l'activité métabolique des chondrocytes, ou encore une inhibition de la synthèse des métalloprotéases et du catabolisme des protéoglycanes chez le cheval. (59) (60)

En pratique, on utilisera donc les GC en infiltration pour des arthroses récurrentes ayant bien répondu à une première injection ou ne répondant pas à d'autres thérapies.

Les GC sont souvent utilisés avec un anesthésique local ou associé au hyaluronate de sodium. (52)

On utilisera préférentiellement la Méthylprédnisolone et la Béthamétasone car ce sont les molécules qui possèdent le moins d'effets indésirables au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et elles ont, de plus, une activité plus longue dans le temps que les autres molécules de ce groupe thérapeutique. (61)

Les doses utilisées se situent entre 5 et 18 mg suivant la taille de la cavité articulaire.
[Tableau 2]

CS	Concentration de la solution injectable (mg/ml)	Doses (mg)	durée d'action
Bétaméthasone	6	3 à 18	moyen à long
Méthylprednisolone	40	40 à 100	long
Fluméthasone	0,5	1,25 à 2,5	long
Triamcinolone	6	6 à 18	moyen à long
Isofluprédone	2	4 à 20	court à moyen

Tableau 2: Dosage des différents corticoïdes utilisés en traitement systémique dans l'arthrose chez le cheval. (39)

B. Les traitements systémiques classiques:

1. Glucosamine et Chondroïtine sulfate

Les composés administrables par voie orale vendus comme suppléments pour l'arthrose contiennent, généralement, des composants de cartilage ou un précurseur des composants matriciels tels que le sulfate de chondroïtine et le chlorhydrate de glucosamine. Ces médicaments sont dits « nutraceutiques ». En outre, ces molécules peuvent être classées comme des modificateurs de la réponse biologique luttant contre le stress environnemental exercé sur le cartilage en améliorant la réponse aux facteurs anabolisants et en diminuant la réponse catabolique. (62)

Le leader actuel est l'Ekyflex arthro® qui est composé, entre autres, de ces deux principes actifs ainsi que d'*harpagophytum*.

a) La glucosamine :

La glucosamine (GSa) est un monosaccharide aminé dérivé de la chitine contenu dans les carapaces de crustacés [Figure 10]. Lorsqu'il est ajouté à des cultures de chondrocytes, il semble se produire une élévation de l'UDP-N-acétylglucosamine intracellulaire, ce qui est essentiel pour la formation de GAGs présents dans le cartilage tel que l'acide hyaluronique, l'héparane sulfate et le kératane sulfate.

Par conséquent, compléter le régime alimentaire par ces composés fournirait les éléments de base pour stimuler la synthèse des molécules de la matrice extracellulaire. (63)

Le mécanisme d'action de la glucosamine n'a pas encore été parfaitement élucidé, mais les preuves de ses effets biologiques favorables s'accroissent. Ses effets anti-inflammatoires comprennent: l'inhibition de la production d'oxyde nitrique ainsi que l'inhibition des MMP. On rapporte aussi une diminution de l'activité des PLA2 ainsi qu'une diminution de la production de l'IL1- β induite par NF- $\kappa\beta$ et des métalloprotéases matricielles. Les effets de l'amélioration de la synthèse matricielle se manifestent par une synthèse élevée des

protéines et une production d'ARNm de la protéine porteuse de l'agrécan plus importante, ce qui augmente la capacité de réparation du cartilage. (64)

La glucosamine est disponible sous diverses formes, y compris le chlorhydrate de glucosamine (GSa-HCl), le sulfate de glucosamine, et la N-acétyl-D-glucosamine. Parmi les trois produits disponibles, la glucosamine-3-sulfate et le chlorhydrate glucosamine ont démontré une capacité similaire d'inhibition de la dégradation du cartilage, alors que la N-acétyl-gucosamine n'aurait aucun effet bénéfique. (65)

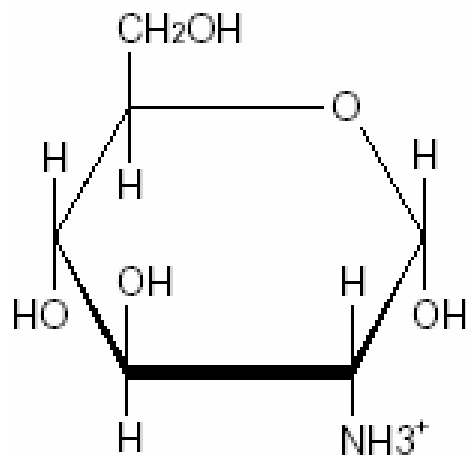


Figure 10: Structure cyclique de la glucosamine. (66)

b) La chondroïtine sulfate :

La chondroïtine sulfate (CS) est un polymère à longue chaîne d'unités disaccharidiques contenant la galactosamine sulfate et l'acide glucuronique, présent dans la majorité des protéoglycanes du cartilage hyalin [Figure 11]. Elle est le plus souvent isolée de la trachée et du septum nasal bovin ou encore du squelette de requin. Il existe, maintenant, une

abondante littérature démontrant son efficacité symptomatique dans l'arthrose humaine. (67) Cependant, des essais similaires chez le cheval font encore défaut.

Comme la GSa, le mécanisme d'action de la chondroïtine sulfate n'est pas parfaitement connu. Les données publiées indiquent que la CS contribuerait à former un réservoir de substrat disponible pour le cartilage, donnant lieu à l'inhibition de protéases, à la stimulation de la synthèse des GAG et des collagènes. Elle permettrait également une amélioration de la viscosité du liquide synovial en stimulant la synthèse d'acide hyaluronique. (63)

La combinaison de CS et GSa a été intensivement étudiée et est censée être synergique. En effet, leurs effets chondroprotecteurs seraient beaucoup plus grands lorsqu'ils sont associés que lorsqu'ils sont utilisés seuls, puisque la production de glycosaminoglycane serait stimulée par la glucosamine, et la dégradation de la matrice inhibée par la chondroïtine sulfate. (68)

La question de l'absorption et de la biodisponibilité de la GSa et CS orale reste cependant sujette à caution, même avec des preuves tangibles sur les effets cliniques (69). La CS est une macromolécule, et son poids moléculaire suggère que son absorption à travers la muqueuse gastro-intestinale est faible. L'un des défis majeurs posé par l'évaluation de l'absorption de la CS par voie orale a été l'absence initiale de méthodes analytiques pour quantifier ce composé. Toutefois, des essais ont été développés afin de mettre en évidence les disaccharides formés à partir de la CS après traitement par la chondroïtinase ABC, cette enzyme générant des produits de dégradation spécifiques détectables dans le plasma. Néanmoins, la principale difficulté sera d'identifier ce qui provient de l'apport exogène de ce qui provient de la dégradation du cartilage (origine endogène).

De même, la glucosamine est une substance endogène rapidement utilisée par le corps pour la biosynthèse de composants matriciels, ce qui rend sa pharmacocinétique difficile à étudier. L'utilisation de glucosamine radiomarquée reste la méthode de référence actuelle. (70)

La pharmacocinétique de la CS a été étudiée chez le rat, le chien, et l'homme, et plus récemment chez le cheval. La biodisponibilité semble varier de 5% chez le chien à 22-32% chez le cheval. Pour la glucosamine, la biodisponibilité semble varier d'environ 12% chez le

chien à 2% chez le cheval. Chez le chien, des administrations répétées de CS augmentent la biodisponibilité jusqu'à 200 à 278% (70). Théoriquement, une diminution de longueur des chaînes de CS ainsi qu'un faible poids moléculaire leur permettraient d'être absorbées plus efficacement. (71)

Beaucoup d'études cliniques sur l'efficacité des GS et CS ont été publiées en Europe (72). Cependant, seul un petit nombre de ces études ont été randomisées ou ont utilisé une méthodologie de contrôle en double insu, et souvent une seule articulation a été étudiée. Une étude clinique, a montré que, par voie orale, la GS a été jugée aussi efficace que l'ibuprofène pour traiter l'arthrose du genou, considérant que, d'autre part, l'ibuprofène a plus d'effets indésirables. Une étude (73) de plus de six mois a également révélé que la sévérité de la gonarthrose a diminué chez les patients traités par GS par rapport aux patients prenant des placebos.

Une récente étude d'une durée de trois ans a révélé un potentiel important de diminution du pincement de l'interligne articulaire chez les patients traités par l'association GS / CS pour la gonarthrose (74).

Il y a beaucoup de produits actuellement disponibles qui contiennent des CS et GS. Un article rapporte que 84% de tous les produits testés n'ont pas répondu aux allégations portés sur l'étiquette. Par conséquent, les produits non validés par les essais cliniques doivent être examinés avec soin. Si aucune donnée n'existe pour un produit particulier, alors l'efficacité doit être remise en question, car ces produits ne sont pas contrôlés par l'EFSA. (70)

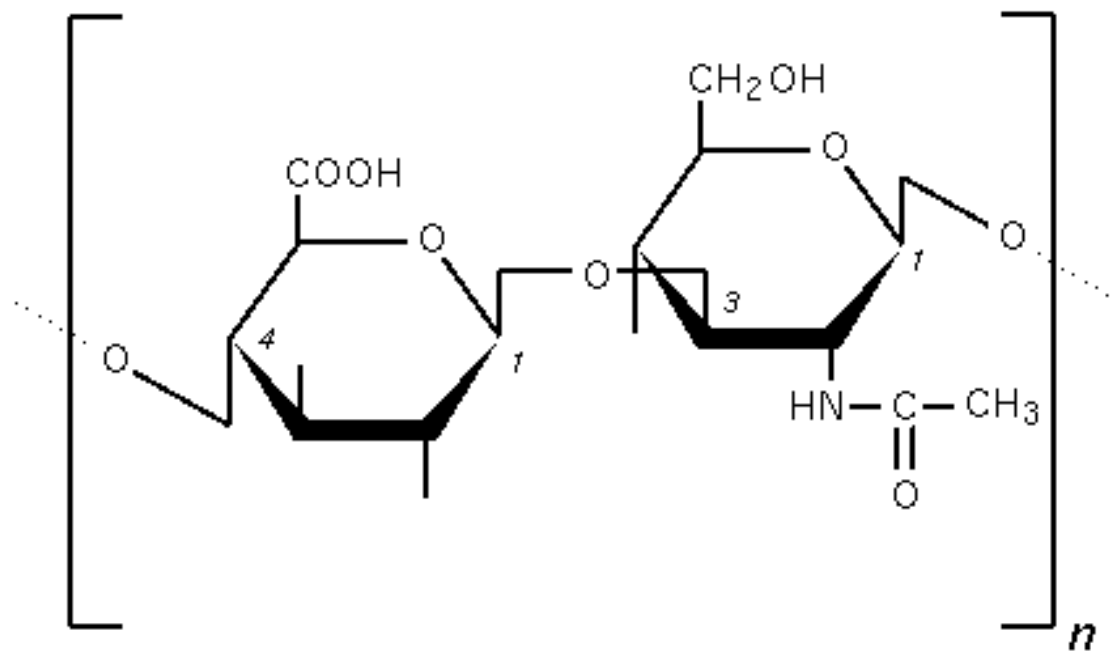


Figure 11: Structure cyclique de la chondroïtine sulfate. (66)

2. Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

L'administration d'AINS a commencé il y a environ 100 ans avec l'introduction de l'acide salicylique pour le traitement des maladies rhumatismales.

Ce sont maintenant les médicaments les plus consommés en raison de leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires ou, pour certaines molécules, inhibitrices de l'agrégation plaquettaire.

Le terme AINS se réfère à des molécules anti-inflammatoires qui inhibent certaines enzymes convertissant l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxanes. Toutes les cellules, y compris les chondrocytes et les synovocytes, possèdent l'acide arachidonique comme constituant des phospholipides membranaires. Une fois libéré, l'acide arachidonique est oxydé soit par les cyclo-oxygénases soit par la 5-lipoxygénase. L'oxydation par les cyclo-oxygénases conduit à la production de prostaglandines (PG) et thromboxanes, tandis que l'oxydation par la 5-lipoxygénase conduit à la formation de leucotriènes.

L'action principale des AINS est l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX), ce qui bloque la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines. (75)

Une étude sur les COX (76) a conduit à la découverte des formes, COX -1 constitutive et COX-2 inductible, de la cyclo-oxygénase. La COX 1 (appelée l'enzyme de "ménage") est majoritairement responsable de la production de prostaglandines impliquées dans la régulation de processus cellulaires physiologiques, tels que le contrôle de la fonction gastrique et de la fonction rénale et l'homéostasie vasculaire. La COX2 semble principalement responsable des réactions inflammatoires et des processus de cicatrisation. Cela peut expliquer, en partie, la variabilité de l'efficacité, ainsi que la toxicité différentielle des AINS. Certains AINS, tels que l'aspirine, l'indométacine et le piroxicam, se sont révélés être des inhibiteurs plus puissants de la COX 1 que de la COX-2, ce qui suggère qu'ils auraient un impact important sur les processus physiologiques.

D'autres AINS inhibent la COX 1 et la COX-2 avec une efficacité comparable tandis que de rares molécules semblent inhiber la COX 2 de façon plus importante que la COX 1 (cas des coxibs notamment).

Chez de nombreuses espèces, les effets indésirables sévères des AINS, ulcère gastrique en particulier, sont bien connus. Chez le cheval, leur fréquence semble relativement rare à condition que le médicament soit administré à la dose clinique recommandée. Aujourd'hui, l'identification de COX 1 et COX-2, leurs différents rôles dans les processus physiologiques et le pouvoir inhibiteur variable des AINS sur ces isoenzymes ont amené à une utilisation plus rationnelle des AINS.

Néanmoins, Les AINS seraient préjudiciables pour la synthèse matricielle. Ainsi, les recherches sur plusieurs AINS ont documenté (77) l'inhibition de la synthèse des protéoglycanes *in vitro*, même si les résultats ne sont pas univoques. Les variables qui semblent contribuer à cet effet inhibiteur sont la nature de la molécule, la dose, si le cartilage dérive ou non de zones portantes, et la sévérité des lésions préexistantes.

La phénylbutazone reste, à l'heure actuelle, l'AINS le plus utilisé chez le cheval du fait de son faible coût et de son efficacité comparable aux autres AINS [Tableau 3]. Le fait que l'espérance de vie d'un cheval soit beaucoup plus courte que celle de l'homme explique, en grande partie, l'utilisation importante de la phénylbutazone, qui a été retirée chez l'homme pour toxicité hématologique. Néanmoins, on manque encore de données sur une possible toxicité hématologique de la phénylbutazone chez le cheval.

DCI	dose recommandée (mg/kg)
Phénylbutazone Equipalazone®	2,2 à 4,4 mg/kg IV ou PO toutes les 12à24h
Carprofène Rimadyl®	0,7 mg/kg IV ou PO toutes les 24h
Kétoprofène Ketink®	2,2 mg/kg IV toutes les 24h
Flunixin de méglumine	0,25 à 1,1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 à 24h
Naproxène	22 mg/kg PO, parfois IV, toutes les 24h ou 10 mg/kg toutes les 12h
Acide acétylsalicylique Aspirine coophavet®	25 mg/kg PO toutes les 12h

Tableau 3: Dosage des différents AINS utilisés en traitement systémique dans l'arthrose chez le cheval. (78)

3. La phytothérapie

La phytothérapie est principalement utilisée comme complément alimentaire. Au même titre que le sulfate de chondroïtine et que la glucosamine, les compléments oraux à base de plantes sont des nutraceutiques. Les plantes utilisées sont l'harpagophytum, la prêle, l'ortie, le saule et le bambou. L'harpagophytum est néanmoins le plus administré.

a) *L'harpagophytum*



Figure 12: Fleur et racine d'*harpagophytum procumbens*. (79)

- Généralités

L' Harpagophytum ou griffe du diable, est une plante herbacée de la famille des pédilacés [Figure 12]. L'Harpagophytum est composée de racines lignifiées qui peuvent atteindre un poids de cinq kilogrammes. Les feuilles sont vertes et d'aspect pointues. Les fleurs sont grandes (2-4 cm) et rouge violacé. Le fruit de l'harpagophytum possède des griffes crochues lui permettant de s'accrocher aux animaux qui broutent afin d'assurer sa dissémination. Ce sont les racines tubéreuses qui sont utilisés à des fins médicinales. (80)

- Principes actifs

On extrait les principes actifs par percolation, à l'eau et à température ambiante. Les liqueurs d'extraction sont concentrées sous pression réduite à une température ne dépassant pas 60°C puis séchées par atomisation. On obtient ainsi une poudre sèche homogène.

Les principales substances actives sont des iridoïdes dont l'harpagoside, cinnamate d'un iridoïde, qui est la substance active la plus représentée.

L'hydrolyse enzymatique de ces iridoïdes permet la libération de l'harpagogénine dont la structure chimique se rapproche de celle des prostaglandines.

- Propriétés pharmacologiques

On utilisera l'harpagophytum, chez les chevaux, sous forme de solution ou de granulés. L'harpagophytum est anti-inflammatoire et analgésique d'où son intérêt thérapeutique pour l'arthrose.

L'harpagoside est le composé le plus actif. Néanmoins les autres composés actifs sont nécessaires à une activité optimale. Une étude *in vitro* sur les effets de *l'harpagophytum procumbens* sur les métalloprotéinases de chondrocytes humain, a montré qu'elle diminue la production de MMP-1, MMP-3 et MMP-9 et inhibe l'expression de COX-2 (81). De plus elle diminuerait le taux sanguin de leucotriènes. (82)

L'harpagophytum est aujourd'hui considéré comme produit dopant et est prohibé en course équine mais son usage est cependant toléré à dosage thérapeutique en compétition amateur. Il convient de stopper le traitement environ 96h avant la compétition.

b) La prêle

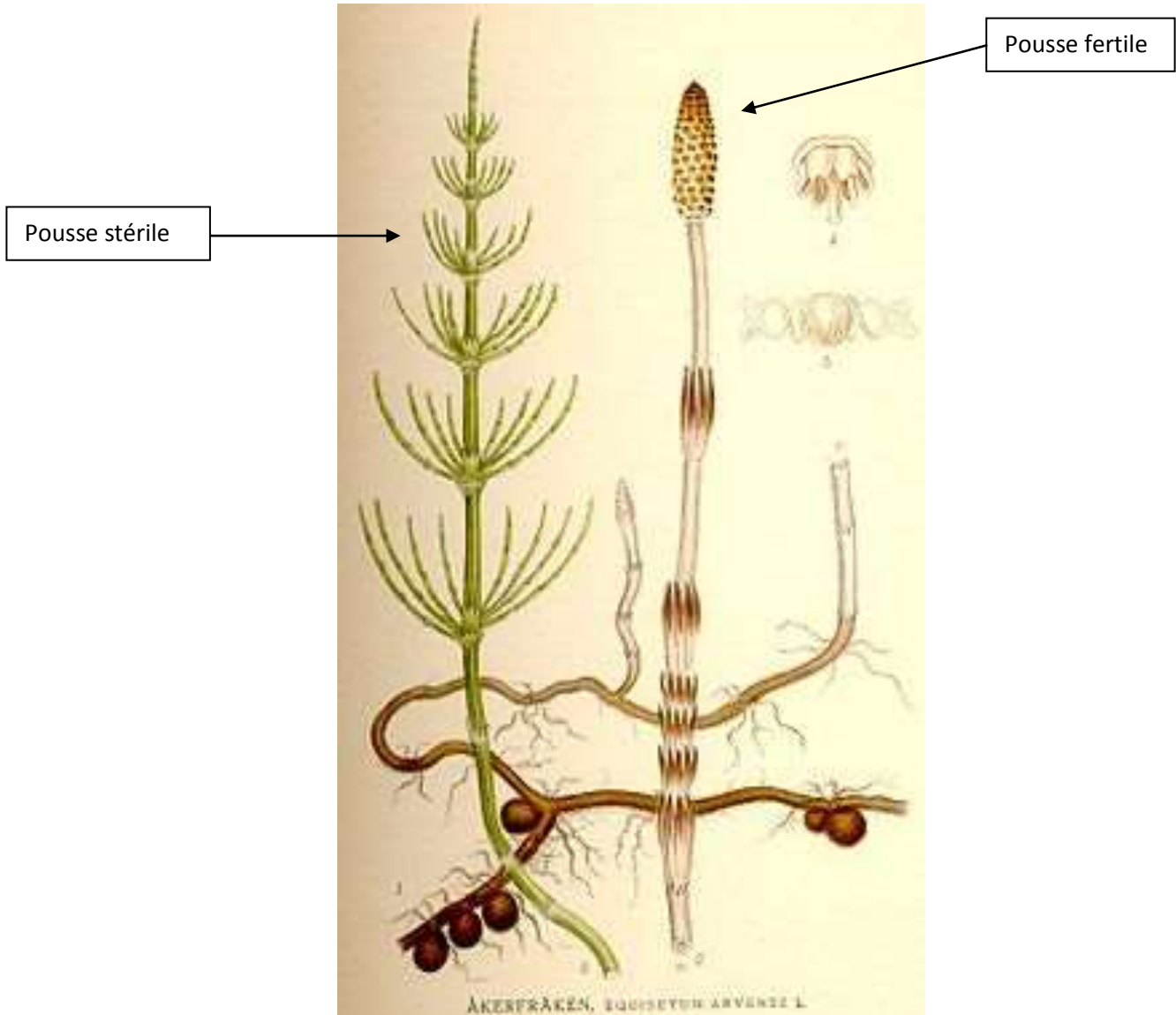


Figure 13: Prêle des champs (*Equisetum arvense*). (83)

- Généralités

Il existe deux types de pousse de la prêle (fertile et stérile) et seule la pousse stérile est inscrite à la pharmacopée [Figure 13]. Ainsi on utilise des tiges stériles que l'on coupe à la belle saison et que l'on laisse sécher. (80)

- Principes actifs

On extrait les principes actifs par lixiviation à l'eau, à température ambiante. Les liqueurs d'extraction sont concentrées sous pression réduite à une température ne dépassant pas 60°C puis séchées par atomisation.

Le principal composé actif reconnu est la silice.

- Propriétés pharmacologiques

Le silicium est un élément important du tissu conjonctif et donc du cartilage. Un apport en silice par l'intermédiaire d'un nutraceutique tel que la prêle permettrait dans une certaine mesure, de prévenir la dégénérescence du tissu conjonctif.

Une récente étude chez la souris, dans un modèle d'œdème à la carragénine induit dans la patte postérieure, a démontré des effets antalgiques et anti-inflammatoires de l'administration de prêle sous forme d'extrait hydro-alcoolique. (84)

La forme la plus utilisée chez le cheval est la poudre ou les granulés.

c) *Le saule*



Figure 14: Saule blanc (*Salix alba*). (85)

- Généralités

Le saule blanc est un arbre de la famille des Salicacées. C'est un arbre à feuilles caduques vertes, lancéolées, groupées en chatons au printemps [Figure 14]. Il mesure environ 25 m de haut. C'est l'écorce qui sera utilisée pour en extraire les principes actifs. (80)

- Principes actifs

On récolte l'écorce sur les jeunes branches et on l'utilise fraîche ou séchée. On utilise principalement un extrait éthanolique dans lequel on retrouve des glycosides phénoliques, dont la salicyline [Figure 15], des flavonoïdes et des tanins.

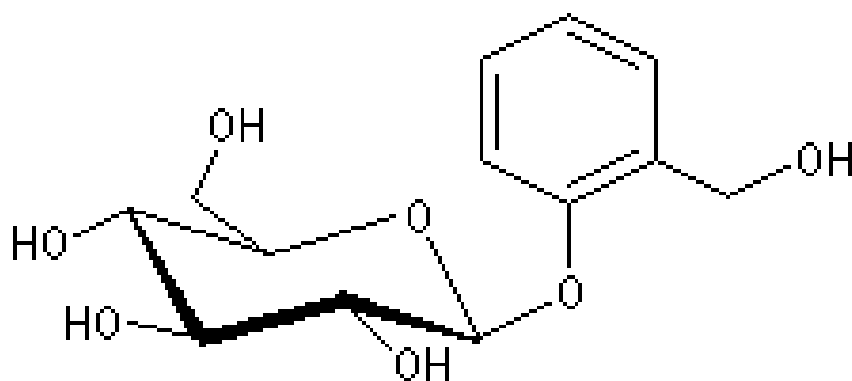


Figure 15: Structure chimique de la salicyline. (86)

- Propriétés pharmacologiques

L'extrait de saule a des effets anti-inflammatoires par inhibition de la synthèse de PGE2 via l'inhibition de l'expression de COX-2. C'est principalement la salicyline qui joue ce rôle. De plus la salicyline inhibe, dans une moindre mesure, la sécrétion de TNF- α , d'IL-1 et d'IL-6.

Néanmoins, ces effets ont été démontrés dans des études in vitro et pour de très fortes concentrations d'extraits de plantes (87).

La forme la plus utilisée est l'extrait aqueux sous forme de teinture mère.

d) *La grande ortie*



Figure 16: Grande ortie (*urtica dioica*). (88)

- Généralités

La grande ortie fait partie de la famille des urticacées. La grande ortie est une plante vivace à feuilles lancéolées et vertes [Figure 16]. Elle mesure près d'1,5 m de haut. (80)

- Principes actifs

Ce sont les parties aériennes et notamment les feuilles qui sont utilisées. Les feuilles sont récoltées au printemps et sont utilisées séchées ou fraîches. Elles sont riches en flavonoïdes notamment la quercétine [Figure 17], le kaempférol [Figure 18] et l'isorhamnétine [Figure19].

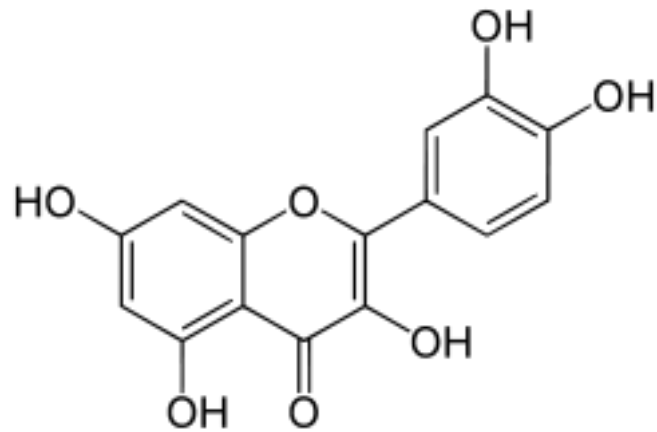


Figure 17: Structure chimique de la quercétine. (89)

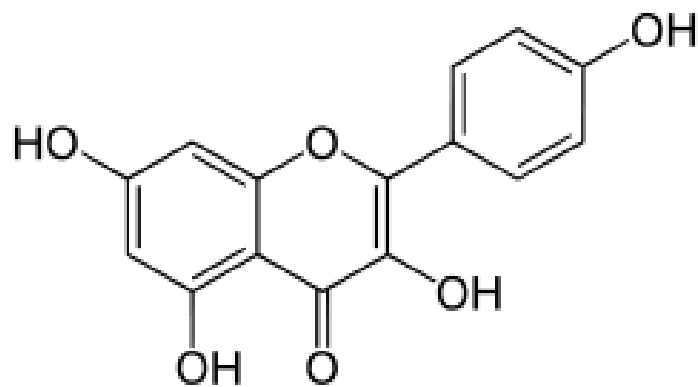


Figure 18: Structure chimique du kampférol. (89)

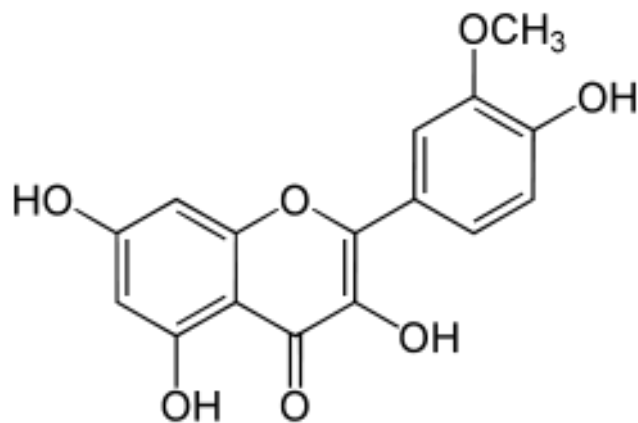


Figure 19: Structure chimique de l'isorhamnétine. (89)

- Propriétés pharmacologiques

On utilisera la grande ortie principalement sous forme d'extrait aqueux. Elle serait capable d'inhiber l'action catabolique de l'IL-1 sur les chondrocytes. (90)

4. L'homéopathie

L'homéopathie est une thérapie basée sur le principe des similitudes. Ainsi on traitera un symptôme par l'administration d'une substance qui provoque des symptômes identiques chez un sujet sain. C'est en 1796 que Samuel Hahnemann exposa cette théorie. Afin de diminuer la toxicité des substances actives, Hahnemann a utilisé des dilutions infinitésimales.

Dans le cas de l'arthrose chez le cheval, on utilisera surtout des complexes, qui permettent d'englober plusieurs symptômes, comme traitement adjuvant.

Les deux complexes les plus connus sont PVB Rhumatisme® (*Rhus toxicodendron* 5CH, *Bryonia* 5CH, *Dulcamara* 3CH, *Apis Mellifica* 4CH, *Ruta graveolens* 4CH, *Arnica montana* 4CH et *Ledum palustre* 4CH en solution alcoolique 15% v/v) et PVB poudre calcique® (*Calcarea carbonica* 3DH, *Calcarea fluorica* 3DH, *Calcarea phosphorica* 3DH, *Sulfur iodatum* 3DH, *Arnica montana* 5CH, *Symphytum officinale* 3DH et *Ruta graveolens* 3DH en poudre)

a) PVB Rhumatisme®

Cette solution est utilisée en traitement d'attaque à une dose de 5ml trois fois par jour pendant deux jours puis 5ml une fois par jour par cure de trois semaines durant trois mois.

PVB Rhumatisme® a des propriétés anti-œdémateuse et antalgique et vise à améliorer le confort articulaire.

b) PVB poudre calcique®

On administrera cette poudre à une posologie d'une à deux cuillères à soupe par jour en cure de trois semaines.

PVB poudre calcique® est utilisée en complément d'un traitement anti-arthrosique classique et vise à corriger les troubles de l'ossification.

V. Les nouvelles thérapies

A. L'IRAP

1. Généralités

L'IRAP ou « Interleukin Receptor Antagonist Protein » est un traitement intra-articulaire récent dans le traitement des pathologies articulaires, notamment l'arthrose équine. Ce procédé a été développé en Allemagne et est aujourd'hui utilisé fréquemment dans le monde pour les chevaux de sport. L'utilisation commune vis-à-vis des professionnels du monde du cheval remonte à 10 ans tout au plus.

C'est un sérum autologue, du fait de son prélèvement sur le cheval à traiter, enrichi en IL-1Ra. L'IL-1, qui est un des plus importants médiateurs pro-inflammatoire, va ainsi être bloqué de manière compétitive bloquant le processus inflammatoire et, de ce fait, la dégradation du cartilage.

On utilisera ce traitement dans des cas d'arthrose légère à modérée et de synovite ou de capsulite. On ne recommandera pas ce traitement dans les cas d'arthrose avec perte significative de cartilage, même si une amélioration des signes cliniques a été démontrée dans ces circonstances (91). Il est également possible de recommander l'IRAP en post-chirurgie afin de gérer une inflammation due à un acte arthroscopique.

En France, le produit est exploité par la société Optomed, qui propose à la vente le pack d'installation nécessaire à la fabrication de l'IRAP. (92)

2. Procédés de fabrication

a) Prélèvement :

Le prélèvement sera réalisé dans des conditions normales d'asepsie à l'aide d'une seringue spécifique IRAP® au niveau de la jugulaire du cheval. Cette seringue a une contenance de

60ml et contient 200 billes de verre. Ces billes de verre sont de 2,5 mm de diamètre, ont une surface de 21 mm² et sont de qualité médicale.

Les billes ont été préalablement lavées avec de l'eau stérile doublement distillée les amenant à une conductivité inférieure à 0,3 µS. La surface des billes a ensuite été modifiée par incubation dans un mélange à 50% v/v de Sulfate de Chrome (Cr₂(SO₄)₃) pendant 5 minutes. Les billes ont ensuite été lavées plusieurs fois jusqu'à ce que le pH soit identique à celle de l'eau distillée utilisée pour le rinçage.

Les seringues ont été remplies de billes et stérilisées soit par autoclavage, soit par irradiation gamma (93).

b) Techniques d'hémoculture :

Les cultures de sang total sont établies sous conditions stériles. On laisse la seringue en incubation à 37 ° C sous une atmosphère contenant 5% de CO₂ durant 24 h. Après incubation, le sérum est récupéré par centrifugation à 3500 tr/min durant 10 min.

On collectera, à partir de la seringue, 10 ml de sérum, ce qui correspond à environ 20% du volume sanguin initial. Ce sérum ensuite filtré à l'aide d'un filtre 0.22µ stérile et à faible capacité de rétention des protéines, puis aliquoté dans des tubes de 5ml fermés et étiquetés avec les données de l'animal.

Le sérum est alors prêt à l'emploi en prenant soin d'utiliser un autre filtre pour l'injection. On pourra le conserver au moins un an à -20°C. (93)

c) Résultat :

L'exposition du sang à des billes de verre traitées entraîne une augmentation rapide de la synthèse de plusieurs cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-1Ra, IL-4 et IL-10. La concentration de l'IL-1Ra augmente d'environ 140 fois au cours d'une incubation de 24h, celles d'IL-4 et IL-10 n'étant que légèrement induite par exposition aux billes de verre. Il est

essentiel de signaler que l'incubation du sang total avec les billes de verre ne conduit à aucune augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). La forte consommation de glucose et une hémolyse faible (telle que mesurée par une légère augmentation de la concentration de potassium) indiquent que la viabilité des cellules sanguines est bien préservée pendant l'incubation. Constatant une augmentation de l'expression d'IL-1Ra dans les 30 premières minutes d'incubation du sang on peut légitimement se poser la question d'une synthèse spontanée de l'IL-1Ra. En fait, il a été démontré, dans une étude (93), que lors de cette incubation, la concentration d'IL-1Ra augmente progressivement pendant 24 heures, ce qui confirme une néosynthèse protéique en réponse à la stimulation par les billes. (94) (95)

3. Protocole d'administration :

En général, 3 injections intra-articulaires sont réalisées à des intervalles de 10 jours. Le volume injecté à chaque traitement est de 1 à 8ml, en fonction de la taille de l'articulation. La première injection réalisée après le prélèvement est pratiquée, pour des raisons logistiques, après un délai d'environ 7 jours.

Après l'injection, il doit systématiquement être posé un bandage péri-articulaire, si possible pendant 2 jours, et le cheval doit être maintenu durant 3 jours au strict repos, puis limité, durant les 7 jours suivants, à une marche en main (30-45 minutes). Une fois la série d'injections et la période de marche terminée, les chevaux doivent effectuer une semaine de marche monté, suivie d'une semaine de marche et de trot monté, avant de revenir progressivement à des programmes de travail réguliers. (96)

4. Coût de l'IRAP

Le coût d'une thérapie avec l'IRAP se situe aux alentours de 800€. Ce coût comprend généralement le coût du prélèvement, de la production des cytokines anti-inflammatoires, et l'injection, et varie selon la pratique.

B. Le PRP

Le plasma enrichi en plaquettes, également connu sous le nom de PRP, est une forme de médecine régénérative qui, comme l'IRAP, est un produit sanguin autologue. Contrairement à l'IRAP, qui est utilisé presque exclusivement par voie intra-articulaire pour le traitement de l'arthrose, le PRP est utilisé principalement dans le traitement des lésions tendineuses et ligamentaires ainsi que dans les cas de mauvaise cicatrisation des plaies par un traitement local classique. Toutefois, une récente étude a démontré une efficacité du PRP supérieure à l'acide hyaluronique, en injection intra-articulaire, dans le traitement de l'arthrose chez l'humain (97).

1. Mécanisme d'action

Les plaquettes jouent un rôle majeur dans l'hémostase et la coagulation après une lésion vasculaire. De plus, les plaquettes contiennent de nombreux granules riches en facteurs de croissance anabolisants qui favorisent la cicatrisation des plaies. Les granules α -plaquettaires, sont d'un intérêt particulier dans la cicatrisation des plaies car ils contiennent une variété de facteurs de croissance, y compris le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance transformant β (TGF- β) et le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF), entre autres. Les plaquettes sont activées par une variété de voies de signalisation au sein des environnements inflammatoires afin de libérer le contenu de ces granules et facteurs de croissance. Ces facteurs de croissance favorisent le recrutement des cellules phagocytaires dans le tissu blessé, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse), le remodelage du tissu conjonctif (fibroplasie) et la régénération cutanée (re-épithélialisation). Par conséquent, les plaquettes jouent un rôle clé dans la cicatrisation des plaies. (98)

2. Procédé d'obtention

Tel que mentionné précédemment, le PRP est produit à partir d'un prélèvement sanguin autologue du cheval. Contrairement à l'IRAP qui nécessite une période d'incubation de 24 heures, le PRP peut être obtenu dans les 30 minutes. Traditionnellement, le PRP est obtenu en prélevant aseptiquement 52 ml de sang dans une seringue de 60 ml contenant 8 ml d'anticoagulant (du citrate-dextrose ou du citrate-phosphate-dextrose). Le sang doit être prélevé avec une aiguille de 1.2mm de diamètre qui est le moins traumatique possible afin d'éviter une activation prématurée des plaquettes. Une fois que le sang est prélevé et mélangé à l'anticoagulant, on le centrifuge selon les instructions fournies par le fabricant : en général, une première centrifugation de 3 minutes à 1800G afin d'éliminer les globules rouges, puis une deuxième centrifugation de 6 minutes également à 1800G afin d'obtenir le maximum de PRP possible. Après centrifugation, les plaquettes sont situées à l'intérieur de la couche leucoplaquettaire, la partie la plus inférieure du plasma juste au dessus du culot de globules rouges. Cette région est collectée pour produire le PRP. Le produit final est considéré comme «riche en plaquettes» si sa numération plaquettaire est 4-5 fois supérieure à celle du sang non centrifugé. À l'heure actuelle, des systèmes plus récents sont disponibles qui utilisent un dispositif de filtration au lieu d'une centrifugation pour concentrer les plaquettes [Figure 20]. Ces systèmes sont disponibles en kits pour un usage unique. Ils sont faciles à utiliser et l'ensemble du processus peut être effectué sur place. Pour chaque 52 ml de sang, environ 8-12 ml de PRP est produite. (99)

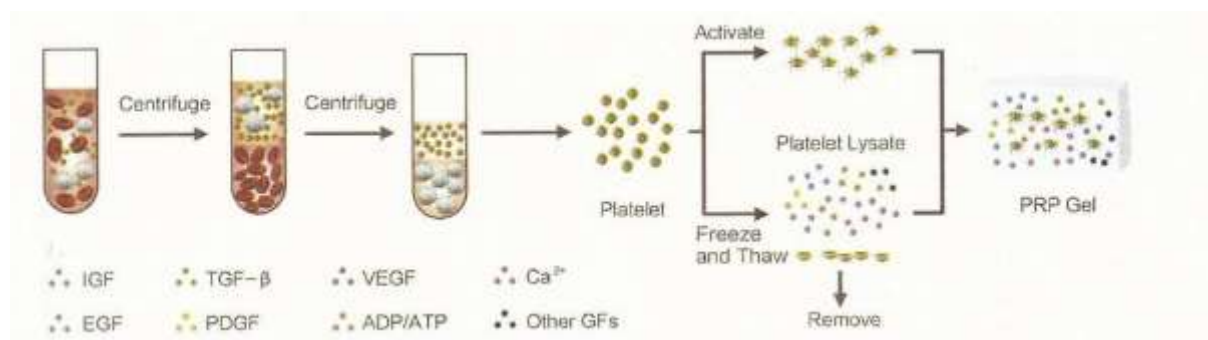


Figure 20: Protocole de double centrifugation dans l'obtention du PRP. (100)

3. Application thérapeutique

Une fois que le PRP a été obtenu, il est disponible pour une utilisation immédiate chez le cheval et doit être injecté lentement (1 heure de traitement), sauf indication contraire. Le PRP commence à être utilisé dans l'arthrose équine par voie intra-articulaire. Il peut être utilisé dans les lésions aiguës, chroniques ou pour des blessures qui ne répondent pas aux traitements plus conservateurs. Les tendons ou les ligaments avec des lésions de base restent quand même les meilleurs candidats pour la thérapie par le PRP. Le poil sur la zone à injecter est coupé et préparé de manière aseptique. Idéalement, l'échographie est utilisée pour diriger l'aiguille dans la lésion de base. Il a été recommandé d'utiliser des aiguilles de faible diamètre (0.7mm) pour éviter de traumatiser les tissus sains environnants. Toutefois, des plus grosses aiguilles (0.9-1mm) peuvent être utilisées pour des lésions proximales suspensives afin d'éviter que l'aiguille puisse se casser dans les tissus profonds. Une fois que l'aiguille a été guidée dans la lésion de base, le PRP est injecté directement dans la lésion. Il est préférable de remplir complètement la lésion avec le PRP. L'échographie peut également être utilisée pour estimer le volume de la lésion. La plupart des lésions nécessitera entre 3 et 6 ml de PRP. Certains auteurs suggèrent que la sur extension de la lésion peut entraîner le fractionnement de fibres adjacentes à celle-ci. Après injection, les plaquettes sont activées et les facteurs de croissance sont sécrétés dans les 10 minutes suivant l'injection, 95% des facteurs pré-formés étant libérés au cours de la première heure. Toutefois, les plaquettes continueront à produire et sécréter des facteurs de croissance pendant une période de 5-10 jours. Le PRP peut également être utilisé localement sur des plaies externes. La plaie doit d'abord être soigneusement nettoyée et débridée de tous les tissus dévitalisés. Avant l'usage externe, le PRP doit être activé par l'addition de thrombine et / ou de chlorure de calcium. Il peut alors être pulvérisé directement sur la plaie et recouvert d'un pansement. Le volume ou le PRP nécessaire dépend de la taille de la plaie, mais 5-10 ml de PRP sont généralement suffisants. Alternativement, le PRP peut être préparé sous forme de gel dans une solution stérile, après l'addition de l'activateur (Chlorure de Calcium et Thrombine ou batroxobine) (101). Le gel peut ensuite être placé par voie topique sur la plaie. La plaie doit ensuite être bandée et l'animal maintenu au repos pendant 3-5 jours. Ceci peut être répété au besoin jusqu'à guérison.

Comme l'IRAP, le PRP est un traitement relativement nouveau en médecine vétérinaire. En conséquence, il existe actuellement de grandes lacunes dans la littérature sur ce produit, et de grands essais cliniques sont encore nécessaires. Cependant, les impressions cliniques actuelles et quelques études à petite échelle suggèrent que le PRP améliore la vitesse et la qualité de la cicatrisation des plaies des tendons / ligaments ainsi que des lésions articulaires (102). De plus, de récentes études chez l'humain ont démontré une efficacité dans la prise en charge de l'arthrose du genou. (103)

4. Coût du PRP

Le coût moyen d'un traitement de PRP est d'environ 500 à 800€. Ce coût comprend généralement le coût du prélèvement, de la préparation, et de l'injection ou l'application du topique et varie selon la pratique.

C. Les cellules souches :

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) dérivées de la moelle sont capables de se diviser et leur descendance est capable de se différencier en plusieurs phénotypes mésenchymateux telles que des ostéoblastes, des chondrocytes, des myocytes, des cellules stromales de la moelle, des fibroblastes et des adipocytes. En outre, ces cellules souches mésenchymateuses sécrètent une variété de cytokines et de facteurs de croissance qui ont à la fois des activités paracrine et autocrine. Ces facteurs bio-actifs sécrétés suppriment la réponse immunitaire locale, inhibent la fibrose (cicatrisation) et l'apoptose, améliorent l'angiogenèse et stimulent la mitose et la différenciation des tissus intrinsèques de réparation ou des cellules souches. Ces effets trophiques sont distincts de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses directement dans les types cellulaires nécessaires à la réparation des tissus. (104)

L'utilisation des cellules souches mésenchymateuses pour les thérapies cellulaires repose, en théorie, sur la capacité de ces cellules à être accueillies et à se greffer à long-terme dans le tissu cible approprié. Le traitement par cellules souches mésenchymateuses a été appliqué pour la réparation du cartilage et pour le traitement de l'arthrose équine.

En clinique, l'itinéraire optimal pour l'administration de cellules souches dépend de l'anatomie et de l'étendue des lésions tissulaires, offrant un choix entre deux approches: une implantation locale directe ou intra-lésionnelle, ou alors une administration intravasculaire systémique. En implantation locale directe, les cellules souches mésenchymateuses ont montré leur prise de greffe dans plusieurs tissus, en particulier après une blessure. De nombreux travaux de recherche chez l'homme comme chez le cheval ont discuté (105) de l'utilisation de cellules de moelle osseuse pour réparer les lésions tissulaire de l'infarctus du myocarde, des lésions médullaires et des lésions étendues du cartilage articulaire. En conséquence, la réparation du cartilage avec une injection intra-articulaire directe des cellules souches mésenchymateuses a été proposée comme une thérapie cellulaire dans un modèle potentiel d'arthrose équine. (106)

Ainsi, une étude de 2007 (107) portant sur des implantations articulaire de cellules souche dans un modèle équin, a permis de démontrer une efficacité dans la cicatrisation précoce de cartilage lésé. Néanmoins il n'y a pas eu d'amélioration signification sur le long terme.

Chez l'humain, une étude de 2012 (108) a évalué le potentiel des cellules souches mésenchymateuses autologues en injection intra-articulaire. Après analyse clinique et histologique, on a pu constater une diminution des douleurs jusqu'à 6 mois après l'injection accompagné d'une augmentation de l'épaisseur du cartilage dans 50% des cas.

Malgré ces résultats, des études les études cliniques doivent poursuivre afin d'établir des procédures adaptées à une utilisation courante dans l'arthrose.

D. La thérapie génique

Le terme de thérapie génique désigne l'utilisation de méthodes moléculaires pour remplacer les gènes défectueux ou absents, ou pour contrecarrer ceux qui sont surexprimés.

Les technologies nécessaires à la thérapie génique sont des méthodes par lesquelles les gènes sont isolés (clonés), manipulés (ingénierie) et transférés (transfert de gène) dans les cellules hôtes.

1. Isolement des gènes

L'isolement classique de gènes commence souvent par l'identification d'une protéine d'intérêt, et ensuite la détermination de la séquence d'acides aminés constituant la protéine. Ces informations sur la séquence d'acides aminés sont à leurs tours utilisées pour déduire la séquence d'ADN codant pour cette protéine d'intérêt. Cependant, les gènes équiins (séquences d'ADN) sont souvent déduits sur la base des homologies de séquences avec les gènes humains connus où une grande partie de l'identification d'acides aminés et des protéines a déjà été effectuée. (109)

2. Manipulation génétique

Une fois la séquence du gène isolée et caractérisée, l'expression des gènes peut être manipulée en laboratoire grâce à l'ajout d'éléments de régulation de la séquence d'ADN.

Les éléments de régulation sont des séquences d'ADN qui entourent la région d'ADN codante d'un gène et les régulateurs transcriptionnels dictant le niveau de la production d'ARNm. Ces séquences régulatrices peuvent produire des niveaux élevés ou bas d'ARNm spécifiques à certains types cellulaires et, dans certains cas, le niveau de la production d'ARNm peut être dicté par des facteurs environnementaux locaux.

Par conséquent, grâce à la sélection d'une séquence appropriée, la production de protéines à partir d'un gène donné peut être contrôlée. (109)

3. Transfert de gènes

Le dernier élément essentiel dans le transfert efficace et l'expression de gènes thérapeutiques au sein d'une population cellulaire est l'insertion de la séquence du gène manipulé dans un vecteur. Les vecteurs doivent faciliter le transport d'un gène thérapeutique dans le noyau de la cellule cible, où le gène peut être décodé (exprimé) et, dans certains cas, produire une protéine thérapeutique sans nuire à la cellule. Les vecteurs sont le plus souvent basés sur des virus parce que leur cycle de vie dépend de leur capacité de transférer des gènes dans une des cellules hôtes d'une manière efficace.

4. Méthode de transfert de gènes

Deux méthodes de base sont utilisées pour transférer des vecteurs dans les tissus cibles.

Dans la première méthode, le transfert de gène *ex vivo*, les cellules sont recueillies auprès du patient ou de l'hôte et cultivées en laboratoire. Au cours d'une période de culture les gènes thérapeutiques sont transférés dans les cellules en utilisant souvent un vecteur viral. Une fois testées pour la survie cellulaire et certaines activités basales ou, dans de nombreux cas, pour la production de protéines, les cellules transduites sont réimplantées chez le patient. Cette méthode est actuellement répandue chez l'homme dans les essais de thérapie génique, en partie parce que l'administrateur a la possibilité de contrôler et de tester les cellules avant la réintroduction chez le patient, donnant une plus grande considération aux questions de sécurité.

La seconde méthode, *in vivo*, se réfère à la transmission directe du vecteur dans les tissus cibles *in situ*. Bien que cette méthode ne permette pas de tests de sécurité étendue, son utilité et sa facilité d'application sont très attractifs, et pour ces raisons les protocoles de

thérapie génique utilisent cette méthode dans des applications à la fois humaines et vétérinaires.

5. Classification des vecteurs

Les vecteurs sont généralement soit non-viraux (synthétique) soit viraux. [Tableau 4]

Des vecteurs non viraux se rapportent à des molécules synthétiques qui favorisent la fixation de l'ADN dans les cellules par condensation de l'ADN avec les lipides, les peptides, les protéines, les particules virales inactivées, des cristaux de phosphate de calcium, ou des microprojectiles revêtus. Les vecteurs viraux sont des virus à partir desquels les gènes viraux ont été enlevés pour permettre l'insertion du gène thérapeutique. Le vecteur viral est généralement rendu incapable de propagation répliquative. Les vecteurs viraux ont généralement une plus grande efficacité du transfert de gènes que des vecteurs non viraux. De nombreux virus bien caractérisés ont été explorés pour une utilisation comme vecteurs, mais à ce jour, les vecteurs rétroviraux et adénoviraux ont été démontrés les plus utiles.

(110)

Vecteurs	Intégration	Avantages	Inconvénients
Non viral	Non	Facile à produire et peu coûteux Taille du transgène illimitée Transfection indépendante du cycle cellulaire	Faible efficacité de transfection <i>in vivo</i>
Adénovirus	Non	Facile à produire Transduction indépendante du cycle cellulaire	Immunogène et inflammatoire Nécessite la présence membranaire du récepteur des adénovirus et des coxsackievirus (CAR)
Gutless adénovirus	Non	Théoriquement peu immunogène Transduction indépendante du cycle cellulaire Taille du transgène (< 37 kb)	Très difficile à produire
Herpes simplex virus	Non	Transduction indépendante du cycle cellulaire Taille du transgène (< 35 kb)	Inflammatoire et cytotoxique
Rétrovirus	Oui	Intégration du transgène Longue durée d'expression du transgène	Transduction limitée aux cellules en division Insertion mutagène possible Efficacité complexe <i>in vivo</i>
Lentivirus	Oui	Intégration du transgène Transduction indépendante du cycle cellulaire Longue durée d'expression du transgène	Insertion mutagène possible Difficile à produire
Virus adéno-associé (AAV)	Possible	Associé à aucune maladie chez l'homme Nombreux sérotypes disponibles Longue durée d'expression possible	Taille du transgène limitée (< 4kb) Difficile à produire

Tableau 4: Propriétés des différents vecteurs. (111)

6. La thérapie génique dans l'arthrose chez le cheval

La valeur du potentiel de la thérapie génique dans le traitement des maladies articulaires est en partie fondée sur les limites de la thérapie traditionnelle, qui a été partiellement entravée par l'incapacité relative de cibler les agents thérapeutiques directement dans l'articulation quand ils ne sont pas administrés par voie intra-articulaire.

En outre, la courte demi-vie des agents les plus couramment utilisés administrés par voie intra-articulaire amène à des injections fréquentes pour maintenir l'activité biologique pendant des périodes de traitement prolongées, ce qui pourrait être évité grâce à l'utilisation de la thérapie génique. Il faut aussi considérer que de nombreux médicaments ne peuvent pas être administrés par injection IA directe. Le transfert de gènes serait donc une excellente alternative à la thérapie conventionnelle par laquelle une seule injection IA pourrait conduire à la production locale d'une protéine thérapeutique spécifique au sein de l'articulation malade pour une durée prolongée.

Il a été démontré que les cytokines, telles qu'IL-1 et TNF- α , sont largement responsables de la médiation des maladies articulaires.

Cela donne une indication pour l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de cytokines ou d'agents les modulant. Les essais cliniques utilisant des protéines capables de moduler des cytokines telles que l'interleukine-1, des formes solubles de récepteurs, ou des anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokines ont montré d'importants avantages thérapeutiques.

En outre, en utilisant à la fois des transferts de gènes *ex vivo* et *in vivo*, la séquence du gène de l'IL-1Ra a montré des effets bénéfiques dans des modèles de maladies communes chez le chien et d'autres animaux de laboratoire. (111)

Cependant, la durée d'expression de la protéine IL-1Ra dans ces études, était limitée supposément à cause de l'expression d'une séquence d'un gène humain dans une espèce non humaine. Ce problème a été contourné, chez le cheval, par l'utilisation de la séquence du gène de l'IL-1RA équine.

Les principales expériences ont commencé avec l'expression *in vitro* d'une protéine de transfert suivant la séquence du gène de l'IL-1Ra du cheval à l'aide de cultures de synoviocytes équins via un vecteur adénoviral (AAV).

En utilisant ce vecteur portant le même gène équin IL-1RA (Ad-EqIL-1Ra), la concentration optimale de vecteur pour fournir une concentration maximale et la durée de l'expression de protéine IL-1RA a été déterminée. Cette dose a également été déterminée pour être dénuée de tous les effets indésirables significatifs mesurés.

Ainsi, une étude de 2013 sur un modèle équin (112), a eu pour but d'étudier les conséquences d'une injection intra-articulaire du vecteur AAV portant le gène IL-1Ra. Dans cette étude, on a immunomarcqué, via une séquence codant une protéine fluorescente, les vecteurs afin de pouvoir quantifier l'expression du transgène. On a pu observer, 10 jours après l'injection, un grand nombre de marqueurs fluorescents à travers toute l'étendue de la membrane synoviale ainsi qu'à l'intérieur de la zone superficielle du cartilage.

Il est à noter qu'aucun effet indésirable significatif à long terme n'a été démontré avec le traitement par transfert de gène dans les articulations arthritiques. Cependant, d'autres travaux sont encore nécessaires pour accroître l'efficacité de ce traitement en administration répétée, ou pour augmenter le taux de transfection des cellules articulaires *in vivo* et/ou pour identifier la meilleure cible thérapeutique potentielle de l'arthrose.

Cependant, la thérapie génique pourrait révolutionner le traitement de l'arthrose équine dans un proche avenir. (99) (111)

E. Les biphosphonates : Tildren®

1. Généralités :



Figure 21: Spécialité d'acide tiludronique utilisée chez le cheval.

L'acide tiludronique (Tildren®) est un principe actif de la classe thérapeutique des bisphosphonates dont la principale propriété pharmacologique est d'inhiber la résorption osseuse [Figure 21]. Son utilisation dans des cas d'arthrose équine est assez récente.

L'acide tiludronique exerce son action inhibitrice de la résorption osseuse en bloquant certaines voies métaboliques de l'ostéoclaste (production de métabolites analogues non hydrolysables de l'ATP à effet cytotoxique, inhibition de la mise en place du cytosquelette nécessaire à l'activation de l'ostéoclaste, inhibition des pompes à protons ostéoclastiques).

La résorption et la formation osseuse étant deux mécanismes couplés responsables du remodelage osseux, le contrôle de la résorption osseuse par le tiludronate sera donc suivi par un contrôle de la formation. Ainsi, le tiludronate aide à réguler le remodelage osseux dans toutes les situations où existe un excès de résorption osseuse. De plus, les études menées (113) ont montré que cet effet régulateur ne s'accompagne pas d'effets négatifs sur la formation et la minéralisation osseuses aux doses préconisées, en raison principalement d'une espérance de vie de l'animal beaucoup plus courte que chez l'homme.

L'acide tiludronique a également montré des propriétés anti-inflammatoires dans un modèle de polyarthrite chez le rat. *In vitro*, il a été mis en évidence des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'enzymes dégradant la matrice cartilagineuse produites par les chondrocytes et les cellules synoviales. Ainsi, on suppose que cet effet anti-inflammatoire serait du à la métabolisation intracellulaire du tiludronate en métabolites analogues de l'ATP inhibant la voie de signalisation dépendante de NF- κ B. (114) (115)

2. Posologie :

On administrera le Tildren à la posologie de 0.1mg par kilogramme de poids vif et par jour pendant 10 jours par injection intraveineuse lente. Cela correspond à 1 ml pour 50kg de poids vif par jour.

Le produit sera administré sur une période de 20 à 30 secondes pour 10 ml. On alternera le côté du site d'injection d'un jour à l'autre. (114)

3. Effets indésirables :

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez le cheval (environ 5% des cas) est la colique. Des signes cliniques peuvent apparaître dans les heures qui suivent le traitement. Ils sont généralement modérés et transitoires et disparaissent de façon spontanée sans traitement spécifique.

On peut aussi citer une fatigue consécutive à l'injection qui serait due à l'effet hypocalcémiant du produit. (114)

4. Chez l'homme :

L'utilisation des biphosphonates dans l'arthrose humaine n'est pas aussi évidente.

En effet, plusieurs études sur les biphosphonates ont été menées chez l'homme (116) (117).

Il apparait une efficacité clinique dans la diminution de la douleur mais une absence d'effets significatifs dans la prévention de la progression structurelle du processus arthrosique.

Des études sont donc encore nécessaires afin de conclure définitivement à cette alternative chez l'homme.

VI. Conclusion

Pour conclure cette thèse, nous pouvons dire que l'arthrose est une pathologie complexe et que sa prise en charge l'est tout autant. En effet, la multitude de cas différents ne facilite pas une prise en charge précise. Néanmoins, les outils de diagnostic disponible à ce jour améliorent sans aucun doute la prise en charge.

Aujourd'hui, la plus grosse part de marché pour les laboratoires pharmaceutiques dans la prise en charge de l'arthrose équine, reste les traitements de première intention avec notamment les nutraceutiques qui vont toucher un large public de compétiteur. Ces traitements ont fait leurs preuves de par leur accessibilité et leur facilité d'administration, mais surtout par leur efficacité dans l'amélioration des signes cliniques associés.

Les nouvelles thérapies auront comme point fort d'avoir une action ciblée sur l'inhibition des mécanismes pathologiques articulaires mais le coût de ces techniques reste un frein à leur généralisation.

Ainsi le choix sur la prise en charge pharmacologique aura comme facteur discriminant les moyens financiers du propriétaire de l'équidé et surtout le niveau de compétition auquel participera cet équidé.

J'ai pu sur, le plan personnel, être confronté à ces limites, et ai été forcé d'adapter le traitement en fonction de ces contraintes.

Aujourd'hui, de nombreux chevaux de niveau international bénéficient des nouvelles thérapies, leur permettant de maintenir un niveau de performance élevé apportant ainsi du crédit à celles-ci. Cela encourage donc à poursuivre les recherches, toujours dans le but d'optimiser la prise en charge de l'arthrose équine.

VII. Bibliographie

1. archivesexpo.cg54.fr. [En ligne]
2. **Platt, D.** Articular cartilage homeostasis and the role of growth factors and cytokines in regulating matrix composition. [auteur du livre] CW. McIlwraith et GW. Trotter. *Joint disease in the horse*. Philadelphia : Saunders WB, 1996, pp. 29-40.
3. www.chiro-online.com. [En ligne]
4. www.inserm.fr. [En ligne]
5. **Pool, RR.** Pathologic manifestations of joint disease in the athletic horse. [auteur du livre] CW McIlwraith et GW Trotter. *Joint disease in the horse*. Philadelphia : WB Saunders, 1996, pp. 87-104.
6. **McIlwraith, CW.** Use of synovial fluid and serum biomarkers in equine bone and joint disease. *Equine Veterinary Journal*. 2005, 37, pp. 473-482.
7. **Kawkak, CE. et coll.** The role of subchondral bone in joint disease. *Equine Veterinary Journal*. 2001, 33, pp. 120-126.
8. **McIlwraith, CW.** General pathobiology of the joint and response to injury. [auteur du livre] CW. McIlwraith et GW. Trotter. *Joint disease in the horse*. Philadelphia : WB Saunders, 1996, pp. 40-70.
9. **Loeser, RF.** Systemic and local regulation of articular cartilage metabolism. *Arthritis & Rheumatism*. 2003, 48, pp. 3009-3012.
10. **Wieland, HA. et coll.** Osteoarthritis: an untreatable disease? *Nature Review Drug Discovery*. 2005, 4, pp. 331-344.
11. **Solomonow, M. et Krogsgaard, M.** Sensorimotor control of knee stability. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2001, 11, pp. 64-80.
12. **Nelson, F. et coll.** Early post-traumatic osteoarthritis-like changes in human articular. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006, 14, pp. 114-119.
13. **Bonnet, DS. et Walsh, DA.** Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology*. 2005, 44, pp. 7-16.
14. **Giatromanolaki, A. et coll.** Upregulated hypoxia inducible factor-1 and 2a pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2003, 5, pp. 193-201.
15. **Dumond, H. et coll.** Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003, 48, pp. 3118-3129.
16. **Prockop, DJ.** Heritable osteoarthritis: diagnosis and possible modes of cell and gene therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1994, 7, pp. 364-366.
17. **Iqbal, J. et coll.** Age-related effects of TGF- β on proteoglycan synthesis in equine articular cartilage. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 2000, 274, pp. 467-471.

18. **Firbie, DD. et coll.** Metabolic and mitogenic activities of insulin-like growth factor-1 in interleukin-1-conditioned equine cartilage. *American Journal of Veterinary Research*. 2000, 61, pp. 436-441.
19. **Goodrich, L. et Nixon, A.** Medical treatment of osteoarthritis. *The Veterinary Journal*. 2006, 171, pp. 51-69.
20. **Wullaert, A. et coll.** Ubiquitin: tool and target for intracellular NF- κ B inhibitors. *Trends in Immunology*. 2006, 27, pp. 533-540.
21. **Howard, RD. et coll.** Cloning of equine interleukin 1a and equine interleukin-1 β and determination of their full-length cDNA sequences. *American Journal of Veterinary*. 1998, 59, pp. 704-711.
22. **Tung, JT. et coll.** Evaluation of the influence prostaglandin E2 on recombinant equine interleukin-1 β -stimulated matrix metalloproteinases 1,3 and 13 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 expression in equine chondrocyte cultures. *American Journal of Veterinary Research*. 2002, 63, pp. 987-993.
23. **Todhunter, PG. et coll.** Immunohistochemical analysis of an equine model of synovitis-induced arthritis. *American Journal of Veterinary*. 1996, 57, pp. 1080-1093.
24. **Clements, KM. et coll.** Gene deletion of either interleukin-1 β , interleukin-1 β -converting enzyme, inducible nitric oxide synthase, or stromelysin 1 accelerates the development of knee osteoarthritis in mice after surgical transection of the medial collateral ligament. *Arthritis Rheumatology Journal*. 2003, 48, pp. 3452-3463.
25. **Little, CB. et coll.** Cytokine induced metalloproteinase expression and activity does not correlate with focal susceptibility of articular cartilage to degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005, 13, pp. 162-170.
26. **Fernandes, JC. et coll.** The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002, 39, pp. 237-246.
27. **Van den Boom, R. et coll.** The influence of repeated arthrocentesis and exercise on matrix metalloproteinase and tumor necrosis factor activities in normal equine joints. *Equine Veterinary Journal*. 2004, 36, pp. 155-159.
28. **Egeblad, M. et Werb, Z.** New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Natural Reviews. Cancer*. 2002, 2, pp. 161-174.
29. **Burrage, PS. et coll.** Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Frontiers in Bioscience*. 2006, 11, pp. 529-543.
30. **Tang, BL.** ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. *International Journal of Biochemistry and Cellular Biology*. 2001, 33, pp. 33-44.
31. **Pelletier, JP. et coll.** The protective effect of licofelone on experimental osteoarthritis is correlated with the downregulation of gene expression and protein synthesis of several major cartilage catabolic factors: MMP-13, cathepsin K and aggrecanases. *Arthritis Research and Therapy*. 2005, 7, pp. 1091-1102.

32. **Ross, TN. et coll.** Evaluation of the inflammatory response in experimentally induced synovitis in the horse: a comparison of recombinant equine interleukin-1- β and lipopolysaccharide. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012, Vol. 20, pp. 1583-1590.
33. **Hashimoto, A. et coll.** Differential expression of leukotriene B4 receptor subtypes (BLT1 and BLT2) in human synovial tissues and synovial fluid leukocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2003, 30, pp. 1712-1718.
34. **Bertone, AL. et Palmer, JL.** Synovial fluid cytokines and eicosanoids as markers of joint disease in horses. *Veterinary Surgery*. 2001, 30, pp. 528-538.
35. **Sanchez, C. et coll.** Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. *Veterinary Journal*. 2005, 170, pp. 113-123.
36. **Simmons, EJ. et coll.** Nitric oxide synthase activity in healthy and interleukin-1 β -exposed equine synovial membrane. *American Journal of Veterinary Research*. 1998, 60, pp. 714-716.
37. **Kim, DY. et coll.** Articular chondrocyte apoptosis in equine osteoarthritis. *Veterinary Journal*. 2003, 166, pp. 52-57.
38. **Blanco, FJ. et coll.** Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. *Arthritis and Rheumatism*. 1998, 41, pp. 284-289.
39. **Harridge, SDR.** Ageing and local growth factors in muscle. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. 2003, 13, pp. 34-39.
40. **Fortier, LA. et coll.** Insulin-like growth enhances cell-based repair of articular cartilage. *Journal of Bone & Joint Surgery*. 2004, 84, pp. 276-288.
41. **Davenport-goodall, CL. et coll.** Effects of insulin-like growth factor-II on the mitogenic and metabolic activities of equine articular cartilage with and without interleukin-1- β . *American Journal of Veterinary Research*. 2004, 65, pp. 238-244.
42. **Porter, PM. et coll.** Transcriptional and proteolytic regulation of the insulin-like growth factor-I system of equine articular chondrocytes by recombinant equine Interleukine-1B. *Journal of Cellular Physiology*. 2006, 209, pp. 542-550.
43. **Burton-Wurster, N. et coll.** TGF B-1 and biglycan, decorin, and fibromodulin metabolism in canine cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003, 11, pp. 167-176.
44. **Frisbie, DD, Kawcak, CW et McIlwraith, CW.** Evaluation of autologous conditioned serum using an experimental model of equine osteoarthritis. *Annual Convention, American Association of Equine Practitioners*. 2005.
45. **Caron, JP.** Neurogenic factors in joint pain and disease pathogenesis. [auteur du livre] CW McIlwraith et GW Trotter. *Joint disease in the horse*. Philadelphia : Saunders WB, 1996, pp. 70-80.
46. **Howard, RD. et McIlwraith, CW.** Hyaluronan and its use in the treatment of equine joint disease. [auteur du livre] CW. McIlwraith et GW. Trotter. *Joint disease in the horse*. s.l. : Saunders WB, 1996, pp. 257-269.

47. webpeda.ac-montpellier.fr. [En ligne]
48. **Asari, A. et coll.** Human osteoarthritic cartilage exhibits the 2B6 epitope without pretreatment with chondroitinase ABC. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1996, 4, pp. 149-152.
49. **Lynch, TM. et coll.** Influence of exogenous hyaluronan on synthesis of hyaluronan and collagenase by equine synoviocytes. *American Journal of Veterinary Research*. 59, pp. 888-892.
50. **Howard, RD. et McIlwraith, CW.** Sodium hyaluronate in the treatment of equine joint disease. *The Compendium on Continuing Education*. 1993, 15, pp. 473-483.
51. **Baccarin, RY. et coll.** Relevance of synovial fluid chondroitin sulphate as a biomarker to monitor polo pony joints. *Canadian Veterinary Journal Research*. 2014, Vol. 78, pp. 50-60.
52. **Kollias-Baker, C.** Therapeutics of musculoskeletal disease in the horse. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice*. 1999, 15, pp. 589-602.
53. **Todhunter, RJ. et Lust, G.** Polysulfated glycosaminoglycan in the treatment of osteoarthritis. *Journal of American Medical Association*. 1994, 8, pp. 1245-1250.
54. **Todhunter, RJ. et coll.** Effects of exercise and polysulphated glycosaminoglycan on the development of osteoarthritis in equine carpal joints with osteochondral defects. *Veterinary Surgery*. 1993, 22, pp. 330-342.
55. **Boumpas, DT. et Wilder, RL.** Corticosteroids. [auteur du livre] WJ. Koopman. [éd.] Lippincot Williams & Wilkins. *Arthritis and Allied Conditions*. 14. Philadelphia : s.n., 2001, pp. 827-847.
56. **Turk Rhen, PD. et coll.** Antiinflammatory action of glucocorticoids-New mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine*. 2005, 353, pp. 1711-1723.
57. **Axelrod, L.** Glucocorticoids. *Textbook of Rheumatology (Harris, Kelley & coll.)*. 1993, pp. 779-796.
58. **Trotter, GW.** Intra-articular corticosteroids. [auteur du livre] CW McIlwraith et GW Trotter. *Joint disease in the horse*. Philadelphia : Saunders WB, 1996, pp. 237-256.
59. **Murray, RC. et coll.** The effects of intra-articular methylprednisolone acetate and exercise on equine carpal subchondral and cancellous bone microhardness. *Equine veterinary journal*. 2002, 34, pp. 306-310.
60. **Richardson, DW. et Dodge, GR.** Dose-dependant effects of corticosteroids on the expression of matrix-related genes in normal and cytokine-treated articular chondrocytes. *Inflammation Research*. 2003, 52, pp. 39-49.
61. **McIlwraith, CW. et coll.** The use of intra-articular corticosteroids in the horse: what is known on a scientific base? *Equine of Veterinary Journal*. 2010, 42, pp. 563-571.
62. **Duren, S.** Oral joint supplements: Panacea or expensive fad? [auteur du livre] JD., Geor, RJ. Pagan. *Advances in Equine Nutrition*. s.l. : Kentucky Equine Research, 2005, Vol. III, pp. 77-83.
63. **Lippello, L. et coll.** In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2000, pp. 229-240.

64. **Dodge, GR. et Jimenez, SA.** Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003, 11, pp. 424-432.
65. **Fenton, JJ. et coll.** Glucosamine HCl reduces equine articular degeneration in explant cultures. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000, 6, pp. 258-265.
66. www.hopkinsarthritis.org. [En ligne]
67. **Kollias-Baker, C.** Therapeutics of musculoskeletal disease in the horse. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 1999, 15, pp. 589-602.
68. **Orth, MW. et coll.** Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate. *Equine Veterinary Journal*. 2002, 34, pp. 224-229.
69. **Dechant, JE. et coll.** Effects of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate, alone and in combination, on normal and interleukin-1 conditioned equine articular cartilage explant metabolism. *Equine Veterinary Journal*. 2005, 37, pp. 227-231.
70. **Adebowale, AO. et coll.** The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Journal of Pharmaceutical Technology and Drug*. 2002, 23, pp. 217-225.
71. **Eddington, ND. et coll.** The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate after oral and intravenous single dose administration in the horse. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2004, 25, pp. 109-116.
72. **Gupta, RC. et coll.** Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2009, 32, pp. 577-584.
73. **Setnikar, I. et coll.** Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung*. 1993, 43, pp. 1109-1113.
74. **Bruyère, O. et coll.** Naturocetic (glucosamine and chondroitin sulfate) compounds as structure-modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2003, 15, pp. 651-655.
75. **Furst, DE. et Hillson, J.** Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. [auteur du livre] WJ. Koopman. [éd.] Lippincot Williams & Wilkins. *Arthritis and Allied Conditions*. 14. Philadelphia : s.n., 2001, pp. 665-716.
76. **Meade, EA, Smith, WL et Dewitt, DL.** Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Biological Chemistry*. 1993, 268, pp. 6610-6614.
77. **Beluche, LA. et coll.** Effects of oral administration of PBZ to horses on in vitro articular cartilage metabolism. *American Journal of Veterinary Research*. 2001, 62, pp. 1916-1921.

78. **Fortier, L.** Systemic therapies for joint disease in horses. *Veterinary Clinics Equine Practice*. 2005, 21, pp. 547-557.
79. www.amd-nature.com. [En ligne]
80. **Van Wyk, BE. et Wink, M.** *Medicinal plants of the world*. [éd.] Timber Press. 2004.
81. **Hansen, C. et coll.** Effect of a *Harpagophytum procumbens* DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro. *Arzneimittel-Forschung*. 2004, 54, pp. 213-220.
82. **Belaiche, P.** Etude clinique de 630 cas d'arthrose traités par le nébulisat aqueux d'*harpagophytum procumbens*. *Phytotherapy*. 1981, 1, pp. 22-28.
83. [En ligne] www.pinterest.com.
84. **Vendeville, F.** Silicium et consolidation osseuse. *Phytothérapie Européenne*. 2001, 4, pp. 17-19.
85. [En ligne] luirig.altervista.org.
86. www.faidherbe.org. [En ligne]
87. **Allaway, D. et coll.** *Botanical Extracts from Rosehip (Rosa canina), Willow Bark (Salix alba), and Nettle Leaf (Urtica dioica) Suppress IL-1 β -Induced NF- κ B Activation in Canine Articular Chondrocytes*. 2012. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. doi: 10.1155/2012/509383.
88. **Thomé, Otto Wilhelm.** *Flora von Deutschland Osterreich und der Schweiz*. s.l. : Gera-Untermhaus, 1885.
89. webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn. [En ligne]
90. **Gulcin, I. et coll.** Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica*). *Journal of Ethnopharmacology*. 2004, 90, pp. 205-215.
91. **Frisbie, DD. et coll.** Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*. 2007, 68, pp. 290-296.
92. <http://www.clinique-equine-livet.com>.
93. **Meijer, H. et coll.** The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflammation Research*. 2003, 52, pp. 404-417.
94. **Doremus, KM. et coll.** Autologous conditioned serum: the comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood. *Equine Veterinary Journal*. 2011, 43, pp. 516-521.
95. **Fox, BA. et Stephens, MM.** Treatment of knee osteoarthritis with Orthokine-derived autologous conditioned serum. *Expert Review of Clinical Immunology Journal*. 2010, 6, pp. 335-345.
96. **Caron, JP.** Intra-articular injection for joint disease in horses. *The Veterinary Clinics of North America*. 2005, 21, pp. 559-573.

97. **Khoshbin, A. et coll.** The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013, 29, pp. 2037-2048.
98. **Ferraro, G. et coll.** Platelet-plasma rich: improved treatment for tendon and ligament injuries. *Horse Report*. Vol. 29, 1, pp. 1-6.
99. **Scott, A. et Hopper, DVM.** Regenerative medicine: Understanding IRAP, PRP and Stem Cell therapies. *www.roodandriddle.com*. [En ligne] 2010.
100. **Zhu, Y. et coll.** Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013, 21, pp. 1627-1637.
101. **Pénide, F.** Le plasma riche en plaquette en 2011. *Clinique Penide*. [En ligne] <http://www.clinique-penide.com>.
102. **Textor, JA. et Tablin, F.** Intra-articular use of a platelet-rich product in normal horses: clinical signs and cytologic responses. *Veterinary & Surgery*. 2013, 42, pp. 499-510.
103. **Tietze, DC. et coll.** The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review. *The Physician and Sports Medicine*. 2014, 42, pp. 27-37.
104. **Caplan, AI. et coll.** Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2006, 98, pp. 1076-1084.
105. **Mokbel, AN. et coll.** Homing and reparative effect of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in osteoarthritic animal model. 2011. BMC Musculoskeletal Disorders. doi: 10.1186/1471-2474-12-259.
106. **Frisbie, DD. et Stewart, MC.** Cell-based therapies for equine joint disease. *The Veterinary Clinics of North America*. 2011, 27, pp. 335-349.
107. **Wilke, MM. et coll.** Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. *Journal of Orthopaedic Research*. 2007, 25, pp. 913-925.
108. **Emadedim, M. et coll.** Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Archives of Iranian Medicine*. 2012, 15, pp. 422-428.
109. **Robbins, PD. et coll.** Gene therapy for arthritis. *Gene Therapy*. 2003, 10, pp. 902-911.
110. **Oligino, TJ. et coll.** Vector systems for gene transfer to joints. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2000, pp. 17-30.
111. **Gouze, JN. et coll.** Application des techniques de thérapie génique aux maladies ostéo-articulaires. *Médecine Sciences*. 2007, 23, pp. 303-309.
112. **Rachael, S. et coll.** scAAV-Mediated gene transfer of interleukin 1-Receptor antagonists to synovium and articular cartilage in large mammalian joints. *Gene Therapy*. 2013, 20, pp. 670-677.
113. **Gray, AW. et coll.** Generation and activity of equine osteoclasts in vitro: effects of the bisphosphonate pamidronate. *Research in Veterinary Science*. 2002, 72, pp. 105-113.

114. **Coudry, V. et coll.** Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column. *American Journal of Veterinary Research*. 2007, 68, pp. 329-337.
115. **Delguste, C. et coll.** Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization. *Bone*. 2007, 41, pp. 414-421.
116. **Nishii, T. et coll.** Alendronate treatment for hip osteoarthritis: prospective randomized 2-year trial. *Clinical Rheumatology*. 2013, 32, pp. 1759-1766.
117. **Laslett, LL. et coll.** Effect of biphosphonate use in patients with symptomatic and radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014, 73, pp. 824-830.

VIII. Table des illustrations

Figure 1: Squelette d'un cheval. (1).....	13
Figure 2: Shéma représentant une articulation diarthrodale. (3).....	14
Figure 3: Structure générale du cartilage articulaire. (4)	16
Figure 4:Radiographie d'une arthrose localisée aux épiphyses épineuses de vertèbre thoracique d'un cheval de sport, Hongre, de 7 ans. (Source personnelle).....	20
Figure 5: Bilan des molécules cataboliques impliquées dans le processus arthrosiques.(19).....	26
Figure 6: Shéma représenatant l'activité du récepteur de type 1 de l'IL-1.(19)	27
Figure 7: Strucure cyclique du disaccharide composant l'acide hyaluronique. (47).....	41
Figure 8: Mécanisme d'action général des glucocorticoïdes (56)	46
Figure 9: Cascade inflammatoire via les voies de la cycloxygénase et 5-lipoxygénase. (39)	47
Figure 10: Structure cyclique de la glucosamine. (66)	51
Figure 11: Structure cyclique de la chondroïtine sulfate. (66)	54
Figure 12: Fleur et racine d' <i>harpagophytum procumbens</i> . (79)	58
Figure 13: Prêle des champs (<i>Equisetum arvense</i>). (83)	60
Figure 14: Saule blanc (<i>Salix alba</i>). (85)	62
Figure 15: Structure chimique de la salicyline. (86)	63
Figure 16: Grande ortie (<i>urtica dioica</i>). (88).....	64
Figure 17: Structure chimique de la quercétine. (89)	65
Figure 18: Structure chimique du kampférol. (89).....	65
Figure 19: Structure chimique de l'isorhamnétine. (89)	65
Figure 20: Protocole de double centrifugation dans l'obtention du PRP. (100)	73
Figure 21: Spécialité d'acide tiludronique utilisée chez le cheval.	84

IX. Liste des tableaux

Tableau 1: Groupe d'enzymes MMP et leurs substrats. (27).....	30
Tableau 2: Dosage des différents corticoïdes utilisés en traitement systémique dans l'arthrose chez le cheval. (39)	49
Tableau 3: Dosage des différents AINS utilisés en traitement systémique dans l'arthrose chez le cheval. (78)	57
Tableau 4: Propriétés des différents vecteurs. (111).....	81

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 février 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mehdi MAATAR</p> <p><u>Sujet</u> : Actualité sur la prise en charge pharmacologique de l'arthrose chez le cheval de sport</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Jean-Yves JOUZEAU, Professeur des Universités, Praticien hospitalier Directeur : M. Jean-Yves JOUZEAU Juges : Mlle Alizée POLO, Docteur en Médecine Vétérinaire Mlle Fatiha GUELAZ, Docteur en Pharmacie M. Pascal REBOUL, Maître de conférence à la faculté de Médecine</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 09/01/2015</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">  M. JOUZEAU  M. JOUZEAU M. JOUZEAU </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 13.01.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 22.01.2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6807</p>

N° d'identification :

TITRE

Actualité sur la prise en charge pharmacologique de l'arthrose chez le cheval de sport

Thèse soutenue le 13 février 2015

Par Mehdi Maatar

RESUME :

L'évolution de l'utilisation du cheval, en France, a conduit à de nouvelles pathologies. L'arthrose est ainsi une des pathologies chroniques les plus récurrentes chez le cheval de sport. En effet, les diverses sollicitations mécaniques, les inflammations chroniques ou encore l'indice de masse corporelle, sont des facteurs conduisant au mécanisme pathogénique de l'arthrose.

Ainsi, le cheval étant un bon vecteur d'expérimentation pour l'homme, et parce que le monde équestre tient une part importante sur le plan nationale, voire internationale, plusieurs voies de recherches ont été explorées ces dernières décennies.

Les traitements actuelles communs, utilisés chez le cheval, sont principalement sous forme de compléments alimentaires et représentent une part de marché importante. De plus, on retrouve des traitements locaux comme l'acide hyaluronique qui sont utilisés depuis un certain nombre d'années chez le cheval et qui ont permis une utilisation commune chez l'homme.

Les nouvelles thérapeutiques sont principalement utilisées en locale, comme l'IRAP ou le traitement par cellules souches, et ont un coup élevé de part leur mise en œuvre plus contraignante. Elles démontrent de bons résultats mais manquent encore d'expérimentation à plus long terme.

MOTS CLES : Cheval-Arthrose-Traitements-Nutraceutiques

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Jean-Yves Jouzeau		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle