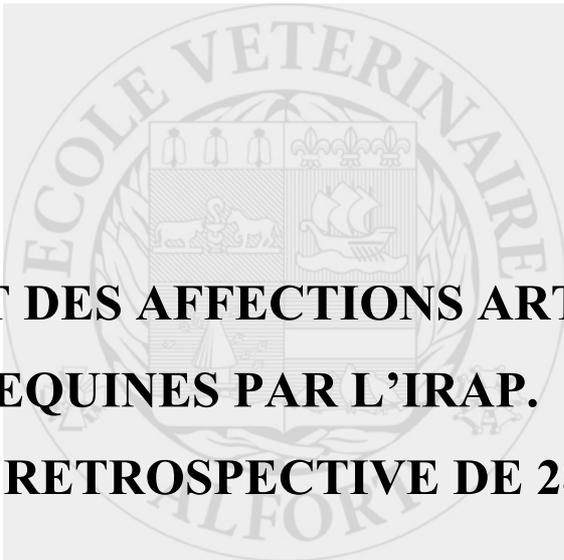


Année 2010



**TRAITEMENT DES AFFECTIONS ARTICULAIRES  
EQUINES PAR L'IRAP.  
ETUDE RETROSPECTIVE DE 28 CAS.**

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....

par

**Aurélie MARCHAT**

Née le 3 Mars 1986 à Paris 18<sup>ème</sup> (PARIS)

JURY

**Président : M.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL**

**Membres**

**Directeur : Dr Fabrice AUDIGIE**

**Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.**

**Assesseur : Dr Henry CHATEAU**

**Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.**



### LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires: MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François

LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques,

### DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p><b>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b> Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henry, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b> Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b> Mme COMBRISON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b> Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE</b> M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p>	<p><b>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b> M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE VIROLOGIE</b> M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE</b> M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE BIOCHIMIE</b> M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : ANGLAIS</b> Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p><b>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</b> M. PHILIPS, Professeur certifié</p>
---	---

### DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p><b>- UNITE DE MEDECINE</b> M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Professeur M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE</b> M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Professeur* Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel M. CARNICER David, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b> Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Professeur (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme DEGUILLAUME Laure, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP)</p> <p><b>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</b> Mme Françoise ROUX, Maître de conférences</p>	<p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b> M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences M. JARDEL Nicolas, Praticien hospitalier</p> <p><b>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE</b> Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p><b>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</b> Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b> M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGINAC Geneviève, Maître de conférences Mme HALOS Lénaïg, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier</p> <p><b>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT</b> M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</b> M. PARAGON Bernard, Professeur</p>
---	--

### DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p><b>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b> M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/ HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur Melle PRAUD Anne, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b> M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES</b> M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel</p>	<p><b>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b> M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur*</p> <p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAII ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b> M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences * M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel</p>
---	---

\* Responsable de l'Unité



# REMERCIEMENTS

***A notre Président de thèse :***

*Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil*

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.*

*Hommage respectueux.*

***A notre jury de thèse :***

*A notre Directeur de thèse,*

*Mr Audigié, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,*

*Pour son intérêt pour mon travail, sa gentillesse et sa disponibilité,*

*Sincères remerciements.*

*A notre Assesseur de thèse,*

*Mr Chateau, Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,*

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.*

*Sincères remerciements.*



**A mes parents,**

En vous remerciant de m'avoir fait confiance, de m'avoir accompagnée dans tous mes projets, d'avoir été si patients et présents. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans votre soutien sans faille.

**A mes sœurs,**

Pour tous nos points communs, nos différences, nos coups de gueule et nos éclats de rires. Pourvu que ça ne change jamais.

**A mes Grands-Mères,**

Merci pour votre soutien de tous les jours et l'attention que vous nous portez, pour votre gentillesse et votre amour.

**A mes Grands-Pères défunts,**

J'aurais tant aimé que vous soyez fiers de moi...

**Au groupe de clinique 12,**

Je n'aurais pas pu rêver meilleurs partenaires pour ces années d'école ! Une pensée spéciale pour Kk et Loulou, Céline qui a survécu à une année de colloc', et Clémy pour cette année de T1... mémorable !!! On fait le point dans ... 12 ans ?

**A mes amis de lycée, prépa ... ,**

Toujours présents après tant d'années ! Merci pour tous les bons moments passés avec vous : les vacances, les soirées, les révisions, les discussions .... ! Vous êtes et vous resterez mon rayon de soleil !

A tous ceux que je ne peux citer sur cette feuille de papier mais qui n'en sont pas moins dans mes pensées ...



# **TRAITEMENT DES AFFECTIONS ARTICULAIRES EQUINES PAR L'IRAP. ETUDE RETROSPECTIVE DE 28 CAS.**

NOM et Prénom : MARCHAT Aurélie

## **Résumé :**

Les arthropathies représentent l'une des entités pathologiques les plus importantes économiquement parlant pour les praticiens équins. La perte d'activité liée à des affections articulaires est un problème récurrent dans l'industrie du cheval. C'est pourquoi les recherches dans le domaine des lésions articulaires et de leurs traitements connaissent un fort essor et sont vouées à un avenir fructueux.

Ce travail a pour but de rappeler la physiopathologie des ostéarthroses et de faire un bilan concernant les traitements articulaires actuellement disponibles sur le marché pharmaceutique vétérinaire. Une attention particulière est portée sur l'IRAP, traitement récent basé sur la médiation immune au sein de l'articulation : son origine, son mode d'action et ses effets sont détaillés.

Une étude rétrospective de 28 cas traités par l'IRAP permet d'évaluer en pratique courante les résultats qui peuvent être obtenus avec ce produit : des résultats plutôt encourageants avec une amélioration notable des signes locaux et des examens locomoteurs, ainsi que des utilisateurs satisfaits. Ces résultats sont appuyés par des données bibliographiques issues d'études expérimentales réalisées à partir de lésions induites, montrant elles aussi des résultats très encourageants.

De part son mode d'action très ciblé sur l'inhibition des mécanismes pathologiques articulaires, l'IRAP est à ce jour un concurrent potentiel aux traitements articulaires couramment utilisés. Des études expérimentales ultérieures menées en double aveugle permettront de confirmer son efficacité réelle.

## **Mots clés :**

- APPAREIL LOCOMOTEUR
- ARTHROPATHIE
- IRAP
- EQUIDE
- ARTICULATION
- TRAITEMENT
- CHEVAL

## **Jury :**

Président : **Pr**

Directeur : **Pr Fabrice Audigié**

Assesseur : **Dr Henry Chateau**

Adresse de l'auteur : Mlle MARCHAT Aurélie  
17 bis Boulevard PASTEUR  
75015 PARIS



# **TREATMENT OF ARTICULAR EQUINE DISORDERS BY IRAP. RETROSPECTIVE STUDY OF 28 CASES.**

SURNAME and Given name : MARCHAT Aurelie

## **Summary :**

Joint disorders are, in economic terms, one of the most significant injuries in equine practice. The interruption in use that results from articular pathologies is a recurrent problem for the horse industry. This is why research in the area of articular disorders and their treatments is currently in rapid development, offering a promising future.

In this study, the goal is to describe osteoarthritis physiopathology and to evaluate the osteoarticular treatments currently available for use on the veterinary pharmaceutical market. Particular focus is directed at IRAP, a recent treatment based on immune mediation in the joint itself. Its origin, its action and its effects will be developed and explained.

By the study of 28 cases treated by IRAP, it's possible to give an evaluation of the results that practitioners could expect in their daily practice. These results seem rather encouraging, with distinct improvement in local signs of inflammation and locomotion tests, as well as user satisfaction. They are also confirmed by previous bibliographic experimental studies based on induced injuries, and demonstrating very promising results.

Due to its type of action, focused on the inhibition of the mechanisms of articular disease, IRAP is potentially competitive with articular treatments currently being used. More experimental double blind studies are nevertheless necessary to confirm the effectiveness of the product.

## **Keywords :**

- MUSCULOSKELETAL SYSTEM
- ARTHROPATHY
- IRAP
- EQUINE
- JOINT
- TREATEMENT
- HORSE

## **Jury :**

President : **Pr**

Director : **Pr Fabrice Audigié**

Assessor : **Dr Henry Chateau**

Author's address : Mrs MARCHAT Aurélie

17 bis bd PASTEUR

75015 PARIS



# TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES PHOTOS.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
<b>PREMIERE PARTIE .....</b>	<b>13</b>
<b>I. ANATOMIE DE L'ARTICULATION ET MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES</b>	
<b>LORS D'ARTHROSE .....</b>	<b>15</b>
<b>A. STRUCTURE ARTICULAIRE.....</b>	<b>15</b>
1. Les extrémités osseuses.....	16
2. Le cartilage articulaire.....	17
3. La capsule articulaire .....	18
4. La membrane synoviale .....	19
5. Le liquide synovial.....	20
<b>B. MECANISMES PATHOLOGIQUES DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE</b>	
<b>ARTICULAIRE LORS D'ARTHROPATHIE.....</b>	<b>21</b>
1. Généralités.....	21
2. Etiologie .....	22
3. Physiopathologie .....	23
4. Symptomatologie .....	26
<b>II. ACTUALITES SUR LES TRAITEMENTS ARTICULAIRES .....</b>	<b>28</b>
<b>A. TRAITEMENT MEDICAL .....</b>	<b>28</b>
1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS.....	29
2. Corticoïdes .....	31
3. Hyaluronate de sodium.....	33

4.	Glycosaminoglycanes polysulfatés : PSGAGs .....	34
5.	Polysulfate pentose.....	36
6.	Glucosamine et chondroïtine sulfate .....	36
7.	Conclusion sur les traitements médicaux .....	37
B.	TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	38
1.	Arthroscopie .....	38
2.	Arthrodèse .....	39
III.	NOUVEAUX TRAITEMENTS EN DEVELOPPEMENT .....	40
A.	VOIES DE RECHERCHE .....	40
1.	Traitements systémiques .....	40
a)	Pentose polysulfate de sodium (NaPPS) et de calcium (CaPPS).....	40
b)	Biphosphonates .....	40
c)	Tétracyclines et tétracyclines synthétiques .....	40
2.	Thérapie génique .....	41
3.	Traitements locaux de l'articulation.....	41
a)	Stimulation de cellules souches.....	41
b)	Greffes.....	41
c)	Méthodes chirurgicales .....	42
d)	Thérapie basée sur la médiation immune .....	42
B.	NOUVEAUX TRAITEMENTS BASES SUR LA MEDIATION IMMUNE.....	43
1.	Amélioration du délai de détection des arthropathies .....	43
a)	Biomarqueurs macromoléculaires : biomarqueurs protéiques.....	43
b)	Biomarqueurs moléculaires.....	43
2.	Principes des traitements basés sur la médiation immune .....	43
a)	Généralités.....	43
b)	Inhibition des médiateurs de l'inflammation .....	44
c)	Conséquences de l'inhibition du principal médiateur de l'inflammation : l'IL1.	45
d)	Disponibilité en médecine vétérinaire.....	47
IV.	PRESENTATION DE L'IRAP.....	48
A.	PRESENTATION DU PRODUIT .....	48
1.	Généralités.....	48
2.	Obtention du sérum .....	48
3.	Protocole de base.....	50

4.	Effet secondaires .....	51
5.	Coûts d'installation, développement en France .....	51
B.	UTILISATION EN CLINIQUE.....	52
1.	Chevaux concernés.....	52
2.	Maladies traitées.....	53
3.	Satisfaction des clients .....	53
4.	Communication à propos du traitement .....	55
	<b>DEUXIEME PARTIE.....</b>	<b>57</b>
I.	MATERIELS ET METHODES .....	59
A.	CRITERES D'INCLUSION DANS L'ETUDE .....	59
1.	Bornes de l'étude.....	59
2.	Sélection des chevaux de l'étude .....	59
3.	Exploitation des dossiers médicaux .....	60
B.	PROTOCOLE EXPERIMENTAL.....	61
1.	Diagnostic.....	61
2.	Préparation du sérum autologue.....	61
3.	Doses et fréquences de traitement.....	62
4.	Réalisation du traitement.....	63
5.	Evaluation du résultat.....	63
II.	RESULTATS.....	64
A.	EPIDEMIOLOGIE.....	64
1.	Description de l'effectif .....	64
a)	Age .....	64
b)	Sexe .....	64
c)	Race.....	65
2.	Anamnèse.....	65
a)	Signes d'appel .....	65
b)	Signes cliniques.....	66
c)	Articulations touchées .....	70
d)	Ancienneté de la lésion .....	70
e)	Autre(s) lésion(s) concomitantes et implications de la lésion traitée dans le tableau clinique. ....	71

f) Traitement ayant pu être utilisés auparavant.....	72
B. EFFICACITE DU TRAITEMENT.....	73
1. Temps de recul par rapport au traitement.....	73
2. Niveau des chevaux après traitement.....	73
3. Evaluation des signes locaux, de la boiterie.....	77
C. SATISFACTION.....	77
1. Satisfaction du vétérinaire.....	77
2. Satisfaction des propriétaires.....	78
D. SUIVI.....	79
1. Re-traitement à l'IRAP.....	79
2. Autres traitements.....	80
E. Aspect financier : comparaison du coût des traitements.....	80
1. IRAP.....	80
2. Autres.....	81
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....</b>	<b>83</b>
I. DISCUSSION.....	85
A. INTERETS ET LIMITES DE L'ETUDE.....	85
1. Limites du protocole.....	85
a) Biais majeurs du protocole.....	85
b) Recueil des données.....	86
2. Intérêts.....	86
B. ANALYSE DES RESULTATS.....	87
1. Epidémiologie : groupe d'étude.....	87
a) Effectif.....	87
b) Age, sexe, race.....	87
2. Anamnèse.....	88
a) Motif de consultation et signes cliniques.....	88
b) Articulations touchées.....	88
c) Paramètres susceptibles d'influencer la lésion : ancienneté, traitement entrepris dans le passé, affections concomitantes.....	89
3. Efficacité du traitement.....	90
a) Niveau de performance.....	90

b) Appréciation des signes locaux .....	92
c) Satisfaction du vétérinaire et du propriétaire .....	92
4. Suivi du traitement .....	92
II. ETUDE COMPAREE A LA BIBLIOGRAPHIE.....	94
A. ETUDE DE FRISBIE <i>et al.</i> (2007) : traitement par l'IRAP de lésions induites sur les articulations médio-carpiennes. ....	94
1. Matériels et méthodes.....	94
2. Résultats .....	95
3. Conclusion.....	95
B. ETUDE DE FRISBIE <i>et al.</i> (2002): Efficacité d'une thérapie génique à base d'IL1Ra dans le traitement de lésions d'ostéo-arthrose induites au niveau de l'articulation médiocarpienne.....	96
1. Matériels et méthodes.....	96
a) Analyses préliminaires .....	96
b) Effectif et caractéristiques .....	96
c) Tests réalisés .....	97
2. Résultats .....	97
3. Conclusion.....	98
C. COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE L'ETUDE.....	99
1. Effectif.....	99
2. Lésions .....	99
3. Complexité des cas.....	100
4. Administration du traitement .....	100
5. Critères d'étude .....	101
6. Résultats .....	101
 CONCLUSION .....	 103
 BIBLIOGRAPHIE .....	 105
 ANNEXE : questionnaire cas clinique :.....	 109

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : CARACTERISTIQUES DU LIQUIDE SYNOVIAL NORMAL
- Tableau 2 : DOSAGES DES DIFFERENTS AINS POUR LE TRAITEMENT SYSTEMIQUE DES AFFECTIONS ARTICULAIRES CHEZ LE CHEVAL
- Tableau 3 : DOSAGES DES DIFFERENTS AIS POUR LE TRAITEMENT INTRA-ARTICULAIRES DES AFFECTIONS ARTICULAIRES CHEZ LE CHEVAL
- Tableau 4 : DOSAGES DES DIFFERENTES CYTOKINES DANS LES SERINGUES CONTENANT DES BILLES DE VERRES A DES INSTANTS DIFFERENTS
- Tableau 5 : PROTOCOLES DE BASE CONSEILLES POUR L'IRAP SELON LES TYPES DE CAS
- Tableau 6 : QUANTITE DE SERUM A INJECTER SELON L'ARTICULATION TRAITEE
- Tableau 7 : BENEFICES REALISES PAR LES CHEVAUX PRE ET POST TRAITEMENT PAR L'IRAP

# LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : STRUCTURE SCHEMATIQUE D'UNE DIARTHROSE
- Figure 2 : COMPOSITION DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE ARTICULAIRE
- Figure 3 : STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA SYNOVIALE
- Figure 4 : COMPARAISON DE L'ANATOMIE ARTICULAIRE NORMALE ET DES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DUES A L'ARTHROSE
- Figure 5 : ETIOLOGIES POSSIBLES LORS D'ARTHROSE
- Figure 6 : FACTEURS IMPLIQUES DANS LA DEGRADATION ENZYMATIQUE DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE
- Figure 7 : LIENS DE CAUSE A EFFET DANS LE PROCESUS PATHOLOGIQUE DE L'ARTHROSE
- Figure 8 : CASCADE INFLAMMATOIRE : VOIES DE LA CYCLOOXYGENASE (COX) OU DE LA LIPOOXYGENASE
- Figure 9 : UTILISATION DE L'IRAP EN FONCTION DE LA DISCIPLINE ET DU NIVEAU DE PRATIQUE
- Figure 10 : AGE DES CHEVAUX AU MOMENT DU TRAITEMENT PAR L'IRAP
- Figure 11 : AFFECTIONS TOUCHANT LES CHEVAUX TRAITES
- Figure 12 : MANIFESTATION CLINIQUE DES AFFECTIONS SUR L'APPAREIL LOCOMOTEUR
- Figure 13 : POURCENTAGE DE SATISFACTION DES CLIENTS
- Figure 14 : REMARQUES DES CLIENTS AU SUJET DU TRAITEMENT PAR L'IRAP
- Figure 15 : AGE DES CHEVAUX AU MOMENT DU TRAITEMENT PAR L'IRAP
- Figure 16 : SEXE DES CHEVAUX TRAITES PAR L'IRAP
- Figure 17 : RACE DES CHEVAUX TRAITES PAR L'IRAP
- Figure 18 : SIGNES D'APPELS AYANT MENE A LA CONSULTATION DE PATHOLOGIE LOCOMOTRICE
- Figure 19 : INCIDENCE DES SIGNES CLINIQUES PRESENTES PAR LES CHEVAUX TRAITES PAR L'IRAP
- Figure 20 : ARTICULATIONS TRAITES DANS LE CADRE DE L'ETUDE
- Figure 21 : CARACTERE AIGU OU CHRONIQUE DES LESIONS

- Figure 22 : LESIONS SURAJOUTEES A LA LESION TRAITEE
- Figure 23 : IMPLICATION DE LA LESION TRAITEE PAR L'IRAP DANS LE TABLEAU CLINIQUE DES DIFFERENTS CAS DE L'ETUDE
- Figure 24 : PERIODE DE REcul PAR RAPPORT AU TRAITEMENT PAR L'IRAP
- Figure 25 : NIVEAU DES CHEVAUX APRES TRAITEMENT, PAR COMPARAISON A LEUR NIVEAU D'ACTIVITE INITIALE
- Figure 26 et Figure 27 : NIVEAU DES CHEVAUX A DIFFERENTS STADES POST-TRAITEMENT
- Figure 28 : SATISFACTION DU VETERINAIRE VIS-A-VIS DU TRAITEMENT PAR L'IRAP, DEFINIE SUR UNE ECHELLE DE 1 à 5
- Figure 29 : SATISFACTION DU CLIENT VIS-A-VIS DU TRAITEMENT PAR L'IRAP, DEFINIE SUR UNE ECHELLE DE 1 à 5
- Figure 30 : REPRISSE DU TRAITEMENT IRAP APRES LE PROTOCOLE INITIAL (Résultats obtenus sur un effectif de 16 chevaux)
- Figure 31 : SUIVI DU TRAITEMENT : NOUVEAU TRAITEMENT AVEC IRAP, TRAITEMENT AUTRE, TRAITEMENT COMBINE OU AUCUN RETRAITEMENT

## LISTE DES PHOTOS

- Photo 1 : Seringue IRAP
- Photo 2 : Prélèvement sanguin
- Photo 3 : ARG : Remodelages importants de la lèvre latérale de la trochlée fémorale (suite chirurgie OCD) et synovite fémoro-tibiale médiale importante
- Photo 4 : HOC : Amincissement marqué du cartilage articulaire du boulet postérieur droit
- Photo 5 : GORO : Forme et densité anormales de l'os naviculaire
- Photo 6 : GORO : ADA suite à fracture os naviculaire AG
- Photo 7 : KLO : Remodelages osseux abaxiaux des boulets antérieurs : remodelages du boulet AD supérieurs à ceux de l'AG

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ACS : Sérum Autologue Conditionné
- AD : Antérieur droit
- ADA : Affection dégénérative articulaire
- AG : Antérieur gauche
- FPD : Fléchisseur profond du doigt
- FSD : Fléchisseur superficiel du doigt
- GAG : Glycosaminoglycane
- IA : Intra-articulaire
- IGF : Insuline Growth Factor
- IV : Intra-veineux
- IRAP : Interleukin Receptor Antagonist Protein
- OCD : Ostéochondrose
- PD : Postérieur droit
- PG : Prostaglandines
- PSGAGs : Glycosaminoglycanes Polysulfatés
- TGF : Transforming Growth Factor
- TNF : Tumor Necrosis Factor

# INTRODUCTION

Les ostéo-arthroses représentent l'une des entités pathologiques les plus importantes économiquement parlant pour les praticiens équin. La perte d'activité liée à des maladies articulaires est un problème récurrent dans l'industrie du cheval. De fait, une étude récente a montré que dans 60% des cas les boiteries sont dues à un problème d'ostéo-arthrose [CARON J.P. *et al.* (1996)]. C'est pourquoi les recherches dans le domaine des affections articulaires connaissent un fort essor et sont vouées à un avenir fructueux.

De plus, les processus pathologiques semblent similaires à ceux retrouvés chez les humains. Ce parallélisme permet donc aux chercheurs d'utiliser les connaissances relatives aux humains ce qui présente un gain de temps ainsi que des avantages financiers non négligeables. D'autre part, il est intéressant de rappeler que la plupart des traitements médicaux et chirurgicaux actuellement utilisés chez l'homme ont d'abord été développés en médecine vétérinaire (dont la médecine équine) de part les similarités dans la physiopathologie.

Ce travail a donc pour but de rappeler la physiopathologie des ostéarthroses, de faire un bilan sur les traitements articulaires actuellement disponibles sur le marché pharmaceutique vétérinaire et sur les voies de recherches qui peuvent être développées. Une attention particulière sera apportée aux traitements dits immunologiques, dont l'IRAP<sup>ND</sup> fait partie. Une étude de cas traités par l'IRAP<sup>ND</sup> permettra d'évaluer en pratique courante les résultats qui peuvent être obtenus avec ce type de traitement, concernant l'arthrose, et nous comparerons ensuite ces résultats avec ceux qui ont été obtenus dans les études expérimentales.



# PREMIERE PARTIE

## *Rappels anatomiques de l'articulation, physiopathologie de l'arthrose, actualités sur les traitements articulaires, voies de recherche, présentation de l'IRAP<sup>ND</sup>.*

Cette première partie a pour but de situer l'IRAP<sup>ND</sup> par rapport aux autres traitements articulaires et de définir ses utilisations possibles en clinique.

Pour cela, un rappel de l'anatomie articulaire et de la physiopathologie de l'articulation permettra de mieux comprendre le mode d'action des différents traitements et donc l'intérêt et/ou les avantages qu'ils peuvent présenter les uns par rapport aux autres. Ces traitements articulaires disponibles actuellement en médecine vétérinaire seront ensuite présentés.

Enfin, l'IRAP<sup>ND</sup>, nouveauté dans les traitements articulaires chez le cheval sera présenté : la place que les traitements immunologiques occupent dans les recherches actuelles sera envisagée, ainsi que le mode de fabrication de l'IRAP<sup>ND</sup>, son mode d'action et ses utilisations possibles en clinique.



# I. ANATOMIE DE L'ARTICULATION ET MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES LORS D'ARTHROSE

L'articulation est un complexe permettant le mouvement entre deux os et le transfert des contraintes de charge entre les os [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. Il existe plusieurs types d'articulation [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), MOISSONNIER P. (2004)] :

- Les SYNARTHROSES, articulations fibreuses : ce sont des articulations immobiles ou très peu mobiles (os du crâne).
- Les AMPHIARTHROSES, articulations cartilagineuses, ou la mobilité est permise par une épaisseur de fibro-cartilage séparant les éléments osseux : ce type d'articulation permet des mouvements limités de pression et de distension (jonction chondro-costale, symphyse pubienne).
- Les DIARTHROSES ou articulations synoviales, permettant une forte mobilité.

Ce sont ces dernières qui nous intéressent dans notre étude.

## A. STRUCTURE ARTICULAIRE

L'articulation synoviale possède deux fonctions essentielles : le mouvement et le transfert de charge [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996)].

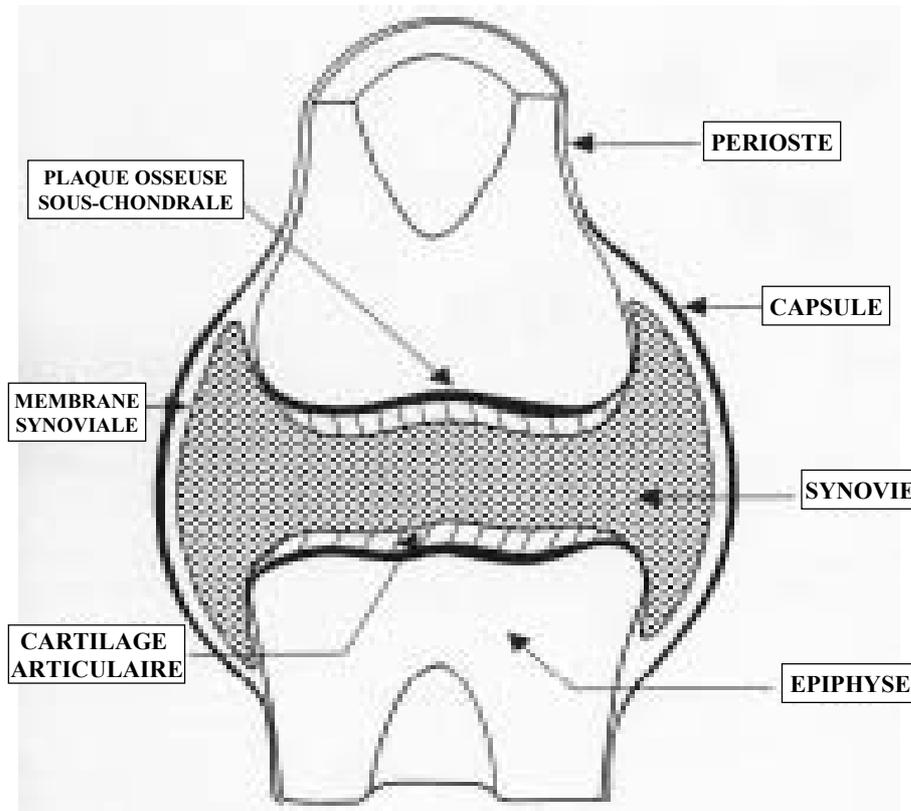
L'articulation synoviale se compose de deux extrémités congruentes d'os spongieux, les épiphyses. Ces extrémités sont recouvertes d'un os compact dense et de cartilage articulaire. Ces pièces sont maintenues par une capsule articulaire et l'ensemble est renforcé par des formations ligamentaires et des muscles. La capsule est doublée en face interne par une membrane synoviale qui délimite ainsi la cavité articulaire contenant le liquide synovial.

Une illustration de celle-ci est présentée dans la *Figure 1* ci-dessous.

*Figure 1*

*STRUCTURE SCHEMATIQUE D'UNE DIARTHROSE*

*D'après FAYOLLE P. (1985) et MOISSONNIER (2004)*



### 1. Les extrémités osseuses

Les extrémités osseuses de l'os ou épiphyses sont formées d'os spongieux condensé au niveau de l'os sous-chondral qui les sépare du cartilage articulaire. Cette plaque osseuse sous-chondrale assure le soutien de la formation articulaire. Une zone de cartilage calcifié effectue la transition entre l'os spongieux et le cartilage articulaire hyalin [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), MOISSONNIER P. (2004), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Son irrigation et sa composition cellulaire influencent l'activité métabolique des chondrocytes et leur nutrition [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

## 2. Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire assure l'amortissement des contraintes mécaniques dues à la locomotion. Cette fonction est permise par les propriétés du cartilage articulaire qui est un cartilage hyalin, tissu doué d'élasticité et de résistance à la pression [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Le cartilage articulaire est composé de chondrocytes qui élaborent la substance fondamentale intercellulaire et les fibres de collagène. La matrice cartilagineuse est un réseau de fibres de collagène et de fibres élastiques qui emprisonne des agrégats de protéoglycanes, [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Le reste de la matrice cartilagineuse est composé d'électrolytes et d'eau [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Les fibres confèrent au cartilage sa résistance à l'étirement [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Les fibres de collagène sont essentiellement de type II. Les protéoglycanes, macromolécules de poids moléculaire élevé, sont composés de protéines axiales associées à des glycosaminoglycanes (GAG : sulfates de chondroïtine ou de kératane). Elles sont amarrées à des chaînes d'acide hyaluronique, comme le montre la *Figure 2*. Les agrégats de protéoglycanes sont hydrophiles : les GAG sulfatés fixent un grand nombre de molécules d'eau qui remplissent les interstices de la matrice cartilagineuse. L'expansion des protéoglycanes est limitée par le réseau de collagène et confère ainsi au cartilage articulaire une tension interne et une résistance à la compression [MOISSONNIER P. (2004)].

Cette structure fibrillaire à travers laquelle diffuse un gel de substance fondamentale assure l'amortissement et la répartition des pressions exercées sur le cartilage articulaire : lors de l'appui, ce gel subit des variations de volume grâce aux mouvements d'eau et les fibres ont la capacité de se déformer et reprendre leur forme initiale par élasticité. Ces mouvements d'eau permettent aussi la nutrition du cartilage articulaire par imbibition à partir du liquide synovial.

Ainsi un cartilage articulaire mature de bonne qualité contient 80% d'eau [MOISSONNIER P. (2004)] et sa matière sèche se répartit en 50% de collagène, 35% de protéoglycanes, 10% de glycoprotéines (notamment protéinases et leurs inhibiteurs, facteurs de croissance, lysozymes, fibronectine, chondronectine), 3% de minéraux et 1% de lipides. Il contient également en volume 1 à 12% de chondrocytes [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996)].

*Figure 2*

COMPOSITION DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE ARTICULAIRE

D'après CARON J.P. et al. (1996)

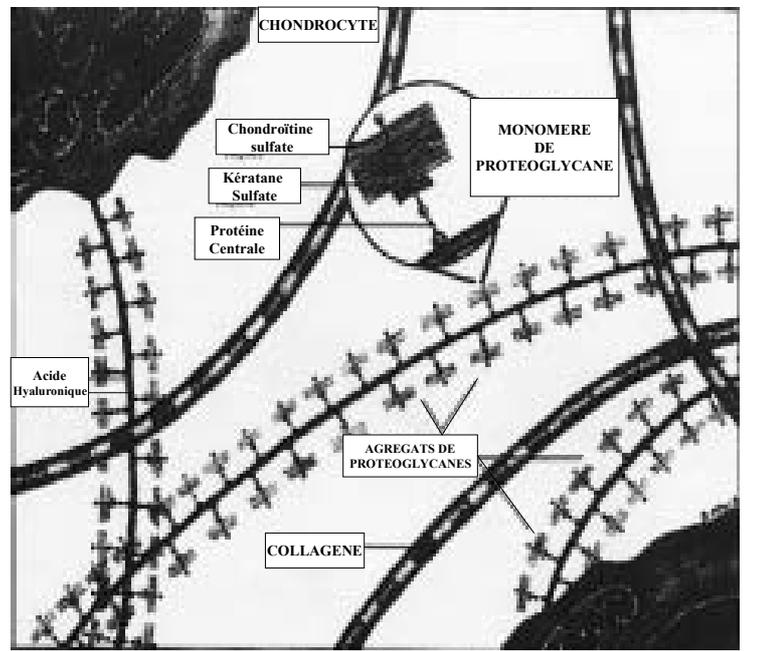


Figure montrant les composantes principales de la matrice cartilagineuse. Un réseau complexe de fibres de collagène est entouré par des protéoglycane de poids moléculaire élevé en forte concentration. Les monomères de protéoglycane sont constitués d'une protéine centrale à laquelle se rattachent de multiples chaînes de glycosaminoglycane, chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate. Nombre de ces monomères forment des agrégats en se liant aux molécules d'acide hyaluronique. La fonction normale du cartilage dépend du maintien de l'équilibre de leur dégradation et de leur synthèse.

La synthèse et l'incorporation de nouvelles molécules dans la matrice cartilagineuse ainsi que sa dégradation concomitante est un phénomène homéostatique normal. Le turnover des composants de la matrice permet à ce tissu conjonctif spécialisé de s'adapter aux contraintes mécaniques variables que supportent les articulations du cheval pendant sa croissance ou lors d'activités physiques changeantes [MOISSONNIER P. (2004)].

### 3. La capsule articulaire

Elle est de nature conjonctive et provient souvent de l'épaississement de fascias en regard de l'articulation. La couche externe fibreuse fournit la stabilité et la flexion à l'articulation ; la couche moyenne contient les éléments vasculo-nerveux et la couche interne constitue la membrane synoviale [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), LORRAIN P. (1992), MOISSONNIER P. (2004)].

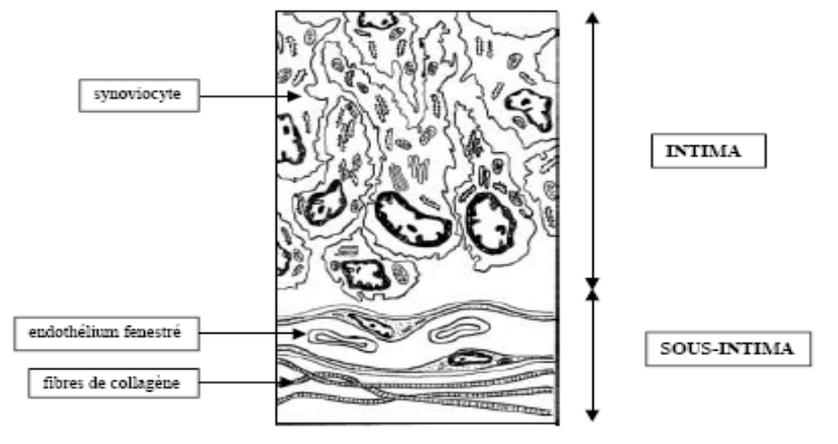
#### 4. La membrane synoviale

Ce tissu conjonctif lâche, différencié, tapisse la cavité articulaire excepté le cartilage articulaire et les ménisques et tient un rôle fondamental dans la physiologie articulaire [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), McILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. La membrane synoviale élabore le liquide synovial par sécrétion et filtration ; elle se régénère rapidement (35 jours). Ses capacités phagocytaires assurent le maintien de la qualité du liquide synovial. Elle assure par ailleurs la sensibilité de l'articulation, le cartilage articulaire n'étant pas innervé [McILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. Sa structure est présentée dans la Figure 3 ci-dessous.

*Figure 3*

##### STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA SYNOVIALE

D'après LORRAIN P. (1992)



Ces différentes fonctions de la membrane synoviale sont permises par une structure en deux couches. La couche limitant la cavité articulaire ou intima est constituée de 1 à 3 assises de synoviocytes de types A, B ou C : les synoviocytes A sont des macrophages tandis que les B ont une activité de synthèse conduisant à l'élaboration du liquide synovial [MOISSONNIER P. (2004), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)], et de médiateurs de faibles poids moléculaires : IL-1, prostaglandines et protéases [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. La couche au contact de la capsule ou couche sous-intima est un tissu conjonctif composé de fibroblastes, d'histiocytes, de mastocytes et de fibres de collagène. Cette couche est vascularisée par des capillaires fenestrés, doublée d'un réseau lymphatique et est richement innervée [LORRAIN P. (1992)] Elle permet les échanges entre le milieu intra-articulaire et la grande circulation [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004)].

## 5. Le liquide synovial

Le liquide synovial est le résultat de phénomènes de filtration sélective et de résorption par la membrane synoviale. On parle alors de dialysât modifié, proche du plasma, mais moins riche en protéines et contenant très peu de cellules (notamment : absence de globules rouges) [LORRAIN P. (1992), MOISSONNIER P. (2004)]. Il ne contient pas de fibrinogène ce qui explique qu'il ne coagule pas (voir *Tableau 1*).

Les synoviocytes B et les fibroblastes élaborent l'acide hyaluronique qui s'associe avec des protéines pour former un complexe de haut poids moléculaire : la mucine. Celle-ci confère une action lubrifiante au liquide synovial et est responsable d'une pression oncotique élevée. La mucine a une forte affinité pour les cations, notamment le calcium et se présente dans la synovie sous sa forme anionique, le hyaluronate [LORRAIN P. (1992)]. Le liquide synovial est résorbé par les capillaires et le réseau lymphatique.

*Tableau 1*

### CARACTERISTIQUES DU LIQUIDE SYNOVIAL NORMAL

*D'après LORRAIN P. (1992) et McILWRAITH C.W. et al. (1996)*

CARACTERES PHYSIQUES	
Clair, jaune paille, transparent, visqueux et thixotrope.	
COMPOSITION CHIMIQUE	
Acide hyaluronique	1-1,5 g/l
Protéines totales	<10 g/l
Phosphatases alcalines	<90 UI/l
LDH	<100 UI/l
ASAT	<250 UI/l
Glucose	0,3-0,7 g/l
CYTOLOGIE	
Leucocytes	<200 cellules/ $\mu$ l
Lymphocytes	30-60%
Neutrophiles	<10%
Eosinophiles	<1%
Basophiles	absents

Le liquide synovial a donc deux fonctions principales : la nutrition du cartilage articulaire et la lubrification des structures articulaires [LORRAIN P. (1992)].

Il prolonge le rôle du sang au niveau de l'articulation. Il véhicule l'oxygène et les substrats nécessaires au métabolisme du cartilage articulaire. Un transport spécifique existe pour le glucose [LORRAIN P. (1992)].

## B. MECANISMES PATHOLOGIQUES DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE ARTICULAIRE LORS D'ARTHROPATHIE.

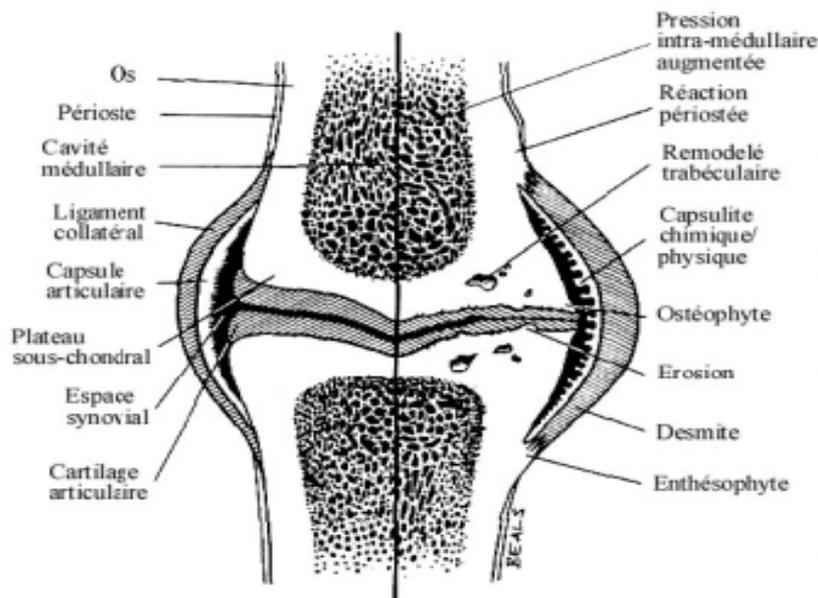
La réaction patho-physiologique d'une articulation présente quelques particularités notamment dues à la nature du cartilage non innervé et non vascularisé : il ne peut donc pas présenter de réactions inflammatoires mais dépend pour sa survie du liquide synovial et donc de la réaction inflammatoire de l'articulation [MOISSONNIER P. (2004)].

### 1. Généralités

Lors d'arthrose, l'élément principal de la maladie est le catabolisme de la matrice cartilagineuse qui est supérieur à la capacité de synthèse et de renouvellement des chondrocytes [CARON J.P. *et al.* (1996)]. Radiologiquement, cela se traduit par un pincement de l'interligne articulaire et la présence possible d'ostéophytes [MOISSONNIER P. (2004)] : il est important de remarquer que la présence ou l'absence des signes radiologiques n'est pas corrélée au stade de la maladie. La *Figure 4* ci-dessous illustre ces notions.

*Figure 4*

COMPARAISON DE L'ANATOMIE ARTICULAIRE NORMALE ET DES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DUES A L'ARTHROSE  
D'après McILWRAITH C.W. *et al.*(1996)



Les maladies articulaires dégénératives sont caractérisées par une perte de cartilage articulaire, une cicatrisation médiocre du cartilage et des modifications de l'os sous-chondral [GIBSON K.T., *et al.* (1996), PELLETIER *et al.* (1997)], ainsi qu'une synovite [MOISSONNIER P. (2004), PELLETIER *et al.* (1997)]. Cliniquement, l'arthrose est une affection douloureuse et déformante qui limite les mouvements articulaires et conduit à terme à l'ankylose de l'articulation.

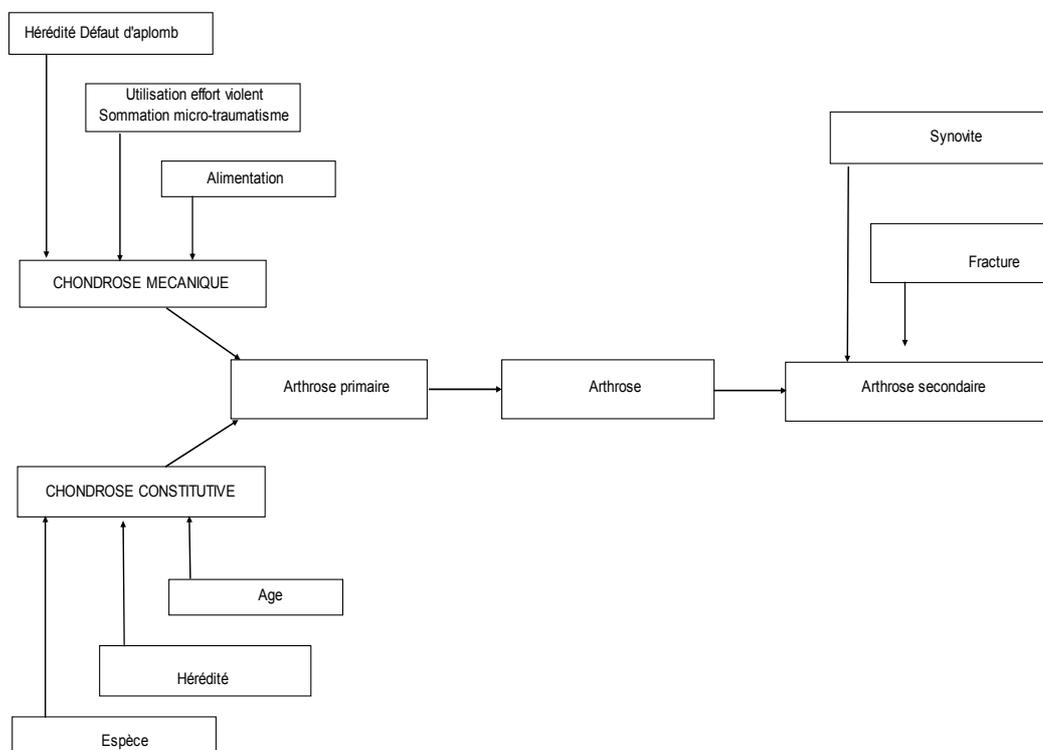
## 2. Etiologie

Classiquement, les arthroses primaires sont distinguées des arthroses secondaires qui font suite à une affection articulaire autre. Au sein des arthroses primaires certains auteurs distinguent les chondroses mécaniques, lorsque les contraintes mécaniques sont anormales sur un cartilage primitivement normal, et les chondroses structurales ou constitutives lorsque le cartilage est primitivement anormal [MOISSONNIER P. (2004)]. La Figure 5 ci-dessous illustre ces différentes étiologies possibles.

Figure 5

### ETIOLOGIES POSSIBLES LORS D'ARTHROSE

D'après MOISSONNIER (2004), RIGGS C. M. (2006)



### 3. Physiopathologie

L'arthrose est un phénomène complexe qui comprend deux phases : une atteinte dégénérative du cartilage c'est-à-dire une chondrose [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004), PELLETIER *et al.* (1997)] et une réaction inflammatoire de la membrane synoviale, une synovite. La cause primaire de destruction du cartilage peut être traumatique : un choc ou une mise en charge trop importante de l'articulation peuvent causer une rupture de la trame de collagène du cartilage. La réparation de celui-ci est ensuite inadéquate comme cela va être expliqué par la suite. Ne sera cependant évoqué ici que le principe général de développement de l'arthrose dégénérative [RIGGS C. M. (2006)]. Dans ce cas, la destruction du cartilage a comme cause essentielle la destruction enzymatique de la matrice cartilagineuse primitivement ou secondairement à la mort des chondrocytes [MOISSONNIER P. (2004)].

Cette destruction est contrôlée par plusieurs médiateurs. Le principal médiateur impliqué dans les processus de dégradation est une cytokine, l'interleukine-1. C'est une glycoprotéine sécrétée par les macrophages [RANG H.P. et DALE M.M. (1987), PELLETIER *et al.* (1997), CARON JP. *et al.* (1996 b)]. L'interleukine-1, *in vitro* sur le chondrocyte normal, provoque l'activation d'agents de la dégradation du cartilage, notamment la prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), PLATT D. et BAYLISS M.T. (1995), PLATT D. *et al.* (1998), PELLETIER *et al.* (1997)] et les métalloprotéases [PLATT D. et BAYLISS M.T. (1995), PLATT D. *et al.* (1998), RIGGS C. M. (2006)]. Il a été montré par GIBSON K.T. *et al.* [GIBSON K.T., *et al.* (1996)] que la PGE<sub>2</sub> est détectée en plus grande quantité dans le liquide synovial d'articulations carpiennes atteintes de maladie articulaire dégénérative que dans le liquide synovial d'articulations carpiennes normales. Le facteur  $\alpha$  de nécrose tissulaire (TNF  $\alpha$ ) semble avoir le même effet que l'IL1.

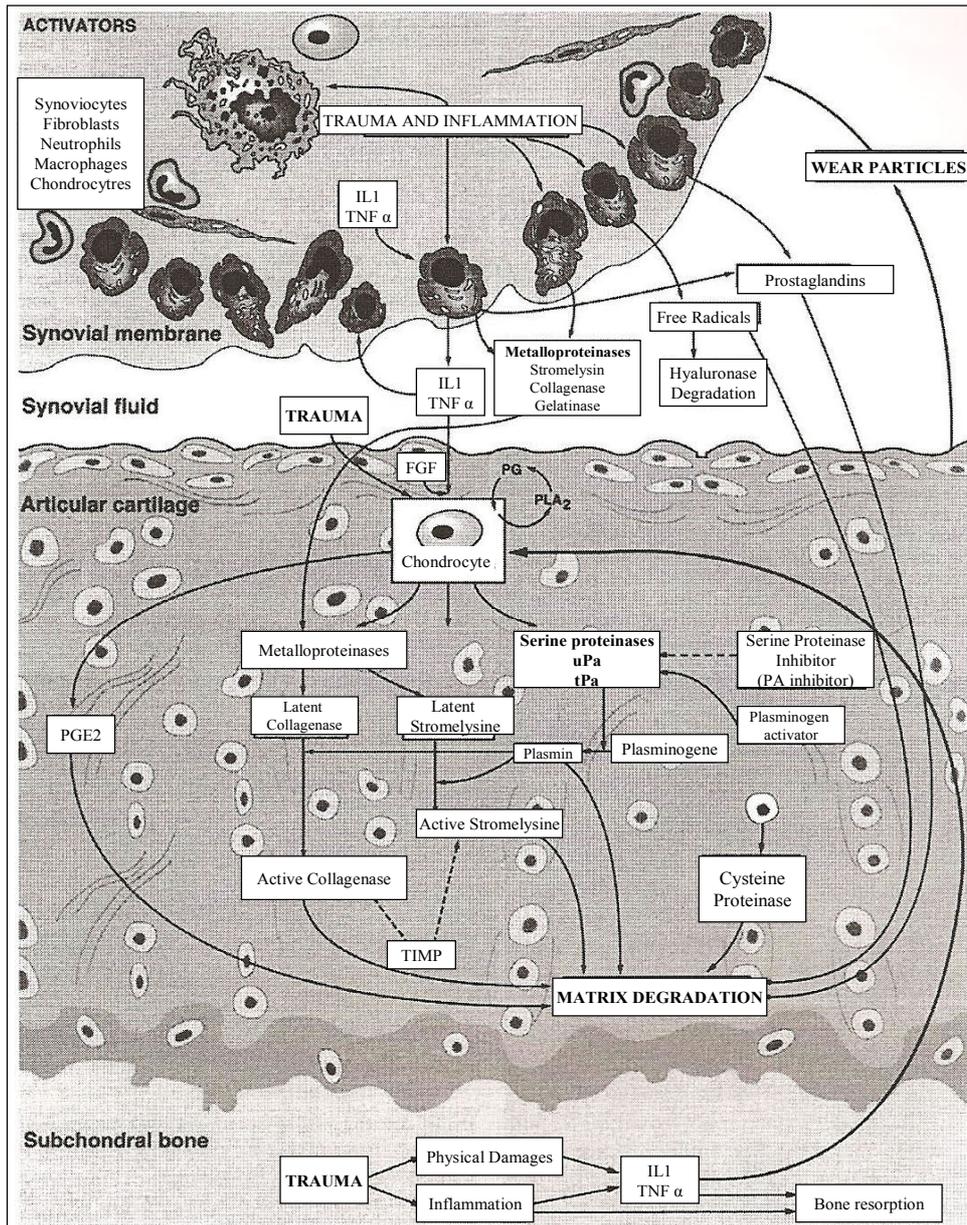
L'IL1 aurait aussi la propriété d'inhiber la synthèse de collagène de type II, et d'augmenter celle du collagène de type I [CARON JP. *et al.* (1996 b)]. D'autre part, il semble que dans le cas d'une articulation souffrant d'arthropathie, le nombre de récepteurs membranaires à l'IL1 augmente tandis que la quantité d'inhibiteur endogène de l'IL1, l'IL-1Ra, diminue [PELLETIER *et al.* (1997)]. Les actions de l'IL1 sont donc renforcées tant dans l'inhibition des activités de synthèse que dans la stimulation des activités lytiques. [CARON JP. *et al.* (1996 b)]

La *Figure 6* dresse un bilan des activités enzymatiques qui ont lieu au sein de l'articulation malade.

*Figure 6*

**FACTEURS IMPLIQUES DANS LA DEGRADATION ENZYMATIQUE DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE**

D'après GOODRICH LR. et NIXON AJ. (2006), depuis McILWRAITH et al.(1996)



**Remarque :** la *Figure 6* présente les facteurs impliqués dans la dégradation du cartilage : IL1=interleukine 1, TNF- $\alpha$ =Tumor necrosis Factor  $\alpha$ , FGF=fibroblast growth factor, PG=prostaglandin, PLA<sub>2</sub>=phospholipase A<sub>2</sub>, uPA=urokinase plasminogène activator, tPA=tissue palminogen activator, PA=plasminogen activator, PGE<sub>2</sub>=prostaglandin E<sub>2</sub>, TIMP=tissue inhibitor of metalloproteinase.

Pour une grande part, les chondrocytes sont responsables de la dégradation matricielle. Ils libèrent les enzymes protéolytiques : les métalloprotéases (MMP) de la matrice [McILWRAITH C.W. *et al.* (1996), CARON JP. *et al.* (1996 c)]. Les plus fréquentes sont les stromélysines (MMP-3 et MMP-10) [CARON JP. *et al.* (1996 a), CARON JP. *et al.* (1996 c)], les collagénases (MMP-1, MMP-8 et MMP-13) [CARON JP. *et al.* (1996 a), CARON JP. *et al.* (1996 b), CARON JP. *et al.* (1996 c)] et les gélatinases (MMP-2 et MMP-9) [CARON JP. *et al.* (1996 a), MEIJER H. *et al.* (2003), CARON JP. *et al.* (1996 c)]. Elles sont en effet capables de digérer la plupart des composants de la matrice cartilagineuse [CARON JP. *et al.* (1996 a)]. Ces enzymes sont présentes en grande quantité dans le cartilage arthrosique [CARON JP. *et al.* (1996 a)]. Les métalloprotéases sont inhibées par deux inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases (TIMP-1 et TIMP-2) ; ce sont les inhibiteurs les plus importants présents dans le cartilage articulaire.

Il existe d'autres médiateurs de cette dégradation. L'histamine, la sérotonine, les radicaux libres oxygénés peuvent y jouer un rôle [CARON JP. *et al.* (1996 b)].

Ces dégradations enzymatiques ont pour conséquences la formation d'un collagène anormal (type II normal, types IX et X anormaux), la diminution de la quantité de GAG, une augmentation de la quantité en eau, mais parallèlement une disparation du gel. Le cartilage perd ainsi ses facultés d'amortissements des contraintes mécaniques : des fissures, décollements ou fragmentations peuvent apparaître [McILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. D'autre part, ces modifications sont des facteurs pro-inflammatoires pour la membrane synoviale entraînant une synovite : elle est elle-même responsable d'un milieu non viable pour les chondrocytes ce qui crée un cercle vicieux [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004)], représentés dans la *Figure 7*.

Une augmentation du flux sanguin, de la perméabilité de l'endothélium et l'intima de la membrane synoviale sont les conséquences directes de l'inflammation. De plus, la réduction de mobilité due à la douleur entraîne une entrée de fluide vers la cavité articulaire, augmentant ainsi la pression intra-articulaire [RIGGS C. M. (2006)]. Lorsque cette pression est trop importante, elle réduit l'irrigation des structures articulaires par compression des vaisseaux et diminue le contact entre la membrane synoviale et le cartilage lésé, diminuant ainsi ses possibilités de nutrition de ce cartilage, donc sa réparation.

Figure 7

LIENS DE CAUSE A EFFET DANS LE PROCESUS PATHOLOGIQUE DE L'ARTHROSE

D'après GOODRICH LR. et NIXON AJ. (2006)

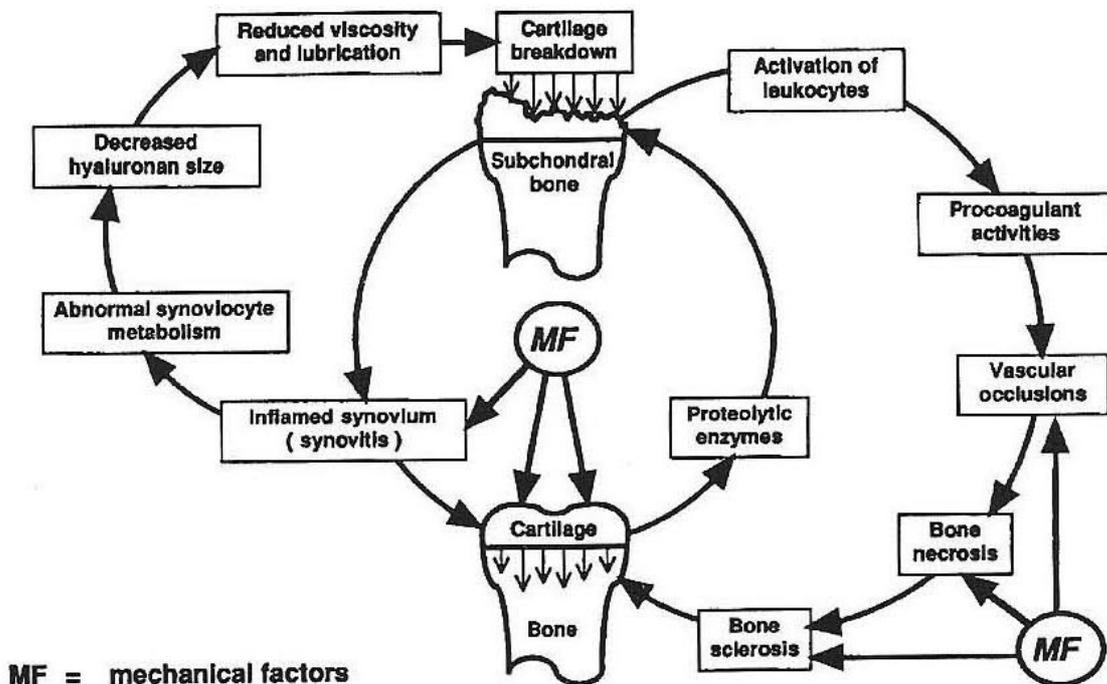


Diagramme présentant les changements pathologiques susceptibles de se produire dans les différents tissus d'une structure articulaire, ainsi que les conséquences que cela peut entraîner sur les autres mécanismes. Chacun de ces éléments peut être à l'origine d'une perte de fonction de l'articulation ; une ostéoarthrite peut entraîner l'apparition de plusieurs de ces éléments.

L'objectif de la recherche actuelle sur l'IRAP, traitement à base d'inhibiteurs du récepteur à l'IL-1, est donc de déterminer si le produit peut intervenir favorablement ou non dans ces processus de dégradation de la matrice cartilagineuse.

#### 4. Symptomatologie

Les troubles fonctionnels se manifestent la plupart du temps par une boiterie. La douleur est généralement plus prononcée à froid qu'à chaud et rétrocede après un exercice modéré. Le plus souvent, surtout en début d'évolution, cette douleur n'est pas permanente et survient par crises [MOISSONNIER P. (2004)].

Les signes locaux observables sont une distension des récessus synoviaux à l'origine de molettes au niveau du boulet ou de vessigon au niveau du jarret, ainsi qu'une capsulite associée, visible grâce à l'échographie notamment [RIGGS C. M. (2006)]. Les articulations très mobiles sont préférentiellement touchées : articulations interphalangiennes, métacarpo-phalangienne, métatarso-phalangienne et carpe.

## **II. ACTUALITES SUR LES TRAITEMENTS ARTICULAIRES**

Les traitements des atteintes articulaires peuvent se révéler d'ordre médical ou chirurgical et dans chacun des deux cas, être réalisé de manière différente.

### **A. TRAITEMENT MEDICAL**

Le choix du traitement médical est fonction de plusieurs paramètres que sont : l'articulation touchée, le stade de l'arthropathie, le niveau d'utilisation du cheval au moment du traitement et les objectifs pour celui-ci, son âge, la possibilité ou non d'utiliser des anti-inflammatoires en compétition, le coût du traitement ; et pendant l'exécution du traitement, les résultats obtenus avec celui-ci. [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)]

Une des difficultés dans le traitement des affections articulaires est que les signes cliniques apparaissent généralement après d'importantes modifications structurales. Le diagnostic est donc souvent tardif ce qui réduit les chances de réussite du traitement. Enfin, malgré les progrès techniques, l'ostéo-arthrose installée est souvent impossible à traiter.

Le traitement médical a deux principaux objectifs : arrêter les symptômes et stopper l'évolution de la dégradation. L'efficacité de la plupart des médicaments est montrée par des essais cliniques plus que par des études scientifiques strictes [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

Des thérapies systémiques peuvent être prescrites lorsqu'une ou plusieurs articulations sont atteintes. Dans ce cas, les doses à administrer dépendent de la durée, des causes et du site de la ou les lésions et sont souvent utilisées en complément d'un traitement intra-articulaire ou d'un traitement de soutien (bandes de repos, froid ...) [FRISBIE D. (2005)]. Les prescriptions et indications qui seront évoquées ci-dessous concernant les différentes molécules sont issues d'une étude réalisée en Angleterre auprès d'un grand nombre de praticien [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

## 1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS

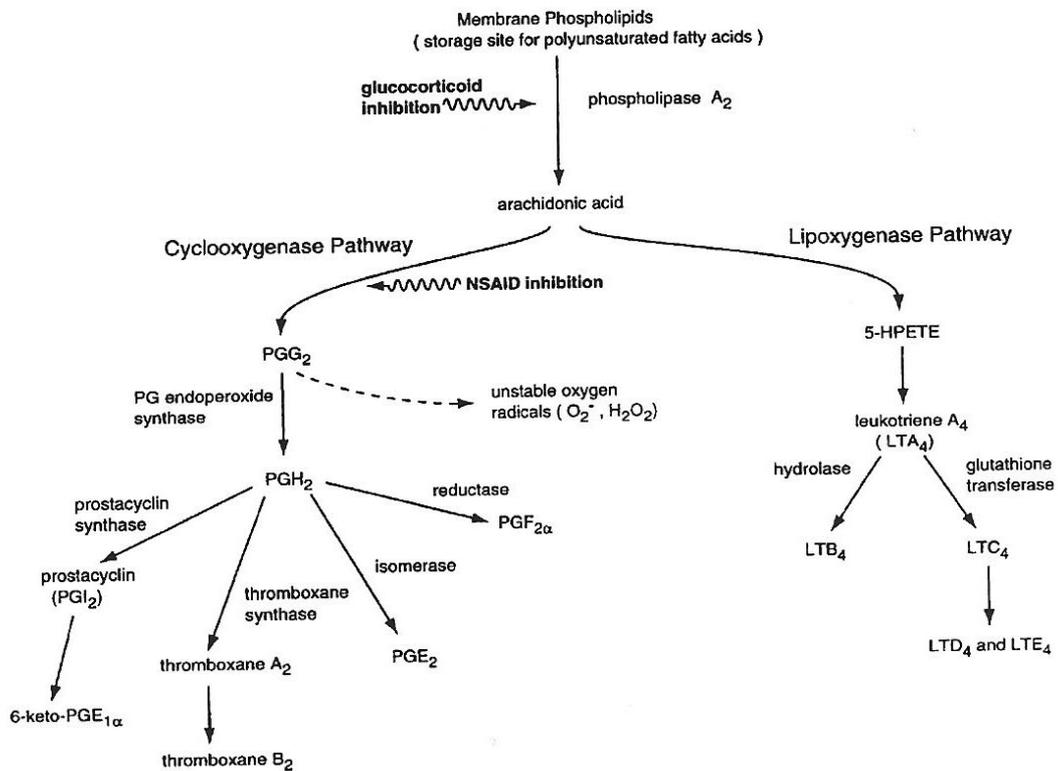
Les AINS sont des agents qui inhibent une ou plusieurs réactions impliquées dans la production de prostaglandines et de thromboxane à partir de l'acide arachidonique comme l'illustre la *Figure 8* [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

Il existe deux formes d'enzymes COX : COX1 qui est constitutive et exprimée dans de nombreux tissus, et COX2 dont la présence dépend de cytokines inflammatoires. L'activité des AINS serait liée à leur capacité à bloquer les récepteurs COX2 tandis que leur toxicité (rénale et gastro-intestinale) serait plutôt liée à l'inhibition de COX1. C'est pourquoi durant ces dernières décennies, on a cherché à obtenir des molécules bloquant spécifiquement COX2 [FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)]. Cependant d'après FORTIER L., une étude récente menée par J. COUZIN [COUZIN J. (2008)] a montré qu'une thérapie de 18 mois avec un médicament spécifique de COX2 pouvait avoir des effets cardiovasculaires néfastes, remettant ainsi en question l'utilisation de molécules spécifiques de COX2 ou COX1.

*Figure 8*

### CASCADE INFLAMMATOIRE : VOIES DE LA CYCLOOXYGENASE (COX) OU DE LA LIPOOXYGENASE

D'après GOODRICH L.R. (2006)



Les prostaglandines E2 (PGE2) ont une fonction régulatrice dans l'inflammation de l'articulation. Mais les études émettent des résultats contradictoires [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)] : ROBINSON *et al.* (1975) auraient montré que les PGE2 seraient à l'origine de l'érosion du cartilage et de l'os adjacent, tandis que STEINBERG *et al.* (1993) et MEHINDATE *et al.* (1996) s'accordent sur le fait que les PGE2 peuvent moduler la production de métalloprotéases et donc diminuer de manière importante la dégradation de la matrice cartilagineuse. Ces derniers résultats suggèrent que l'inhibition des PG pourrait avoir à long terme des effets négatifs sur le métabolisme du cartilage [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

La phénylbutazone (PBZ) est l'AINS le plus fréquemment utilisé : coût avantageux, efficacité, effet anti-inflammatoire important par rapport aux autres produits, différentes voies d'administration possible et peu d'effets indésirables en font un produit très intéressant. [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Elle est métabolisée dans le foie, éliminée dans l'urine et possède un taux de liaison aux protéines plasmatiques de 99%. Elle peut être administrée par voie IV, avec tout de même des risques d'inflammation périvasculaire, mais la voie d'administration la plus courante reste la voie orale. Cependant une demi-vie longue après administration orale peut rendre son utilisation compromise chez les chevaux en compétition [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. On préférera dans ce cas-là utiliser plutôt la flunixin méglumine dont la demi-vie est bien plus courte : 1,6 à 2,5 heures [CHAY *et al.*, (1982), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Les autres AINS pouvant être utilisés en traitement systémique chez le cheval sont reportés avec leurs posologies dans le Tableau 2 [FORTIER L. (2005)] :

Tableau 2

*DOSAGES DES DIFFERENTS AINS POUR LE TRAITEMENT SYSTEMIQUE DES AFFECTIONS ARTICULAIRES CHEZ LE CHEVAL*

*D'après FORTIER L.A. (2005) et GOODRICH LR. et NIXON AJ. (2006)*

AINS	DOSES	DUREE DE L'ANALGESIE OBTENUE
Aspirine	25 mg/kg PO toutes les 12h	
Carprofène	0,7 mg/kg IV ou PO toutes les 24h	11,7 heures
Flunixin méglumine	0,25 à 1,1 mg/kg IV ou IM toutes les 8 à 24h	12,8 heures
Kétoprofène	2,2 mg/kg IV toutes les 24h	
Naproxène	22 mg/kg PO, parfois IV, toutes les 24h ou 10 mg/kg toutes les 12h	
PBZ	2,2 à 4,4 mg/kg IV ou PO toutes les 12à24h	8,4 heures

Tous les AINS utilisés chez le cheval sont non COX-spécifiques. Ils peuvent être responsables d'ulcères gastro-intestinaux ou d'une réduction du flux sanguin rénal ce qui implique que leur utilisation soit limitée en quantité et dans le temps à un strict minimum. Des précautions encore plus importantes doivent être prises chez les juments gestantes, les chevaux hypovolémiques, et les patients gériatriques ainsi que pour les chevaux chez lesquels ont déjà été décelées des maladies rénales ou gastro-intestinales [FORTIER L. (2005)]. Cependant, LEES et HIGGINS (1985) auraient montré que les effets secondaires néfastes étaient rares chez le cheval, lorsque les AINS sont utilisés aux doses recommandées [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

## **2. Corticoïdes**

Les glucocorticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires. Ils ont la propriété de se lier à des récepteurs cellulaires formant ainsi un complexe ayant la capacité de moduler l'expression du génome. Ils inhibent la production de prostaglandines en inhibant la phospholipase A2 au début de la cascade inflammatoire [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)], ainsi que de nombreux processus inflammatoires tels que la dilatation capillaire, l'accumulation de cellules inflammatoires... [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)]. Les corticostéroïdes inhibent donc les phénomènes précoces de la maladie articulaire, comme l'œdème, le dépôt de fibrine, la dilation capillaire, la migration et l'activité phagocytaire des leucocytes dans la région inflammée [AUER J., FACKELMAN G. (1981)].

Cependant leur utilisation est controversée compte tenu des effets négatifs qu'ils peuvent avoir sur le cartilage. [CARON J.P. (2005), CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004)]. GOODRICH L. et NIXON A. (2006) reportent une diminution de la taille des chondrocytes, une disparition des GAG et une diminution de leur synthèse, une inhibition de la synthèse de protéoglycanes ou encore la nécrose de chondrocytes. Mais lorsque des doses plus raisonnables sont utilisées pour des affections moins avancées des effets positifs ont pu être démontrés : stimulation de la production de GAG et de l'activité des chondrocytes, inhibition de la synthèse de métalloprotéases et du catabolisme des protéoglycanes. Des études cliniques sont actuellement en cours pour essayer de démontrer l'effet réel des corticostéroïdes sur le milieu articulaire [CARON J.P. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006), CARON J.P., GENOVESE

R.L (2008)]. Cependant certains auteurs pensent que les effets néfastes des corticoïdes sont souvent surestimés par rapport à la réalité [CARON J.P. (2005)].

Ils sont utilisés régulièrement à fréquemment en intra-articulaire pour traiter des ostéo-arthroses récurrentes ayant bien répondu à une première injection intra-articulaire ou pour des cas ne répondant pas à d'autres thérapies. En revanche, des signes aigus d'ostéo-arthrite ne seront pas traités par des corticoïdes [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

En pratique, ils sont souvent utilisés à des doses inférieures à celle habituellement recommandées, et ce, notamment à cause de l'appréhension d'effets délétères sur l'articulation [CARON J.P. (2005)].

Rarement utilisés seuls, ils peuvent être combinés à un anesthésique pour améliorer les anesthésies tronculaires ou associés à du hyaluronate de sodium en injection IA [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)]. Des règles d'asepsie strictes doivent être respectées lors des injections IA car des infections, si elles surviennent, peuvent-être dévastatrices [CARON J.P. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

La molécule la plus utilisée est la méthylprednisolone qui possède une activité meilleure et plus longue dans le temps que les autres molécules de ce groupe. Les doses administrées sont variables suivant les vétérinaires et la taille de la cavité articulaire : des faibles doses (5mg par articulation) aux fortes doses (12 à 18 mg par articulation) qui sont plus souvent utilisées chez les chevaux de courses que chez les chevaux de sport. Cependant, d'après l'étude de GOODRICH L. et NIXON A. (2006), les résultats obtenus seraient identiques quelle que soit la dose [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)]. Ils proposent des posologies pour les différentes molécules disponibles sur le marché mondial (voir *Tableau 3* ci-dessous).

*Tableau 3*

**DOSAGES DES DIFFERENTS AIS POUR LE TRAITEMENT INTRA-ARTICULAIRES  
DES AFFECTIONS ARTICULAIRES CHEZ LE CHEVAL**

*D'après GOODRICH L.R. et NIXON A.J. (2006), CARON JP (2005), CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)*

<b>AIS</b>	<b>CONCENTRATION (en mg/mL)</b>	<b>DOSES (en mg)</b>	<b>DUREE D'ACTION</b>
Betamethasone acetate	6	3 à 18	Moyenne à longue
Methyl prednisolone acetate	40	40 à 100	Longue
Flumethasone	0,5	1,25 à 2,5	Longue
Triamcinolone acetonide	6	6 à 18	Moyenne
Isoflupredone	2	4 à 20	Courte à moyenne

### 3. Hyaluronate de sodium

Le hyaluronate de sodium est un glycosaminoglycane (GAG) formé par l'association de l'acide D-glucuronique et du N-acétyl-D-glycosamine. C'est un composant important du cartilage articulaire, au sein duquel il forme des agrégats de protéoglycane, et de la synovie dont il maintient l'homéostasie et la viscoélasticité [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Son mode d'action n'est pas complètement élucidé. Certains de ses effets sont comparables à ceux des AINS et des corticoïdes et de nombreuses études réalisées sur des chevaux rapportent des effets positifs mais ces études manquent souvent de rigueur dans leur réalisation [CARON J.P. (2005)].

Ses pouvoirs analgésiques et anti-inflammatoires sont modestes. Le hyaluronate de sodium peut favoriser la synthèse par les chondrocytes de formes endogènes de hyaluronate hautement polymérisées [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Il régule la production de PG par les cellules de l'articulation et protège l'articulation contre les effets des radicaux oxygènes et des enzymes destructrices. In vitro, il évite la perte de substance cartilagineuse induite par l'IL1. Il possède par ailleurs des effets indirects sur le métabolisme du cartilage et de la synovie [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004)] : en normalisant la quantité de hyaluronate dans le milieu intracellulaire, et en redonnant au liquide synovial ses propriétés physiques (visco-élasticité, lubrification...).

Sa production peut être augmentée par des médiateurs de l'inflammation tels que les PG, le TNF et des facteurs protéiques. Des études réalisées chez le cheval ont montré que l'effet était plus favorable lorsque le poids la molécule est supérieur à  $1 \cdot 10^6$  d. D'autres ont montré que l'efficacité de la molécule tenait plutôt dans la pureté de la préparation [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Depuis peu, une forme intra-veineuse (IV) est disponible. Les mécanismes d'actions sont incertains mais des effets cliniques positifs ont été observés chez le cheval sur des lésions induites : KAWCAK *et al.* (1997), ont notamment montré que les chevaux traités présentaient une quantité de protéines totales et de PGE2 moins importantes, des scores histologiques meilleurs concernant la membrane synoviale, et une diminution de la douleur associée [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Ils suggèrent que le produit n'a pas besoin de franchir la barrière de la membrane synoviale

pour exercer son action [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)]. De même, des études plus récentes ont montré l'existence de récepteurs ayant une forte affinité pour le hyaluronate sur de nombreux types cellulaires (y compris au niveau de la capsule articulaire et la membrane synoviale) ce qui confirme une possible action sans franchissement de la membrane synoviale, mais uniquement grâce à une action sur des récepteurs externes à l'articulation [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005)].

Chez le cheval, ce traitement paraît le plus indiqué pour le traitement de la synovite mais insuffisant pour des affections plus avancées. D'autre part, des résultats satisfaisants nécessitent des injections plus fréquentes que celles recommandées, particulièrement lorsque les lésions sont installées [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

Le hyaluronate de sodium est administré en IA le plus souvent [CARON J.P. (2005), FORTIER L. (2005)]. Il est rarement utilisé seul ou en première intention. C'est le premier concurrent des corticoïdes mais ces deux produits peuvent être utilisés simultanément notamment chez les chevaux de sport. Certains vétérinaires préfèrent l'utiliser pour des articulations très mobiles telles que l'articulation médio-carpienne, alors que d'autres n'ont pas de préférence [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

L'efficacité du produit est variable selon les préparations (haut ou bas poids moléculaire). L'administration intra-synoviale de hyaluronate paraît être le meilleur compromis thérapeutique lorsqu'on souhaite traiter uniquement une articulation. Cependant, lorsqu'on désire traiter plusieurs articulations, la voie IV ainsi que la voie orale présentent de l'intérêt [FORTIER L. (2005)]. Toutefois, il n'existe à l'heure actuelle que peu de données concernant la pharmacocinétique et les effets biologiques créés par la voie IV ; de même, l'absorption du produit par voie orale, et son efficacité ne sont pas démontrées [FORTIER L. (2005)].

#### **4. Glycosaminoglycanes polysulfatés : PSGAGs**

Il s'agit d'une préparation semi-synthétique à partir de trachée de bovin qui comprend principalement du chondroïtine sulfate [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Les PSGAGs possèdent des propriétés chondroprotectrices et anti-inflammatoires qui permettent de réduire la sévérité des signes cliniques, mais la nature exacte des mécanismes

n'est pas vraiment connue [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Leurs propriétés anti-inflammatoires consistent en l'inhibition de la synthèse de PGE2 et de la libération de cytokines [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Ils stimulent par ailleurs la production de hyaluronate par les synoviocytes et la synthèse de protéoglycane et collagène par les chondrocytes ce qui a des effets favorables sur le métabolisme articulaire [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. D'autre part, on leur attribue des propriétés anti-cataboliques : ils inhibent l'activité de nombreuses enzymes cataboliques connues pour être présentes dans les tissus articulaires (élastase, cathepsine, sérine protéase ...) ainsi que l'activité des médiateurs qui ont pour rôle de libérer ces enzymes [CARON J.P. (2005), CARON J.P., GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

En revanche, les PSGAGs possèdent des effets limités sur la réparation cartilagineuse précoce : chez les animaux traités avec ce produit, la production de tissus de réparation peut être inférieure à celle qui a lieu chez des animaux non traités [CARON J.P., GENOVESE R.L (2008)].

Leur administration peut s'effectuer en intra-musculaire ou en intra-articulaire ; les risques d'infection par cette dernière voie d'administration restent faibles mais peuvent être particulièrement délétère [CARON J.P. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

En pratique, ils sont souvent utilisés en tant que traitement préventif associés à un aminoglycoside. La fréquence des administrations lorsqu'il est utilisé pour traiter une affection est basée sur la réponse thérapeutique et sur sa durée. Si la réponse thérapeutique existe, le traitement est en général de courte durée. La dose généralement administrée est de 500mg tous les quatre jours pendant 28 jours [CARON J.P. (2005), CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

Un seul médicament est disponible pour administration IA aux Etats-Unis et en France ; il s'agit de l'ADEQUAN. Il existe de nombreux produits « PSGAGs-like » mais leur efficacité n'est pas démontrée et les études concernant l' ADEQUAN ne peuvent leur être appliquées [FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Leur utilisation est occasionnelle pour les chevaux de course, plus fréquente pour les chevaux de sport. Ils sont administrés par voie IA pour traiter des formes chroniques de troubles articulaires ou des formes chroniques à subaigües ne répondant pas à d'autres traitements [CARON J.P. et

GENOVESE R.L (2008)]. Leur utilisation par voie IM est possible pour traiter les formes aiguës ou chroniques : une posologie de 500 mg tous les 3 à 5 jours à raison de 5 injections minimum est la posologie recommandée [FORTIER L. (2005)]. Ils peuvent aussi être utilisés à titre préventif.

De manière générale, ils sont utilisés parallèlement à d'autres traitements et leur efficacité est très variable selon les vétérinaires interrogés : pour certains c'est un élément inutile du traitement alors que pour d'autres, ce serait un des points essentiels.

## **5. Polysulfate pentose**

Composé issu de la sulfatation d'hémicellulose de bois de hêtre, c'est son caractère hautement sulfaté qui contribue à sa bio-activité [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Il possède de la même manière que les PSGAG un effet chondro-protecteur par la stimulation de l'activité anabolique des chondrocytes et synoviocytes et l'inhibition des enzymes cataboliques [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

Il ne dispose pas d'une AMM dans tous les pays : il est autorisé en Australie par exemple mais interdit en Amérique du Nord. Les doses recommandées sont de 2 à 3 mg/kg IM tous les 7 jours pendant 28 jours et le traitement peut être répété tous les 3 mois si besoin [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

## **6. Glucosamine et chondroïtine sulfate**

Ce sont tous deux des composés extraits de produits animaux et qui possèdent un effet anti-inflammatoire modeste [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), MOISSONNIER P. (2004)]. Cependant ce sont des molécules relativement inertes ce qui justifie leur utilisation [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005)].

Le glucosamine sulfate est un précurseur des unités disaccharides des protéoglycanes du cartilage [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Il est bien résorbé par voie orale et possède des effets anti-inflammatoires. Il stimule la synthèse de protéoglycanes par les chondrocytes, assure une protection contre l'érosion du cartilage et inhibe la synthèse et l'activité des métalloprotéases (MMP) sur le cartilage équin in vitro [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]

Le chondroïtine sulfate est le principal GAG des protéoglycanes agrégés [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Il est moins sulfaté que les PSGAGs mais leur ressemble cependant du point de vue de la structure et de l'action. Il possède des effets anti-inflammatoires et chondroprotecteurs puisqu'il stimule la synthèse de protéoglycanes et inhibe l'activité de certaines enzymes participant au catabolisme de la matrice cartilagineuse [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. D'autre part, il aurait un effet protecteur pour les protéoglycanes du cartilage dans les modèles expérimentaux [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)]. Cependant son efficacité est controversée après résorption parentérale : effet faible chez les monogastriques et indéterminé chez les équidés [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)]. DU J. *et al.* (2004) auraient pourtant démontré dans leur étude que le COSEQUIN serait bien absorbé chez le cheval [FORTIER L. (2005)].

Ils sont utilisés soit seuls soit combinés, de nombreuses études suggérant qu'ils sont plus efficaces combinés [FORTIER L. (2005), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)] soulignant une synergie d'action. Le plus souvent, ces deux produits sont utilisés à titre préventif à la demande d'un propriétaire ou d'un entraîneur. Ils sont considérés comme moins efficaces que les autres traitements [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

## **7. Conclusion sur les traitements médicaux**

Au bilan les traitements médicaux préférentiellement utilisés pour traiter les arthropathies aiguës et chroniques du cheval de sport sont la phénylbutazone puis l'association hyaluronate de Na/corticoïdes [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Cependant, il n'y a pas de réel consensus quant au traitement idéal de l'ostéoarthrite. Certains points se révèlent cependant essentiels : les injections en intra-articulaire doivent être réalisées stérilement pour éviter tout risque d'infection et notamment par des bactéries résistantes telles que *Staphylococcus Aureus*. Ceci comprend une préparation chirurgicale de la zone à traiter, un matériel stérile et des médicaments par unidose. Les doses de corticoïdes sont à modérer puisqu'ils ont des effets inhibiteurs sur le métabolisme de la matrice du cartilage et peuvent ainsi altérer les propriétés mécaniques de celui-ci. Enfin, le poids du patient est aussi un paramètre à prendre en compte : s'il est excessif, il peut en effet inhiber

l'action de synthèse que les corticoïdes peuvent exercer sur la matrice cartilagineuse [CARON J.P. (2005), CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

D'autre part, le temps de repos nécessaire après traitement est aussi très variable selon les vétérinaires : certains autorisent une reprise du travail immédiate alors que d'autres conseillent un arrêt de 30 jours et une reprise progressive de l'exercice. Il paraît en tout cas essentiel de prendre en compte la sévérité de l'ostéoarthrite pour choisir telle ou telle option. Les spécialistes conseillent en général 2 à 3 jours de boxe avec bandes de repos et reprise progressive de l'entraînement [CARON J.P. (2005), CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

On peut parfois observer 4 à 24h après le traitement articulaire un gonflement de l'articulation qui peut parfois nécessiter un lavage articulaire ou un prélèvement pour culture et exclusion d'une complication septique éventuelle.

## **B. TRAITEMENT CHIRURGICAL**

Dans certains cas, un abord chirurgical peut s'avérer utile pour avoir une meilleure visualisation des lésions ou pour immobiliser définitivement la région lorsque les lésions sont trop avancées.

### **1. Arthroscopie**

C'est la méthode d'imagerie de choix pour évaluer les lésions cartilagineuses à l'heure actuelle. Dans le futur, elle sera sûrement supplantée par l'IRM [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

Dans le cadre des arthropathies dégénératives induites par un fragment ostéochondral, (d'origine traumatique ou présent depuis la naissance), elle permet d'éliminer ce fragment à l'origine de l'inflammation de l'articulation, donc de prévenir l'évolution de l'ostéo-arthrose [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

Il est préférable que le cheval n'ait pas reçu au préalable d'injections IA de corticoïdes. Le pronostic est favorable lorsque le cheval présente un fragment articulaire mais qu'il n'y a pas eu de remaniements secondaires de l'articulation. De ce fait, si des modifications radiographiques sont observables, cela réduit les chances de pronostic favorable [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

Après une chirurgie par arthroscopie, il faut créer au maximum un environnement permettant de réduire l'inflammation articulaire : stabilité de l'articulation et réduction des mouvements afin d'éviter tout trauma articulaire et ainsi réduire les risques de rupture des tissus fragiles nouvellement formés, et administration d'AINS pendant 3 à 5 jours. L'injection de hyaluronate de Na ou de PSGAG en IA dans ce cadre paraît avoir des effets plutôt délétères que positifs sur l'articulation [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

## **2. Arthrodèse**

Chez certains chevaux, l'ostéo-arthrose est sévère et les traitements médicaux ou chirurgicaux conventionnels ne sont pas adaptés. L'euthanasie est le plus souvent recommandée si le cheval perd toute valeur économique [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

L'arthrodèse peut en revanche être utilisée sur des articulations peu mobiles ce qui permet de conserver une activité sportive : articulation interphalangienne proximale et articulation tarsale distale. Cette arthrodèse peut être créée par fixation interne, coaptation externe ou en utilisant des agents chimiques. L'arthrodèse d'articulation plus mobiles peut aussi être réalisée mais uniquement dans le but de maintenir le cheval en vie (articulation scapulo-humérale, antébrachio-carpienne, métacarpo-phalangienne et interphalangienne distale...) [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

### III. NOUVEAUX TRAITEMENTS EN DEVELOPPEMENT

#### A. VOIES DE RECHERCHE

A l'heure actuelle les recherches orientent vers de nouveaux traitements : traitements systémiques [FORTIER L. (2005)], greffes, médiation immune, thérapie génique ... [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

##### 1. Traitements systémiques

###### *a) Pentose polysulfate de sodium (NaPPS) et de calcium (CaPPS)*

Le Pentose polysulfate de sodium ou de calcium sont des produits semi-synthétiques qui favorisent la synthèse de protéoglycanes de grande taille, inhibent les enzymes responsables de la dégradation des protéoglycanes et du collagène et augmentent la synthèse de molécules inhibant les métalloprotéases. Sur les modèles animaux d'ostéo-arthrose, GLOSH P. (1999) [FORTIER L. (2005)] a montré que le CaPPS préservait l'intégrité du cartilage, augmentait le flux sanguin dans l'os sous chondral, et restaurait la visco-élasticité du liquide synovial. Ce produit est disponible sous forme de préparations orales et IM [FORTIER L. (2005)].

###### *b) Biphosphonates*

Les biphosphonates inhibent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes ce qui peut leur voir attribuer un rôle dans le traitement des affections telles que l'arthrose où les remaniements osseux sont importants. DENOIX J.M. et al (2003) ont montré qu'une administration quotidienne de tiludronate biphosphonate ou TILDREN<sup>ND</sup> par voie IV améliorerait les lésions associées à une maladie naviculaire [FORTIER L. (2005)].

###### *c) Tétracyclines et tétracyclines synthétiques*

Les tétracyclines et tétracyclines synthétiques réduisent la douleur au niveau des articulations et arrêtent la progression de l'érosion du cartilage [FORTIER L. (2005)]. L'efficacité de molécules telles que la doxycycline et la minocycline administrées par voie orale dans le traitement de l'ostéo-arthrose peut être attribuée au moins en partie au fait que

les tétracyclines inhibent les métalloprotéases. L'utilisation de molécules synthétiques paraît plus avantageuse puisqu'elle permet une action plus ciblée et évite ainsi le développement de lignées bactériennes résistantes [FORTIER L. (2005)].

## **2. Thérapie génique**

Dans le cas des arthropathies, les gènes et leurs vecteurs peuvent être injectés en IA ou IV avec pour rôle d'augmenter les activités de synthèse ou diminuer les activités cataboliques au sein de l'articulation [FORTIER L. (2005)]. Ce type de thérapie se situe donc à la charnière entre les traitements systémiques et les traitements locaux.

Des études réalisées par FRISBIE D. *et al.* (2002) notamment, sont actuellement en cours pour déterminer l'efficacité chez le cheval du transfert d'un gène augmentant la synthèse de la matrice cartilagineuse ou diminuant les phénomènes cataboliques [FORTIER L. (2005)]. Parallèlement, d'autres recherches sont nécessaires pour améliorer les techniques de transfert génique.

## **3. Traitements locaux de l'articulation**

### *a) Stimulation de cellules souches*

La stimulation des cellules souches par micro-piqûres augmente la quantité de tissu néoformé mais celui-ci est moins différencié. L'exécution facile de l'acte et son faible coût en font néanmoins un des nouveaux traitements très prisés [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

### *b) Greffes*

Des greffes de périoste ou de périchondre ont été tentées mais les cellules qui survivent à la greffe sont incapables de maintenir un cartilage hyalin fonctionnel [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)]. Les résultats étant décevants dans les essais chez le cheval, cette voie de recherche est actuellement abandonnée [FRISBIE D. (2005)]. Les greffes ostéochondrales ont donné de bons résultats chez l'homme mais ceux-ci sont plus mitigés chez le cheval : réussite à court-terme mais échecs à long terme.

La transplantation de chondrocytes a été un domaine de recherche important au cours de la dernière décennie. Les résultats étaient assez prometteurs mais le coût et la durée du

traitement, les installations nécessaires à sa réalisation et le défi technique en font une technique inutilisable en clinique [FRISBIE D. (2005)].

### *c) Méthodes chirurgicales*

Chez l'homme, lorsqu'il existe des lésions focales du cartilage, deux méthodes chirurgicales sont utilisables : des micro-fractures de l'os sous-chondral et la transplantation de chondrocytes autologues [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

Les micro-fractures présentent l'avantage de produire une réparation intrinsèque des dommages du cartilage. De plus, cette technique est simple à réaliser et peu chère [FRISBIE D. (2005)]. En effet, la moelle osseuse contient de nombreuses cellules souches et facteurs de croissance qui sont impliqués dans la santé et la réparation du cartilage. Les chercheurs pensent qu'en créant une communication directe entre la lésion cartilagineuse et la moelle osseuse, le cartilage pourrait bénéficier de facteurs positifs pour sa réparation tels que : les facteurs de croissance comme l'IGF-1, le TGF- $\beta$  et les protéines osseuses morphogéniques 2 et 7 ... Pour cela, les micro-fractures de l'os sous-chondral, ne sont pas la seule méthode : un débridement du cartilage jusqu'à l'os sous-chondral, ou jusqu'à l'os spongieux (toutefois non conseillé car trop destructurant et interdisant ainsi une biomécanique normale de l'articulation), des forages dans la profondeur de l'os spongieux localisés aux zones lésées du cartilage existent aussi. Il est en général recommandé d'associer un débridement jusqu'à l'os sous-chondral et des micro-fractures de celui-ci pour obtenir une réparation optimale [FRISBIE D. (2005)].

Les micro-fractures osseuses entraîneraient aussi la formation de spicules osseuses qui favorisent l'attache des tissus de réparation [FRISBIE D. (2005)], augmenteraient la quantité de tissus de réparation, et favoriseraient la production d'un collagène II de meilleure qualité [FRISBIE *et al.* (1998) et (2003)]. Elles doivent être espacées de 2 à 3mm et pénétrer sur 2mm dans l'os.

### *d) Thérapie basée sur la médiation immunitaire*

Le but principal de ces thérapies est de trouver des molécules capables d'antagoniser les médiateurs de l'inflammation eux-mêmes ou d'en inhiber la synthèse comme nous le verrons dans la partie suivante.

## **B. NOUVEAUX TRAITEMENTS BASES SUR LA MEDIATION IMMUNE**

### **1. Amélioration du délai de détection des arthropathies**

#### *a) Biomarqueurs macromoléculaires : biomarqueurs protéiques*

Ces biomarqueurs sont les paramètres mesurés dans un liquide biologique ou un tissu qui sont corrélés à un changement de ce tissu. Actuellement des études au sujet des médiateurs de l'immunité sont menées dans le but de les utiliser pour marquer la présence ou non de la maladie articulaire, en particulier l'ostéo-arthrose. Dans son étude, FRISBIE (2005) considère que l'IL1 est un biomarqueur indirect dans le sens où l'IL1 joue un rôle primordial dans la dégradation d'éléments structuraux essentiels mais n'est pas elle-même un composant structural. Il a montré que lorsque les taux d'IL1 étaient élevés dans l'articulation, les risques de destruction d'éléments structuraux étaient très importants [FRISBIE D. (2005)].

#### *b) Biomarqueurs moléculaires*

De la même manière, on peut utiliser des biomarqueurs moléculaires. Il est par exemple possible de mesurer la quantité d'ARNm codant pour l'IL1 dans les tissus. Ces dosages sont plus rapides que le dosage de la protéine en elle-même. On a pu actuellement définir une séquence de gènes qui s'expriment en cas d'ostéoarthrite induite. Il reste à prouver que les gènes s'exprimant en cas d'ostéoarthrite réelle sont les mêmes ou non. Ceci constituerait alors une voie essentielle dans la détection précoce de l'ostéoarthrite avant l'apparition des signes cliniques [FRISBIE D. (2005)].

### **2. Principes des traitements basés sur la médiation immune**

#### *a) Généralités*

Dans le futur, le traitement médical paraît être mis en valeur pour le traitement des ostéoarthrites généralisées. Durant ces dix dernières années les recherches ont permis de mieux comprendre les processus pathologiques, et l'identification des principaux médiateurs intervenant dans la maladie, l'IL1 et le TNF notamment, ce qui laisse entrevoir de nouveaux horizons dans les traitements. La découverte d'antagonistes naturels à ces molécules ou

d'analogues synthétiques ayant un effet bloquant sur les récepteurs sont d'importance égale [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FRISBIE D. (2005), GOLDRING MB. (2001)]. D'autres recherches portent sur les acteurs directs du catabolisme intra-articulaire (métalloprotéases...) [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)].

Récemment, se développent aussi des traitements dont le rôle est d'augmenter au sein de l'articulation la quantité de molécules naturellement présentes et ayant un rôle anabolique. Il s'agit notamment des facteurs de croissance tels que le TGF $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1), l'IGF1 (insulin-like growth factor 1) ou le PDGF (platelet derived growth factor). Ils sont augmentés par incubation de cellules sanguines dans des tubes contenant du citrate de sodium. On récupère ensuite un sérum autologue enrichi dit « platelet rich plasma ». Ce sérum connaît un succès croissant en médecine humaine : il est utilisé en chirurgie plastique notamment, ou sur des avulsions de cartilage, ainsi que pour favoriser la cicatrisation cutanée. Il présente donc un intérêt non négligeable en médecine équine mais nécessite des études prouvant son efficacité [CARMONA J.U. *et al.* (2005)].

#### *b) Inhibition des médiateurs de l'inflammation*

Deux méthodes peuvent être utilisées pour inhiber l'IL1. La première vise à utiliser l'antagoniste naturel de la molécule : « l'interleukin-1 receptor antagonist » ou IL1Ra.

Cette protéine de 22 KDa est produite par de nombreux types cellulaires dont les monocytes, les synoviocytes, les chondrocytes... [CARON JP. *et al.* (1996 b)]. L'IL1Ra se lie aux récepteurs membranaires mais n'engendre pas de réponse cellulaire ; elle empêche ainsi l'IL1 de se lier à son récepteur par compétitivité [DINARELLO CA. et THOMPSON RC. (1991), FRISBIE D. (2005), MEIJER H. *et al.* (2003), PELLETIER *et al.* (1997)].

Il est à noter que l'IL1 existe sous deux formes IL1 $\alpha$  et IL1 $\beta$  [DINARELLO CA. et THOMPSON RC. (1991), GRANOWITZ EV. *et al.* (1991)] qui se fixent préférentiellement sur le récepteur de type I et II respectivement (notés par la suite R1 et R2). R1 se retrouve sur les lymphocytes T, les fibroblastes et les kératinocytes tandis que R2 se situe sur les lymphocytes B et les polynucléaires [DINARELLO CA. et THOMPSON RC. (1991), GRANOWITZ EV. *et al.* (1991)]. L'IL1Ra possède naturellement une plus grande affinité pour les R2 [CARON JP. *et al.* (1996 b)] mais Granowitz *et al.* [GRANOWITZ EV. *et al.* (1991)] ont montré dans leur étude que l'IL1Ra avait la capacité de se lier aux deux types de récepteurs de manière compétitive, inhibant ainsi totalement l'IL1.

Une seconde approche consiste à utiliser des récepteurs solubles. Dans ce cas, les récepteurs ne sont pas liés à la membrane et le complexe IL1/Récepteur ne peut pas engendrer de réponse cellulaire lorsqu'il est formé ; la formation de ce complexe évite de plus la liaison de l'IL1 à un récepteur membranaire (et donc son activation) [FRISBIE D. (2005), MEIJER H. *et al.* (2003), PELLETIER *et al.* (1997)].

Il est aussi possible d'utiliser des récepteurs solubles pour inhiber le TNF ainsi que des anticorps qui ont la propriété de se lier spécifiquement au TNF [FRISBIE D. (2005)]. Enfin, on peut aussi injecter en IA de l'IL4 : cette cytokine est « bloquante » dans la mesure où elle a une action antagoniste à celle de l'IL1 et du TNF [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), MEIJER H. *et al.* (2003)].

Ces molécules peuvent être produites ex-vivo et introduites dans l'articulation ou être produites directement dans l'organisme grâce aux thérapies géniques [CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008), FRISBIE D. (2005)]. Il semble cependant que la demi-vie de la molécule injectée directement soit très courte : quelques heures à peine, ce qui nécessite des injections répétées. La thérapie génique semble être une alternative intéressante à ce problème puisqu'elle permet une production plus importante et dans la durée d'IL1Ra [HUNG *et al.* (1994), PELLETIER *et al.* (1997)]. Cette production étant localisée à l'articulation, elle limite les effets secondaires et l'exposition de tous les organes à la molécule.

### *c) Conséquences de l'inhibition du principal médiateur de l'inflammation : l'IL1.*

L'administration d'IL1Ra par thérapie génique améliorerait les signes cliniques, la morphologie du cartilage articulaire, et les anomalies radiographiques observés lors d'ostéoarthrose induite, et ce, de manière plus significative que les traitements usuels, à savoir : les corticoïdes, le hyaluronate, les psGAGs ou le pentose polysulfate [FRISBIE D. (2005), HUNG *et al.* (1994), SMITH R.J. *et al.* (1991)].

Ceci s'explique bien entendu par l'inhibition des activités métaboliques normales de l'IL1 comme par exemple son effet stimulant sur le relargage des MMP de la matrice induit par sa liaison aux récepteurs cellulaires. Lorsque l'IL1Ra se lie compétitivement aux récepteurs, le processus est bloqué : cela réduit donc la progression de l'ostéoarthrose

[CARON J.P. et GENOVESE R.L (2008)]. L'IL1Ra réduit aussi la synthèse de PGE2 et de NO, ainsi que l'expression de nombreuses cytokines. [CARON JP. *et al.* (1996 b)].

Les résultats obtenus par thérapie génique sur des articulations de chien sont intéressants : PELLETIER *et al.* (1997) ont montré dans leur étude qu'après avoir injecté en IA des fibroblastes autologues portant le gène codant pour l'IL1Ra :

- la production d'IL1Ra était fortement augmentée à T0 et T0+2 semaines mais diminuait de manière très importante à T0+4 semaines, sans que les chercheurs puissent expliquer ce phénomène. Deux hypothèses sont cependant présentées : une durée d'expression du gène limitée ou un mécanisme immunitaire qui se mettrait en place inhibant progressivement l'expression du gène. Cependant, même après ce délai de 4 semaines, les cultures de fibroblastes ont montré une production persistante d'IL1Ra à des taux détectables.
- Les lésions cartilagineuses observées en cas d'arthrose induite étaient moins importantes : réduction de la sévérité des lésions, de leur taille et de leur répartition et réduction des changements morphologiques observés microscopiquement.

Il faut néanmoins garder à l'esprit que ces résultats sont obtenus lors de traitement précoce d'une ostéo-arthrose induite, ce qui n'est pas le cas en pratique équine puisque les découvertes sont souvent relativement tardives.

D'autre part, CARON JP. *et al.* (1996 b) ont cherché à montrer s'il existait ou non un effet dose dépendant lors de l'injection intra-articulaire d'IL1Ra. Pour cela ils ont créé des ostéo-arthroses sur les genoux de chiens et défini : un groupe placebo, un groupe traité avec une dose de 2mg d'IL1Ra injecté par articulation, et un troisième groupe traité avec une dose de 4mg et ce, 2 fois par semaine pendant un mois. Les résultats obtenus sont que :

- les taux d'IL1Ra mesurés augmentent avec les doses injectées ;
- l'incidence et la taille des ostéophytes formés décroît avec les doses injectées ;
- les lésions condyliques macroscopiques, structurales et histologiques décroissent avec les doses injectées ;
- le liquide synovial des articulations traitées présente un taux plus important de cellules mononuclées.

En conclusion, un effet positif sur l'évolution d'une ostéoarthrite est donc observé suite à des injections IA d'IL1Ra et cet effet est d'autant plus important que les quantités injectées le sont : il y a donc une action dose-dépendante de l'IL1Ra [CARON JP. *et al.* (1996 b)]. Ceci sera évoqué par la suite avec les ratios d'activité IL1/IL1Ra explicités dans l'étude de GRANOWITZ EV. *et al.* (1991).

#### *d) Disponibilité en médecine vétérinaire*

Le premier laboratoire à commercialiser le produit pour le marché équin fut le laboratoire Orthogen : il distribua tout d'abord le produit en Allemagne sous le nom d'ORTHOKINE<sup>ND</sup> ou ACS (Sérum Autologue Conditionné). Il est ensuite apparu sur le marché aux Etats-Unis pendant le dernier trimestre de 2004 [FRISBIE D. (2005)]. En France, il est commercialisé sous le nom d'IRAP (Interleukine-1 Receptor Antagonist Protein).

Ce produit a montré qu'il pouvait augmenter jusqu'à 140 fois la production d'antagoniste du récepteur à l'IL1, à partir de culture de sang humain. Une étude de FRISBIE D. (2005) menée à l'aveugle sur des chevaux pour lesquels une arthrose a été expérimentalement créée, avec un groupe traité avec un placebo et un groupe traité par l'ACS, de manière identique, a montré que l'utilisation d'ACS réduisait sensiblement le degré de la boiterie, ainsi que les modifications articulaires (synovie, membrane synoviale ...) [FRISBIE D. *et al.* (2005)].

En Europe, ce produit est disponible en médecine humaine et a déjà été administré à plus de 30000 patients avec de très bons résultats. Son utilisation en médecine vétérinaire équine est en développement à l'heure actuelle. [FRISBIE D. (2005)].

En Avril 2008, 80 chevaux avaient été traités en France par cette technique. Le traitement est actuellement utilisé dans une trentaine de cliniques en Allemagne. De nouvelles installations sont en cours en Suède. En Allemagne, il ne nécessite pas d'AMM puisqu'aucune médication exogène n'est introduite dans l'organisme du cheval. Ce protocole s'apparente plus à une technique chirurgicale et le recueillement du consentement éclairé du propriétaire suffit à couvrir le praticien.

## IV. PRESENTATION DE L'IRAP

### A. PRESENTATION DU PRODUIT

#### 1. Généralités

L'IRAP ou Interleukine-1 Receptor Antagonist Protein est, comme son nom l'indique, un antagoniste direct de l'IL1 ayant la faculté de se lier de manière compétitive aux récepteurs cellulaires des chondrocytes à l'IL1 [www.clinique-equine.perdreauville.fr]. Cette fixation à la surface des cellules inhibe la production de métalloprotéases (collagénase, gélatinase, stromelysine).

Par ailleurs, le chondrocyte a une fonction de régulation de l'homéostasie intra-articulaire, à la fois dans le rôle de dégradation/destruction mais aussi dans la fonction réparation/reconstruction. Lorsque le message intracellulaire est bloqué par l'IRAP, le volet dégradation est freiné laissant alors au chondrocyte la faculté d'être stimulé par les facteurs humoraux conduisant à la réparation du cartilage (facteurs de croissance par exemple) [www.clinique-equine.perdreauville.fr].

#### 2. Obtention du sérum

MEIJER H. *et al.* (2003) ont montré dans leur étude qu'il était possible d'obtenir grâce à des billes de verre préalablement préparées, une augmentation physico-chimique de la quantité de médiateurs anti-inflammatoires. Les billes de verres sont lavées avec de l'eau distillée de telle sorte que leur conductivité soit inférieure à 0,3  $\mu$ S puis leur surface est modifiée par incubation pendant 5min dans une solution à base de CrSO<sub>4</sub>. Elles sont ensuite à nouveau lavées à l'eau distillée stérilisée et placées dans des seringues qui sont stérilisées [MEIJER H. *et al.* (2003)].

Un prélèvement sanguin est effectué et le sang total est placé dans ces seringues et mis à incuber pendant au plus 24h à 37°C. Puis le sérum est récupéré après centrifugation et conservé à -20°C [MEIJER H. *et al.* (2003)].

L'analyse du sérum montre une augmentation rapide et importante de la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires dont l'IL-1Ra, l'IL4 et l'IL10 : elle est multipliée par 140 au bout de 24h d'incubation (voir Tableau 4). En revanche, on ne note pas d'augmentation des

taux de cytokines pro-inflammatoires : IL1 et TNF. La composition des protéines du sérum reste aussi identique. La viabilité des cellules sanguines est conservée pendant l'incubation ; en effet, la quantité de médiateurs anti-inflammatoires augmente continuellement, et en présence de cyclohexalide (substance qui inhibe le métabolisme cellulaire), la synthèse d'IL1Ra est inhibée ce qui prouve qu'il s'agit bien d'une synthèse de novo [MEIJER H. *et al.* (2003)].

*Tableau 4*

*DOSAGES DES DIFFERENTES CYTOKINES DANS LES SERINGUES CONTENANT DES BILLES DE VERRES, A DES INSTANTS T DIFFERENTS*

*D'après MEIJER et al. (2003)*

Parameter	T = 0 h (pg/ml)	T = 0,5 h (pg/ml)	T = 24 h (pg/ml)	Increase (factor)
IL-4	8.1 ± 2.1	7.8 ± 2.3	17.2 ± 2.8	2.1 *
IL-10	4.1 ± 1.1	4.3 ± 0.4	8.9 ± 1.2	2.2 *
IL-13	187 ± 10.2	192 ± 13.0	189 ± 9.6	—
IL-1Ra	73 ± 4.8	778 ± 58	10254 ± 165	140 *
IL-1β	< 3.9	< 3.9	< 3.9	—
TNF-α	< 15.6	< 15.6	< 15.6	—

*L'incubation de sang total dans les seringues élève le taux de cytokines anti-inflammatoires de manière significative. Les concentrations de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α et IL1) se situent sous les seuils de détection avant et après incubation. Les concentrations en IL1Ra ont été considérablement augmentées par le traitement.*

Le sérum produit est dit « autologue » car originaire à 100% du patient lui-même. [www.clinique-equine.perdreauville.fr]. Les seringues IRAP qui servent au prélèvement sanguin utilisent ce même procédé : elles contiennent des billes en verre qui induisent une réaction avec les leucocytes lors de la phase d'incubation. Le résultat est la production d'IL1 receptor antagonist protein amplifiée [www.clinique-equine.perdreauville.fr].

GRANOWITZ EV. *et al.* (1991) ont montré qu'un ratio IL-1/IL-1Ra de 1/10 était nécessaire pour inhiber l'action de l'IL1. Or avec cette méthode d'amplification, on a pu mesurer dans les articulations traitées un rapport de 1/170 garantissant amplement l'inhibition de l'IL1.

### 3. Protocole de base

L'objet de cette thèse est d'étudier les résultats obtenus après traitement par l'IRAP d'articulations souffrant d'arthrose, et ce, à partir de cas ayant été suivis par le Dr Lévy, vétérinaire équin à la Clinique Equine de Perdreauxville (78). Le protocole utilisé par le Dr Lévy est le suivant : 3 injections intra-articulaires réalisées à 10 jours d'intervalle puis à un rythme annuel ou bisannuel [www.clinique-equine.perdreauxville.fr].

Le laboratoire conseille d'ôter le maximum de synovie avant d'injecter le sérum, de même que les vétérinaires ayant testé le sérum : en effet, cela permet de diminuer la quantité d'IL1 intra-articulaire et donc de diminuer le ratio IL-1/IL-1Ra [WEINBERG T. (2006)]. Cet acte diminue de plus la surpression articulaire dans une articulation inflammatoire donc présentant souvent une synovite.

Les quantités de sérum à injecter dépendent bien entendu de l'articulation traitée et du type de lésions : des doses de référence proposées par le docteur Weinberg sont présentées dans le Tableau 5 ci-dessous.

*Tableau 5*

*PROTOCOLES DE BASE CONSEILLES POUR L'IRAP SELON LES TYPES DE CAS*

D'après WEINBERG T. (2006)

	<b>GROUPE 1</b>	<b>GROUPE 2</b>	<b>GROUPE 3</b>
	V= Volume injecté	V= Volume injecté N= Nombre de jours post-op avant le traitement	V= Volume injecté
<b>Interphalangienne Distale</b>	V= 4 à 6 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 6 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 2 à 4 mL 0 à 2 fois
<b>Interphalangienne Proximale</b>	V= 2 à 4 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 2 à 4 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 2 à 4 mL 0 à 2 fois
<b>Boulet</b>	V= 4 à 6 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 6 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 2 à 6 mL 0 à 2 fois
<b>Carpe</b>	V= 2 à 4 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 2 à 4 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 2 à 4 mL 0 à 2 fois
<b>Coude</b>	V= 4 à 6 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 6 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 6 mL 0 à 2 fois
<b>Epaule</b>	V= 4 à 8 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 8 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 8 mL 0 à 2 fois
<b>Tarso-métatarsienne</b>	V= 1 à 2 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 1 à 2 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 1 à 2 mL 0 à 2 fois
<b>Tibio-tarsienne</b>	V= 6 à 8 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 6 à 8 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 8 mL 0 à 2 fois
<b>Grasset</b>	V= 4 à 8 mL 2 à 3 fois, à 8 et 14jours	V= 4 à 8 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 à 14jours	V= 4 à 8 mL 0 à 2 fois
<b>Hanche</b>	V= 4 à 8 mL 2 à 3 fois, à 12 à 21 jours	V= 4 à 8 mL N= 4 à 8 jours 2 à 3 fois, à 8 à 14 jours	V= 4 à 8 mL 0 à 2 fois

**Remarques :**

**Groupe 1 :** *chevaux ayant une arthropathie diagnostiquée sans cause primaire ou chevaux déjà traités avec acide hyaluronique et/ou corticoïdes sans effet.*

**Groupe 2 :** *articulations après arthroscopie présentant des lésions cartilagineuses peu étendues.*

**Groupe 3 :** *articulations présentant une synovite. Utilisation de l'IRAP à la place des traitements conventionnels : acide hyaluronique, GAG, corticoïdes.*

#### **4. Effet secondaires**

Sur la base des travaux effectués lors du traitement de l'arthrose chez l'homme, un groupe de recherche européen d'orthopédie biomoléculaire ORTHOGEN a réalisé des études chez le cheval. Le critère d'inclusion principal a été les boiteries articulaires récalcitrantes aux traitements anti-inflammatoires classiques (AIS/Acide hyaluronique par exemple). Le diagnostic devait être à la fois effectué par imagerie (radiographie, échographie ou IRM) et par anesthésie intra-articulaire positive. Aucune réaction anormale n'a été observée après injection intra-articulaire du sérum [[www.clinique-equine.perdreauville.fr](http://www.clinique-equine.perdreauville.fr)].

#### **5. Coûts d'installation, développement en France**

En France, le produit est promu par la société OPTOMED. Elle propose un « pack d'installation » comprenant une centrifugeuse, une étuve, un lot d'accessoires, une seringue vide, deux paniers, des boîtes et 5 seringues de 50 mL, pour un montant de 4737 euros hors taxes.

A l'heure actuelle, 25 cliniques ont installé ce système dont 12 en Normandie, 5 en région Parisienne et 3 sur la région de Chantilly. La première clinique à utiliser ce système a été équipée en 2006.

## B. UTILISATION EN CLINIQUE

Une étude téléphonique réalisée auprès des clients de la clinique des Perdreaux en 2006 [DUFFY S. (2006)], a permis de déterminer certaines caractéristiques de l'IRAP et de son utilisation. Deux groupes ont été définis : d'une part 29 clients dont les chevaux ont été traités par l'IRAP (29 clients enquêtés sur 34 ayant des chevaux traités par l'IRAP) afin de déterminer le pourcentage de personnes satisfaites et leurs éventuelles remarques par rapport au traitement, et d'autre part 30 clients ont été sélectionnés au hasard dans la clientèle avec pour but de déterminer le pourcentage de personnes ne connaissant pas l'IRAP et leur profil, et donc par extension de déterminer le profil des clients utilisant l'IRAP.

Les conclusions de cette étude permettent de déterminer le profil des utilisateurs ainsi que les circonstances d'utilisation de l'IRAP, au sein de la clientèle du Dr Lévy.

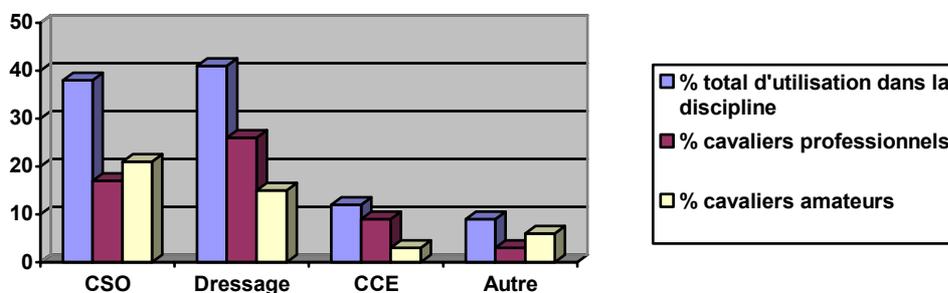
### 1. Chevaux concernés

Les principaux utilisateurs sont des cavaliers professionnels (56%) et amateur-professionnels (38%), pour des chevaux de sport pratiquant la compétition. Le traitement est majoritairement utilisé en dressage (41%) et en CSO (38%) [Figure 9]. La majorité des chevaux traités ont entre 8 et 13 ans (82%) [Figure 10].

*Figure 9*

*UTILISATION DE L'IRAP EN FONCTION DE LA DISCIPLINE ET DU NIVEAU DE PRATIQUE*

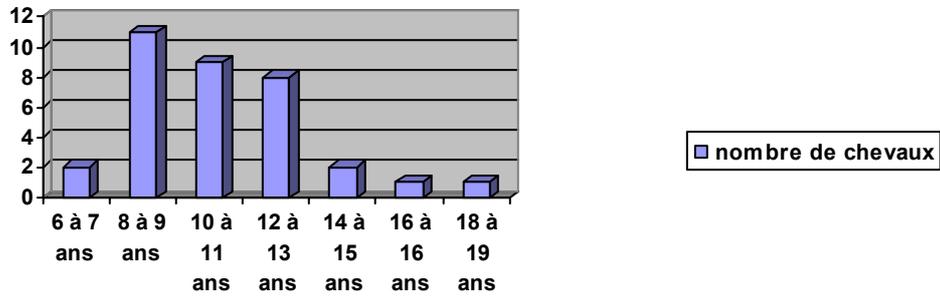
*D'après DUFFY S. (2006)*



*Figure 10*

*AGE DES CHEVAUX AU MOMENT DU TRAITEMENT PAR L'IRAP*

*D'après DUFFY S. (2006)*



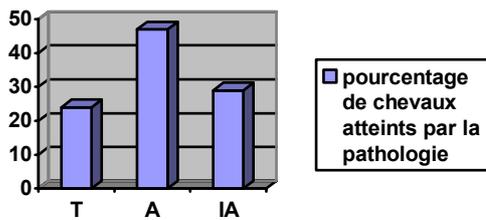
**2. Maladies traitées**

Les lésions traitées sont articulaires ou tendineuses ; 47% d'arthrose, 29% d'inflammation articulaire, 24% de tendinite. Elles entraînent une gêne dans la locomotion pour 24% d'entre elles, une boiterie pour 46% d'entre elles et une forte boiterie dans 30% des cas. [*Figure 11* et *Figure 12*].

*Figure 11*

*PATHOLOGIES TOUCHANT LES CHEVAUX TRAITES*

*D'après DUFFY S. (2006)*

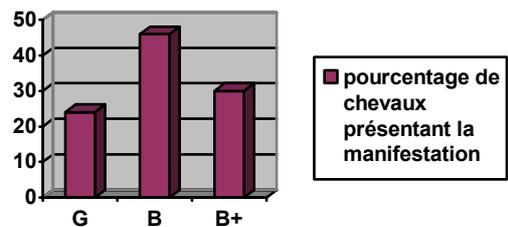


**Remarque :** T= Tendinite, A= Arthrose, IA= Inflammation Articulaire

*Figure 12*

*MANIFESTATION CLINIQUE DES AFFECTIONS SUR L'APPAREIL LOCOMOTEUR*

*D'après DUFFY S. (2006)*



**Remarque :** G= Gêne, B= Boiterie, B+= Forte boiterie.

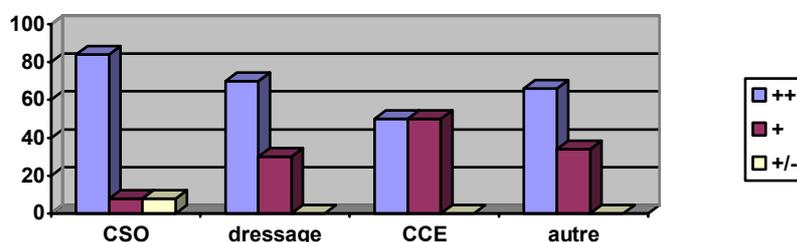
**3. Satisfaction des clients**

Les clients sont majoritairement très satisfaits (66% des cas), 31% sont seulement satisfaits, en général lorsqu'ils ont trouvé le traitement trop coûteux, et 3% sont peu satisfaits.

Les cavaliers de dressage et CSO sont pour la plupart très satisfaits ou satisfaits (en CSO : 84% de personnes très satisfaites, en dressage : 71%). Un seul client n'a pas été satisfait du traitement (il représente les 3% ci-dessus) : cependant il a pu vendre son cheval peu de temps après le traitement ce qui indique que le cheval était non boiteux, et que le traitement a probablement eu une certaine efficacité [Figure 13]. Au final, 97% des personnes interrogées ont un avis favorable par rapport au traitement et on note un taux d'amélioration clinique des chevaux de 91%.

*Figure 13*

*POURCENTAGE DE SATISFACTION DES CLIENTS  
D'après DUFFY S. (2006)*

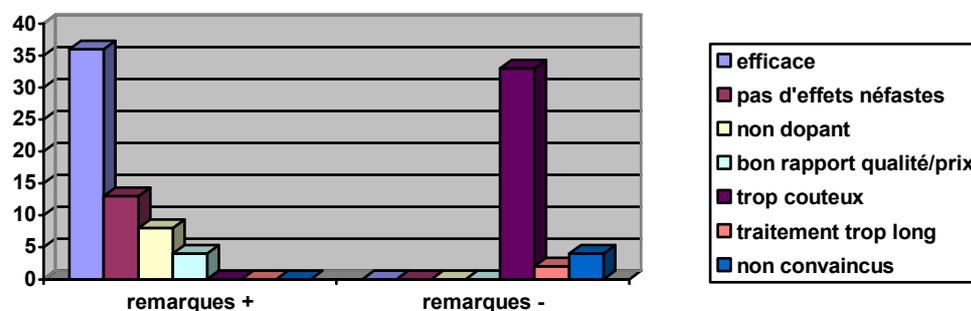


**Remarque** : très satisfaits (++), satisfaits (+), peu satisfaits (+/-) selon les disciplines pratiquées.

Cependant le prix du traitement est un facteur décisif dans l'appréciation du traitement par les clients : 33% d'entre eux ont signifié qu'il était trop coûteux ; 2% signalent un traitement long. Les autres observations sont positives : traitement efficace, sans effets néfastes, non dopant, avec un bon rapport qualité/prix. [Figure 14].

*Figure 14*

*REMARQUES DES CLIENTS AU SUJET DU TRAITEMENT PAR L'IRAP  
D'après DUFFY S. (2006)*



Remarques + → remarques positives, remarques - → remarques négatives

#### **4. Communication à propos du traitement**

Le deuxième groupe d'étude rassemble des propriétaires pratiquant différentes disciplines (CSO, dressage, CCE, randonnée, attelage) et à différents niveaux (compétition, loisir, élevage, retraite) ce qui est assez représentatif de la population. Les conclusions de l'étude montrent qu'aucun d'entre eux ne connaît le traitement : la communication est donc mal dirigée. Mais 90% des gens interrogés souhaiteraient avoir des informations par téléphone ou par courrier : il y a donc certainement des possibilités d'étendre le marché en informant les clients de l'existence de ce traitement.



## DEUXIEME PARTIE

### *Etude expérimentale des cas traités par l'IRAP : matériel et méthodes, résultats.*

Le but de cette étude est de mener une analyse restropective des cas cliniques de chevaux atteints d'arthropathie dégénérative et d'évaluer l'efficacité de l'IRAP en tant que traitement de ce type d'affections.

Dans cette partie, seront d'abord exposés les critères d'inclusion des chevaux dans l'étude puis les informations exploitées dans leurs dossiers médicaux. Les informations sur l'évolution sportive et médicale des chevaux ont été recueillies auprès des vétérinaires traitants et grâce au site de la fédération française d'équitation qui donne accès aux performances des chevaux.

A partir des informations fournies sur la localisation des lésions, les protocoles de traitement, l'évolution clinique et les performances sportives des chevaux étudiés, l'objectif de cette étude est de donner une évaluation de l'efficacité probable du traitement et de déterminer ses conditions d'utilisation générales.



# I. MATERIELS ET METHODES

## A. CRITERES D'INCLUSION DANS L'ETUDE

### 1. Bornes de l'étude

L'étude s'étend sur une période de plus de 2 ans (de 2006 à 2008) et concerne des chevaux traités à la Clinique Equine des Perdreaux à Perdreauville (78), pour des lésions ostéo-articulaires. Le vétérinaire traitant est en général le Dr Lévy, mais les Dr Poircuitte et Desprairies sont cependant intervenus sur certains cas.

### 2. Sélection des chevaux de l'étude

L'étude des fichiers clients et des ordonnances archivés à la clinique a permis de montrer qu'un certain nombre de chevaux ont été traités à la clinique avec l'IRAP, dans des disciplines variées :

- 21 chevaux de dressage ;
- 48 chevaux de CSO dont : 28 présentant des lésions ostéo-articulaires, 12 chevaux de CSO présentant des lésions tendineuses, 8 chevaux de CSO présentant des troubles complexes ;
- 6 chevaux de loisir ;
- 1 cheval de course ;
- 1 cheval d'attelage ;
- 1 cheval de voltige.

Depuis le lancement du produit à la clinique, 78 chevaux ont donc été traités : le protocole a concerné une ou plusieurs articulations ou régions, selon les cas, et a pu être unique ou renouvelé selon les résultats obtenus.

Notre étude porte uniquement sur des chevaux (ou poneys) de CSO adultes, en phase de performances, et présentant une arthropathie dégénérative comme lésion dominante du tableau clinique : 28 chevaux sur l'effectif total des 78 chevaux correspondent à ces critères.

### 3. Exploitation des dossiers médicaux

Pour chacun des chevaux retenus, l'exploitation des fichiers clients a permis de relever les dates de consultation et de traitement au cours de la période d'étude ainsi que les traitements autres effectués. La consultation des ordonnances et des archives des consultations et d'imagerie de l'appareil locomoteur a permis de rassembler les informations suivantes : anamnèse, motif de consultation, examen locomoteur, compte-rendu d'imagerie. Ces informations ont de plus été corroborées ou complétées par le vétérinaire traitant.

Les données ont été rassemblées grâce à un questionnaire type [voir annexe], rempli à l'aide des informations issues de la clinique, et grâce à l'aide de bases de données concernant les chevaux de sport. Ce questionnaire est en de nombreux points semblable à celui qui avait été créé par le laboratoire Orthogen pour déterminer l'efficacité du produit chez les carnivores.

Il contient les informations suivantes :

- race, sexe, âge, performances du cheval avant le traitement (issues du site [www.ffe.com](http://www.ffe.com)) ;
- motif de consultation, comptes-rendus des examens locomoteurs, des images échographiques et radiographiques lorsqu'elles ont été réalisées ;
- la présence d'autres lésions pouvant entrer en cause dans les symptômes présentés par le cheval ;
- la nature et les résultats des traitements éventuellement instaurés au préalable.

Chacun des ces chevaux a été traité par l'IRAP, selon le protocole expliqué ci-après :

- les dates de traitement apparaissant dans les fiches de chaque patient, ainsi que les éventuelles reprises de traitement ;
- Les performances post-traitement ont été obtenues en consultant le site de la Fédération Française d'Equitation (ou en questionnant le propriétaire pour les chevaux ne participant pas à des compétitions officielles, ou ayant changé d'activité par rapport à celle pré-traitement) ;
- et les avis au sujet du traitement ont été demandés aux personnes concernées : vétérinaire et propriétaire.

Ont été exclu de cette étude les sujets dont l'affection articulaire traitée ne présentait pas une part majoritaire des signes cliniques.

## **B. PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

### **1. Diagnostic**

L'examen locomoteur accompagné des examens complémentaires permet de poser le diagnostic d'arthropathie dégénérative.

L'examen locomoteur reprend les étapes habituelles : au pas aux deux mains sur le cercle dur, 8 de chiffre, trot en ligne droite sur sol dur, tests de flexion, trot en cercle sur sol mou aux deux mains et galop aux deux mains sur sol mou. Il est bien entendu modulable selon les signes cliniques présentés par le cheval. Il peut être complété en cas de besoin par des anesthésies diagnostiques tronculaires. Cet examen est de préférence réalisé en clinique car les structures sont plus adaptées à ce type d'acte et permettent de plus de disposer des examens complémentaires de bonne qualité sur place.

Comme précisé ci-dessus, les radios sont le plus souvent réalisées à la clinique à l'aide d'un appareil radio numérique ; elles sont parfois réalisées sur le terrain à l'aide d'un appareil radio portable. Il en est de même pour les échographies. Les résultats sont enregistrés dans la mesure du possible et archivés dans une base de donnée interne à la clinique.

### **2. Préparation du sérum autologue**

Lorsque le diagnostic d'ostéo-arthrose a été posé et que le traitement par l'IRAP a été choisi, le traitement peut commencer quasi immédiatement sans délai d'attente. Généralement, les propriétaires choisissent d'hospitaliser le cheval après la consultation pour le prélèvement sanguin IRAP et la première injection qui a lieu le lendemain (temps d'attente de 24h nécessaire pour l'incubation des seringues). Les injections suivantes peuvent être réalisées lors d'une simple visite à la clinique, sans hospitalisation.

La fabrication du sérum autologue (de même que son utilisation) est réalisée selon les instructions données par le laboratoire producteur lui-même [[www.clinique-equine.perdreauville.fr](http://www.clinique-equine.perdreauville.fr)], et ce, de manière systématique. La quantité de sang prélevée est fonction des zones à traiter et du nombre d'injections envisagées par le vétérinaire :

- prélèvement de sang à la jugulaire du cheval, à l'aide d'une seringue IRAP. Les seringues sont étiquetées avec les données du patient ;
- incubation pendant 24h à 37°c ;
- centrifugation à 3750 tours/min pendant 10 min ;

- extraction du sérum ;
- filtration du sérum : il est transvasé et filtré dans des seringues de 5 mL (utilisation d'un filtre stérile spécifique pour réaliser cette manipulation) ;
- stockage dans des tubes de 5 mL fermés à l'aide de bouchons stériles. Les tubes sont étiquetés avec les données de l'animal. Ils peuvent être injectés immédiatement ou bien conservés, et ce, pendant au moins un an à -18°C.

Photo 1 : SERINGUE IRAP



Photo 2 : PRELEVEMENT SANGUIN



### 3. Doses et fréquences de traitement

Comme on peut le voir dans le tableau suivant, les quantités de sérum à injecter sont différentes selon l'articulation concernée par le traitement [Tableau 6].

Tableau 6

*QUANTITE DE SERUM A INJECTER SELON L'ARTICULATION TRAITEE :*

ARTICULATION	QUANTITE DE SERUM
Boulet	2 à 3 mL
Interphalangienne distale	2 à 3 mL
Jarret	4 à 5 mL
Grasset	4 à 5 mL
Carpe	2 à 4 mL

De même, suivant la lésion initiale et son évolution au moment du traitement, le vétérinaire peut choisir de traiter la zone un nombre plus ou moins important de fois.

#### **4. Réalisation du traitement**

Avant le traitement, la zone cible est tondue puis rasée et une préparation chirurgicale est réalisée à base de polyvidone iodée sous forme de savon (3 savonnages de quelques minutes) puis de polyvidone iodée solution appliquée en spray. Enfin de l'alcool pharmaceutique est appliqué en spray sur la zone.

Lors des injections intra-articulaires n°2 et 3, il est possible de réaliser un contrôle échographique préalable de l'articulation pour visualiser son évolution et l'endroit où l'injection sera la plus efficace : en effet, lors de synovite, on peut observer la mise en place de trabécules de fibrine dans les récessus articulaires. Celles-ci seront amenées à disparaître au fur et à mesure du traitement, mais de manière assez lente, le tissu devant se réorganiser et diminuer de taille. Il faut donc éviter d'injecter le traitement dans une logette constituée par la fibrine où il serait alors globalement inefficace.

Les tubes de sérum sont décongelés lentement à l'air libre, ou par passage sous de l'eau tiède. L'opérateur se munit de gants stériles, d'une seringue de 5 ou 10 mL stérile ainsi que d'une aiguille jaune. Il prélève la quantité de sérum nécessaire dans le tube et réalise alors l'injection, écho-guidée ou non.

#### **5. Evaluation du résultat**

Afin d'obtenir une évaluation du résultat la plus objective possible, il a été choisi de comparer les performances du cheval pré et post traitement. Pour cela la consultation du site de la FFE a été très importante puisqu'on peut y trouver tous les types d'épreuves dans lesquelles le cheval a été inscrit ainsi que leurs dates et les résultats.

Cette évaluation a été complétée par les degrés de satisfaction du vétérinaire et du ou des propriétaires.

## II. RESULTATS

Cette étude n'a qu'un caractère descriptif, limité compte tenu de l'effectif réduit de 28 chevaux. Les résultats seront donc seulement énoncés en faisant appel à des tableaux et à des graphiques. Ils seront ensuite discutés et comparés à la bibliographie dans la dernière partie de discussion.

### A. EPIDEMIOLOGIE

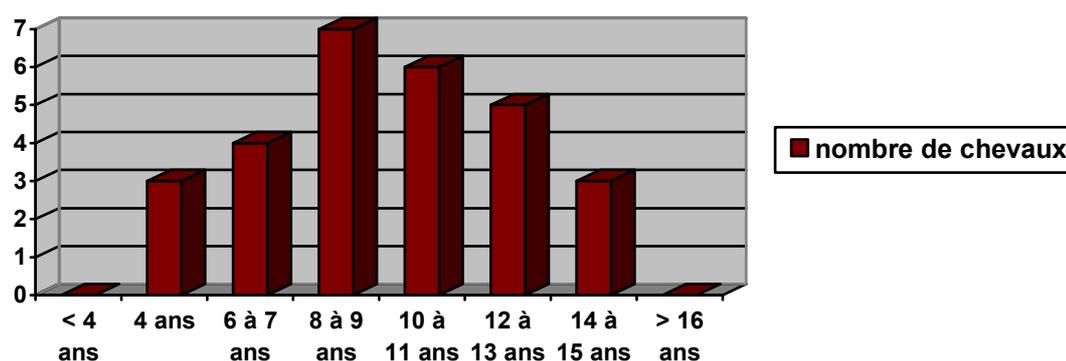
#### 1. Description de l'effectif

##### a) Age

Les chevaux concernés par l'étude sont des chevaux de sport en activité. On retrouve donc des classes d'âge peu surprenantes correspondant à celles des chevaux ayant une activité de CSO : avant 4 ans, ces chevaux ne sont pas exploités en compétition et donc souvent non traités ; après 16 ans ils sont souvent mis à la retraite. 18 chevaux sur 28 ont entre 8 et 13 ans, soit 64% de l'effectif. Une proportion relativement importante de chevaux jeunes est aussi observée : 7/28 soit 25% des chevaux traités ont moins de 7 ans et 11% ont seulement 4 ans [Figure 15].

*Figure 15*

*AGE DES CHEVAUX AU MOMENT DU TRAITEMENT PAR L'IRAP*

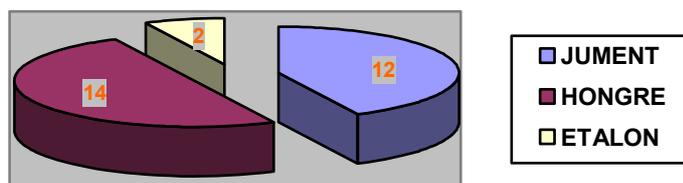


##### b) Sexe

L'effectif comprend 2 entiers, 12 juments et 14 hongres soit 7% d'étalons, 43% de juments et 50% de hongres [Figure 16]

*Figure 16*

*SEXE DES CHEVAUX TRAITES PAR L'IRAP*



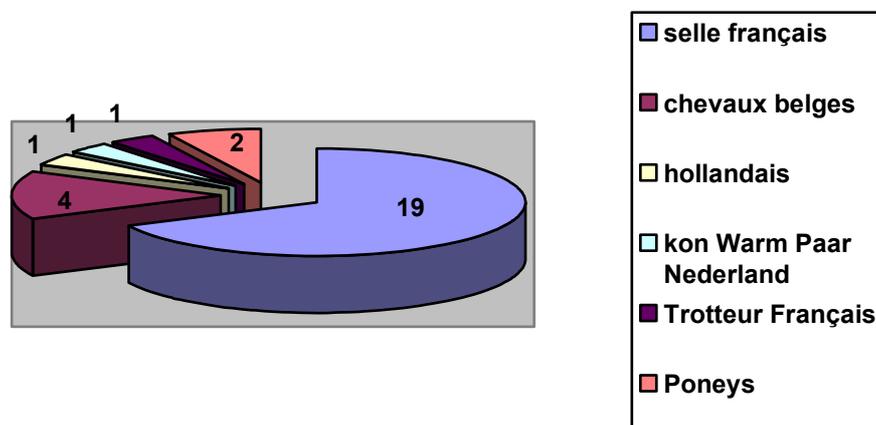
*c) Race*

Les races représentées dans les études sont celles que l'on retrouve majoritairement dans les concours de CSO : race Selle Français en grande majorité (19/28 soit 68%), quelques chevaux belges (4/28 soit 14%), un trotteur français et une faible proportion de poneys (2/28 soit 7%) : seulement un poney Français de selle et un Connemara, les poneys concourant en général dans des épreuves dites « poney » qui leurs sont réservées.

Au sein de la race Selle Français, on distingue 2 sections : A et B qui définissent des origines plus ou moins bonnes, A représentant les meilleurs origines. Dans l'étude, 18/19 Selle français sont de catégorie A [Figure 17].

*Figure 17*

*RACE DES CHEVAUX TRAITES PAR L'IRAP*



**2. Anamnèse**

*a) Signes d'appel*

98% des chevaux présentés en consultation présentent une baisse de performance : elle est le plus souvent associée à une boiterie de grade 1 ou 2, parfois 3, voire de grade 3 ou 4

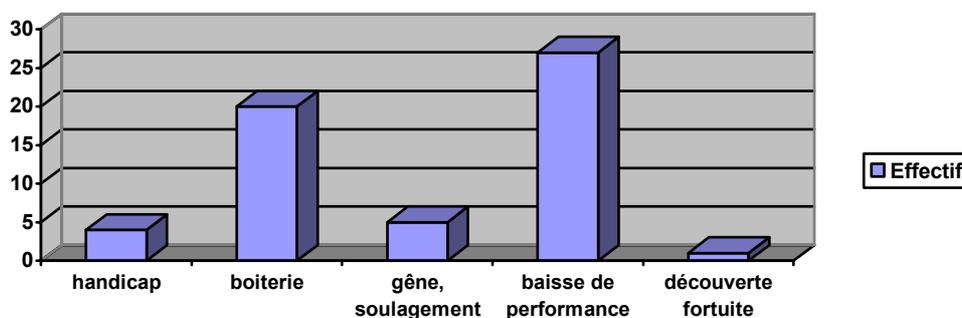
rendant le cheval complètement inutilisable. Quelques chevaux présentent uniquement une gêne ou un soulagement.

Dans un seul cas, la découverte a été fortuite lors d'une visite d'achat : le cheval ne présentait donc pas de signes extérieurs, ni de baisses de performances qui auraient menés à un examen locomoteur plus approfondi.

25/28 chevaux, soit 89% de l'effectif total de l'étude présente un problème locomoteur évident à l'examen externe : dans 64% des cas, il s'agit d'une boiterie de grade 1 ou 2 parfois 3, gênante pour l'exploitation du cheval ; dans 16% des cas la boiterie est de grade 3 ou 4 et compromet toute utilisation du cheval et enfin dans 20% des cas, on note seulement une gêne ou un soulagement [Figure 18].

*Figure 18*

*SIGNES D'APPELS AYANT MENE A LA CONSULTATION LOCOMOTION*



**Remarque 1** : dans la catégorie « handicap » sont compris les chevaux totalement inutilisables, en dehors du caractère sportif. Cela reprend certains chevaux de la catégorie boiterie, dont les grades de boiteries sont 3/5 ou 4/5.

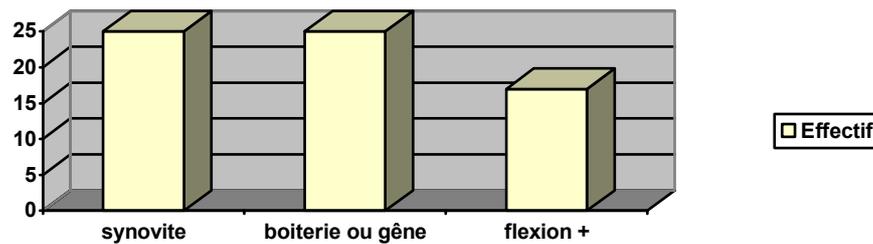
**Remarque 2** : La quasi-totalité des cas de l'étude présentent une baisse de performances, associée à une boiterie ou une gêne ; seul le cheval dont la découverte a été fortuite lors d'une visite d'achat n'était pas présenté pour cela. Uniquement 2 chevaux de l'étude présentent la baisse de performances comme unique motif de consultation : les cavaliers notent un refus d'aller sur les barres (HAI.) ou une simple baisse de performances (PAL.).

### *b) Signes cliniques*

Comme on l'a vu précédemment, la majorité des chevaux traités par l'IRAP présentaient initialement une boiterie (71%), 18% d'entre eux, seulement une gêne, soit 25/28 chevaux présentant une anomalie à l'examen dynamique.

25/28 chevaux présentent une synovite de l'articulation traitée ce qui représente 89% de l'effectif. Les tests de flexion n'ont été notés positifs par les vétérinaires que dans 16 cas sur les 28 et une fois très fortement positif (KLO.), soit un taux de positivité global de 61% dans l'effectif [Figure 19].

*Figure 19*  
**INCIDENCE DES SIGNES CLINIQUES PRESENTES PAR LES CHEVAUX TRAITES PAR L'IRAP**



Dans tous les cas, les examens cliniques sont associés à des examens d'imagerie : radiographies et le plus souvent échographies. Des signes d'arthropathies dégénératives sont souvent visibles grâce à ces images. L'échographie met en évidence des synovites, et des modifications de surface osseuse ainsi que parfois la présence de fragments d'ostéochondrose, d'ostéophytose (QUI.) ou de fibrine (QUI.) dans l'articulation. Des lésions simultanées sur les tendons peuvent aussi être mises en évidence (c'est le cas pour GORA. notamment avec une tendinopathie d'insertion du FPD ou HOZ. qui présente une lésion stable du FSD avec un épaissement de celui-ci). La radiographie peut montrer une réduction ou une augmentation de l'espace articulaire ou des récessus synoviaux, des modifications de densité osseuse (sclérose osseuse par exemple dans le cas de HAI., ostéolyse dans le cas de KAO.), des remodelages des surfaces osseuses ou un amincissement des surfaces cartilagineuses (MAT.)...

Quelques examens d'imagerie sont illustrés ci-dessous à titre d'exemple : images échographiques pour ARG., HOC. ou radiographies pour GORO. et GORA..

Photo 3 : ARG. : COUPES ECHOGRAPHIQUES DU GRASSET

Remodelages marqués de la lèvre latérale de la trochlée fémorale (suite à une chirurgie pour OCD, image de droite) et synovite fémoro-tibiale médiale importante (image de gauche)



synovite fémoro-tibiale médiale



lèvre latérale de la trochlée fémorale

Photo 4 : HOC.

Amincissement du cartilage artériel du boulet PD

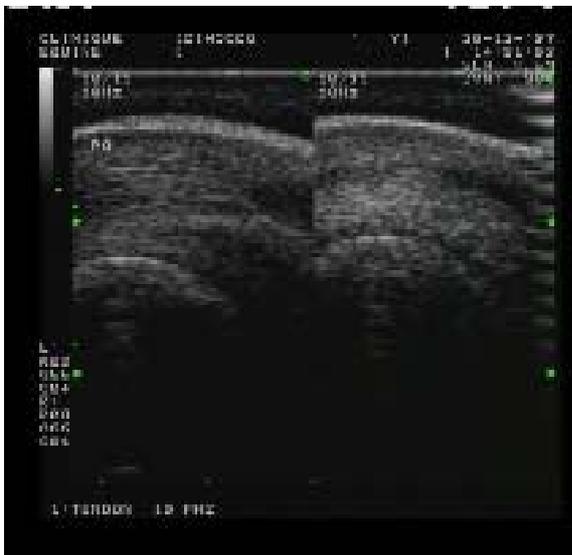


Photo 5 : GORA.

Remodelages et remaniements modérés de l'os sésamoïde distal



Photo 6 : GORO.

Arthropatie dégénérative suite à une fracture parasagittale médiale de l'os naviculaire AG

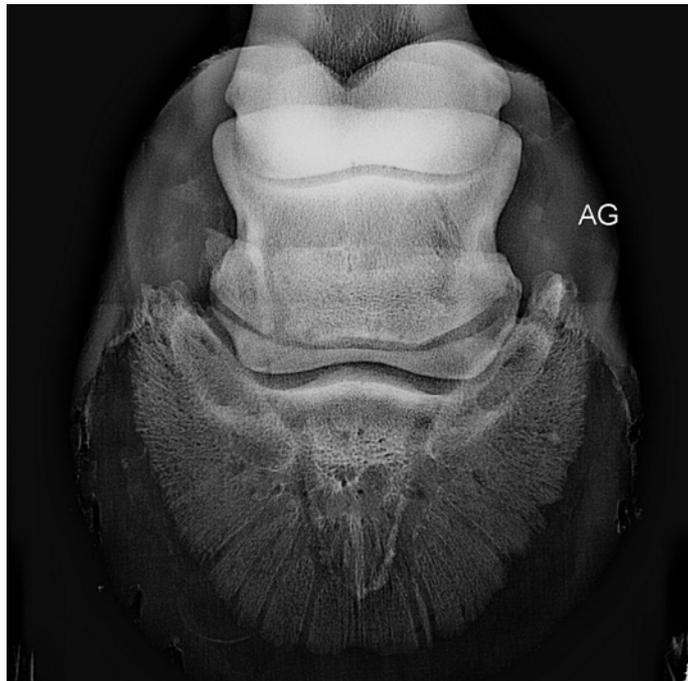


Photo 7 : KLO.

Remodelages osseux abaxiaux des boulets AD et AG (lésions plus marquées sur le membre AD)



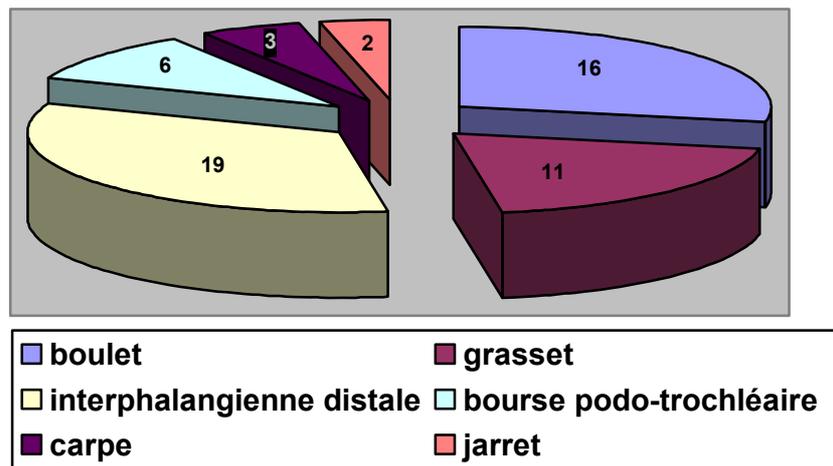
### c) Articulations touchées

Les chevaux de l'étude peuvent présenter une ou plusieurs lésions. Ces dernières sont parfois bilatérales, mais elles peuvent aussi toucher des articulations totalement différentes. On compte 8 chevaux présentant une lésion unique : elles concernent 3 carpes et 5 boulets. Les 21 chevaux restant ont donc des lésions multiples : pour 6 d'entre eux, ce sont des lésions bilatérales touchant les grassets ou les boulets, les 15 autres ont des lésions multifocales.

Les articulations traitées dans l'étude sont en majorité le boulet, le grasset, l'articulation interphalangienne distale, les bourses podo-trochléaires, les carpes, comme le montre la *Figure 20* ci-dessous :

*Figure 20*

#### ARTICULATIONS TRAITÉES DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE

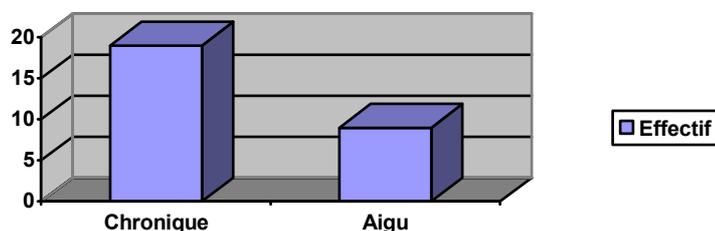


### d) Ancienneté de la lésion

Les lésions d'arthropathie dégénérative sont en général chroniques, notamment de par leur constitution : le caractère aigu ou chronique développé ici porte surtout sur la manière dont la lésion a été découverte et sur l'intensité des signes cliniques et d'imagerie. D'autre part, de nombreux cas sont rendus chroniques par le fait que d'autres traitements ont été utilisés auparavant sans succès, ou que les chevaux ont vu plusieurs vétérinaires avant de trouver un traitement adapté [*Figure 21*].

*Figure 21*

*CARACTERE AIGU OU CHRONIQUE DES LESIONS*



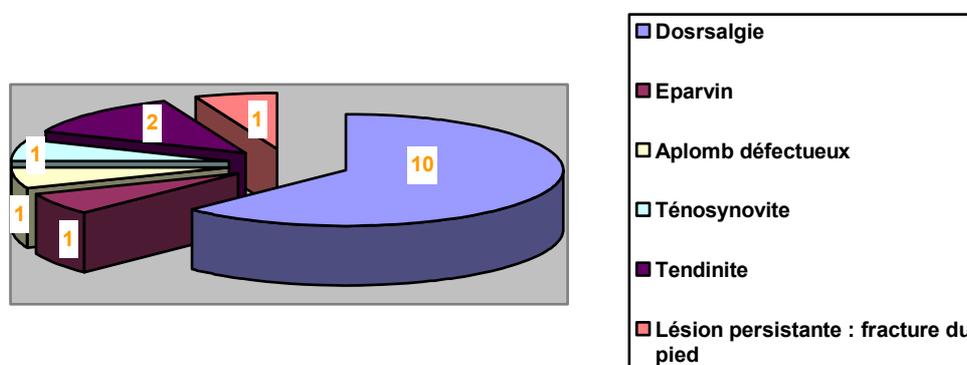
*e) Autre(s) lésion(s) concomitantes et implications de la lésion traitée dans le tableau clinique.*

12 des 28 chevaux de l'étude présentent uniquement la lésion pour laquelle ils ont été traités par l'IRAP, soit 43% de l'effectif.

Par conséquent les 16 chevaux restant présentaient des lésions autres : en majorité des dorsalgies comme le montre la *Figure 22* ci-dessous. Aucun des cas de l'étude ne présentait plusieurs lésions surajoutées simultanément au problème traité.

*Figure 22*

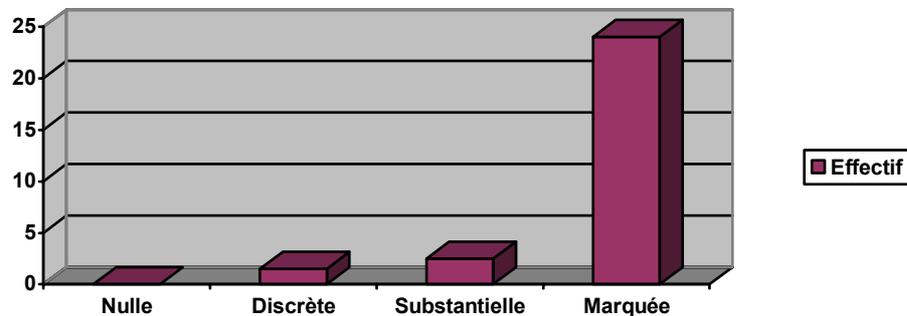
*LESIONS SURAJOUTEES A LA LESION TRAITEE*



Cependant, la lésion traitée reste dans la grande majorité le point essentiel du tableau clinique ; le questionnaire « cas clinique » établit une échelle d'implication de la lésion traitée, de nulle à marquée, correspondant à des notes de 0 à 5. Les résultats sont reportés dans la figure ci-dessous.

Figure 23

IMPLICATION DE LA LESION TRAITEE PAR L'IRAP DANS LE TABLEAU CLINIQUE DES  
DIFFERENTS CAS DE L'ETUDE



f) Traitement ayant pu être utilisés auparavant

Certains cas inclus dans l'étude étaient considérés comme intraitables car toutes les approches habituellement utilisées, qui ont été développées dans la première partie s'étaient révélées être inefficaces. C'est le cas de GORO., MAB., NOR. qui ont reçu le panel thérapeutique traditionnel et ont été vus dans plusieurs cliniques, HOC. chez qui les corticoïdes sont inefficaces ou VIV. qui a déclenché une forte réaction inflammatoire après le traitement aux corticoïdes. Pour HAI., les corticoïdes étaient efficaces à très court terme mais pas suffisamment longtemps pour se révéler une option thérapeutique intéressante.

Un seul cheval a subi une arthroscopie avant le traitement par l'IRAP (ECU.) : il présentait une arthrose importante du carpe suite à une fracture de l'os accessoire, et l'articulation présentait une inflammation importante : la chirurgie a eu pour but de rincer minutieusement l'articulation. Le traitement a ensuite été réalisé : IRAP et TILDREN simultanément.

Il est fréquent que les chevaux soient traités avec du TILDREN simultanément et notamment pour son action sur les lésions osseuses et les dorsalgies. La ferrure paraît aussi être un point essentiel du traitement.

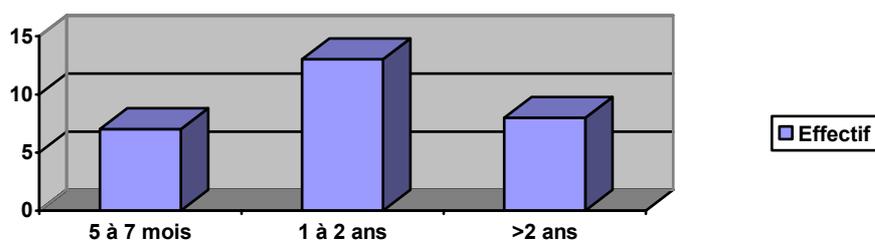
## B. EFFICACITE DU TRAITEMENT

### 1. Temps de recul par rapport au traitement

La chronologie de l'étude définie au début permet de disposer d'une période suffisamment longue post-traitement pour pouvoir évaluer l'évolution clinique des chevaux et leurs performances sportives. Comme on peut le voir dans la *Figure 24*, le groupe d'étude se compose de chevaux ayant été traité il y a 5 à 7 mois, ce qui permet d'envisager un suivi sur du court terme, des chevaux traités depuis 1 à 2 ans ce qui donne une évolution à moyen terme et enfin des chevaux traités depuis plus de 2 ans ce qui permet d'envisager un suivi à long terme.

*Figure 24*

*PERIODE DE REcul PAR RAPPORT AU TRAITEMENT PAR L'IRAP*



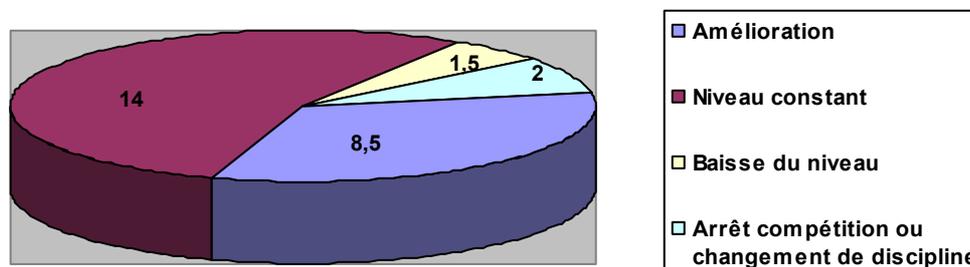
Pour un seul des cas, FAW., la période d'étude a été raccourcie car la jument est décédée de coliques l'été suivant son traitement. Néanmoins, l'évolution de la jument a pu être observée sur les 5 mois suivant son traitement : elle rentre donc dans la *Figure 24* ci-dessous dans la classe des « 5 à 7 mois ».

### 2. Niveau des chevaux après traitement

Pour déterminer si le niveau des chevaux avait globalement varié, leurs participations aux compétitions de CSO ont été relevées avant et après traitement. Deux cas seulement n'étaient pas des chevaux de CSO en compétition ; cependant leur évolution ayant été exceptionnelles, ils ont tout de même été inclus dans l'étude, bien qu'il n'y ait pas de résultats objectifs à l'appui : les chevaux sont en effets passés d'une « activité impossible » à un retour à « activité normale » (GORO. par exemple) [*Figure 25*].

*Figure 25*

*NIVEAU DES CHEVAUX APRES TRAITEMENT, PAR COMPARAISON A LEUR  
NIVEAU D'ACTIVITE INITIALE*



Pour un seul cheval de l'étude, il est impossible d'évaluer les performances post traitement (VIV.). Bien qu'ayant reçu le traitement 11 mois auparavant, il n'a pas participé à de nouvelles compétitions depuis. Le cheval ayant un fort potentiel, les propriétaires veulent faire les choses du mieux possible. Le Dr Lévy précise que le cheval est revenu à un très bon niveau à l'entraînement et qu'il devrait reprendre la compétition d'ici peu. De la même manière que GORO., il est cependant inclus dans la représentation graphique car les entraînements laissent présager de très bonnes performances sportives.

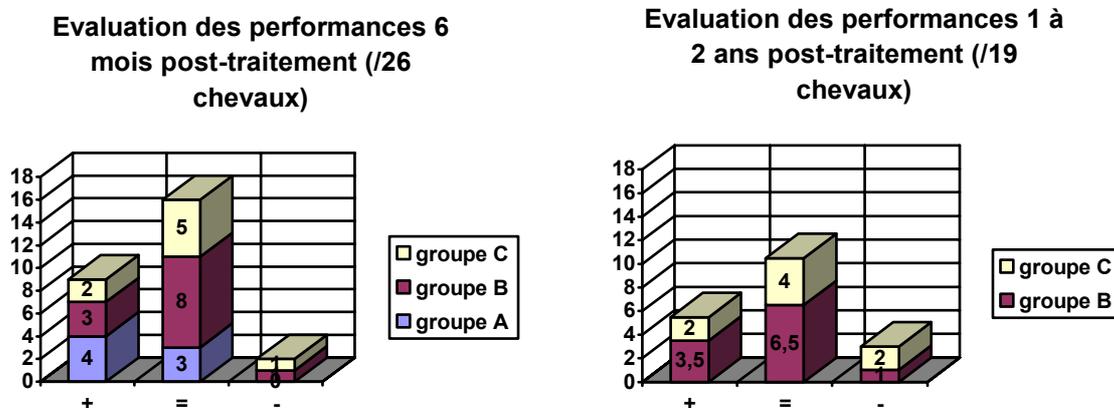
Afin d'évaluer les performances post-traitement des chevaux au cours du temps, les deux analyses suivantes ont été menées [*Figure 26 et Figure 27*]:

- les variations de niveau obtenues dans les 6 mois post-traitement pour tous les chevaux (puisque l'on a au moins un recul de 6 mois)
- l'évolution du niveau 1 à 2 ans post-traitement, évaluation que l'on peut obtenir sur la majorité des chevaux, sauf ceux pour lesquels l'étude se situe juste 6 mois post-traitement.

Le terme « niveau » signifie ici la catégorie d'épreuves dans lequel les différents chevaux sont engagés. Le niveau est considéré identique si le type d'épreuve dans lequel le cheval est engagé est le même avant et après le traitement, il est considéré amélioré si le niveau d'épreuve augmente (augmentation de catégorie et/ou de hauteur) et enfin il est considéré diminué si c'est l'inverse. Ceci constitue une évaluation subjective des performances puisque c'est le propriétaire lui-même qui choisit le type d'épreuve dans lequel il engage son cheval, ceci n'étant basé sur aucun critère scientifique.

Figure 26 et Figure 27

NIVEAU DES CHEVAUX A DIFFERENTS STADES POST-TRAITEMENT



**Remarque :** le groupe A rassemble les chevaux pour lesquels le recul post-traitement est de 6 mois environ (5 à 7 mois). Le groupe B, les chevaux suivis 1 à 2 ans post traitement et enfin le groupe C, les chevaux suivis pendant une période supérieure à 2 ans. Les performances sont divisées en 3 catégories : + représente les chevaux dont le niveau s'est amélioré, = les chevaux dont le niveau est stable et - les chevaux dont le niveau a diminué post traitement. Les graphiques représentent le nombre cumulatif des chevaux des trois groupes appartenant à chaque catégorie.

Il est enfin possible de compléter cette première évaluation des performances des chevaux par une autre méthode plus objective. Celle-ci consiste à étudier la différence pré et post traitement du rapport {montant des gains/montant des engagements}. Ce rapport est obtenu en faisant le rapport de la somme des gains obtenus durant les années précédant (ou suivant) le traitement sur la somme des montants des engagements durant les années précédant (ou suivant le traitement). Les résultats sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

*Tableau 7*

*BENEFICES REALISES PAR LES CHEVAUX PRE ET POST TRAITEMENT PAR L'IRAP*

	RAPPORT GAINS/ENGAGEMENTS PRE-T	RAPPORT GAINS/ENGAGEMENTS POST T	VARIATION
<i>ALI.</i>	0,86	0,93	↑
<i>BAR.</i>	1,89	0,14	↓
<i>DER.</i>	0,83	0,66	↓
<i>ECU.</i>	0,23	0,003	↓
<i>ENF.</i>	0,28	0,15	↓
<i>FAW.</i>	0,46	0,5	↑
<i>GORA.</i>	0	0	=
<i>HAI.</i>	0,96	0,49	↓
<i>HOC.</i>	0,05	Pas de compétition (T récent)	###
<i>HOZ.</i>	0,25	0,44	↑
<i>IDA.</i>	0,16	Pas de compétition (T récent)	###
<i>IRO.</i>	0,34	Pas de compétition	###
<i>JAE.</i>	0,73	0,58	↓
<i>KIK.</i>	10,7	31 110	↑
<i>KLO.</i>	0	0	=
<i>KOA.</i>	1,64	1	↓
<i>LAN.</i>	1,34	1,67	↑
<i>MAB.</i>	1,16	1,87	↑
<i>MAT.</i>	3,11	1,38	↓
<i>NOR.</i>	0,78	0,34	↓
<i>ORC.</i>	0,60	0,47	↓
<i>PAL.</i>	1,52	0,02	↓
<i>PEP.</i>	Pas de compétition	0,23	↑
<i>QUI.</i>	0,53	0,45	↓
<i>VIV.</i>	0,52	Pas de compétition	###
<i>WHA.</i>	0	0,32	↑

Au vu de ces calculs, seuls 7 chevaux de l'effectif étaient réellement « rentables » pré-traitement, avec un rapport gain/engagement supérieur à 1. Trois chevaux étaient presque rentables avec un rapport compris entre 0,80 et 1 ; un cheval n'avait pas encore commencé la compétition ; les 15 chevaux restant (ne sont pas comptés ici GORO. et ARG. qui ne participent pas à des compétitions officielles) ne sont donc pas rentables à la base, leurs engagements représentant un montant plus important que leurs gains.

Après le traitement par l'IRAP, huit chevaux présentent de meilleures performances en concours, quatre n'ont pas encore repris la compétition : soit parce que le traitement est trop récent (environ 6 mois après le début du traitement, pour deux d'entre eux), soit parce que le cheval a été vendu ce qui est le cas pour IRO., soit parce que les propriétaires souhaitent prendre leur temps lorsque le cheval à un réel potentiel : c'est le cas de VIV..

Dans douze cas, le rapport gain/engagement a diminué et il est resté constant pour deux chevaux. Concernant ce dernier rapport gain/engagement, un test de Student pairé qui

permet une comparaison cheval par cheval, pré et post-traitement, ne s'est pas révélé significatif au seuil de  $p < 0,05$ . Il n'y a donc statistiquement pas de différence entre les performances des chevaux pré et post-traitement.

### **3. Evaluation des signes locaux, de la boiterie**

Dans 27/28 cas, soit pour 96% de l'effectif, une amélioration des signes locaux est observée avec notamment une réduction de la synovite associée au problème. Les tests de flexion sont négatifs lors des contrôles. Dans un seul cas de l'étude, la synovite a diminué mais pas de manière remarquable : il s'agit d'ORC.. Cependant, cela ne semble pas avoir d'influence sur les capacités de la jument.

De la même manière, la boiterie disparaît pour la majorité des chevaux, lors des examens locomoteurs de suivi. Un seul cas n'a jamais présenté de boiterie ; il s'agit du cheval dont la découverte a été fortuite lors de la visite d'achat. Il n'est donc pas compté dans ces résultats et les résultats seront donc exprimés par rapport à un total de 27 chevaux. 21/27 chevaux ne présentent plus de boiterie soit 77,8% d'entre eux. Cinq chevaux présentent une diminution notable de la boiterie mais pas une disparition totale, soit 18,5% des chevaux.

## **C. SATISFACTION**

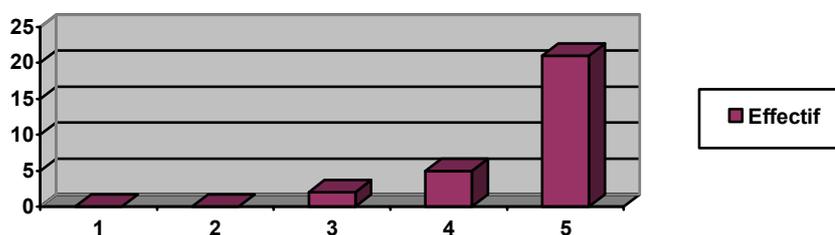
### **1. Satisfaction du vétérinaire**

Pour définir la satisfaction du vétérinaire et des propriétaires, nous avons défini dans le questionnaire une grille de satisfaction de 1 à 5 : 5 représentant la satisfaction maximale et 1 la déception.

Concernant le vétérinaire, les résultats sont plutôt positifs comme le montre la *Figure 28* ci-dessous. Dans 21/28 cas, ce qui représente un pourcentage de 75%, le vétérinaire est très satisfait du résultat obtenu. Il n'est jamais déçu et n'a jamais d'avis mitigé sur la réponse au traitement.

*Figure 28*

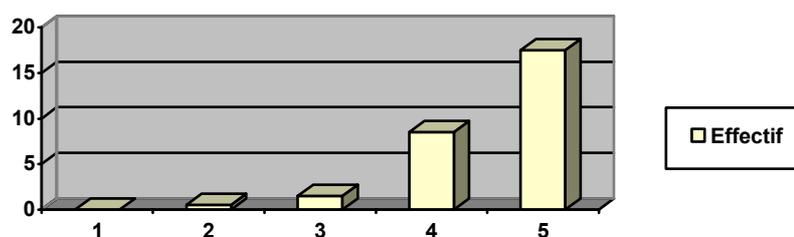
*SATISFACTION DU VETERINAIRE VIS-A-VIS DU TRAITEMENT PAR L'IRAP,  
DEFINIE SUR ECHELLE DE 1 à 5*



## 2. Satisfaction des propriétaires

*Figure 29*

*SATISFACTION DU CLIENT VIS-A-VIS DU TRAITEMENT PAR L'IRAP, DEFINIE  
SUR UNE ECHELLE DE 1 à 5*



Les clients sont légèrement moins satisfaits que le vétérinaire : 62,5% seulement sont très satisfaits du résultat obtenu (17,5/28), 30,4% d'entre eux sont seulement satisfaits.

Les remarques associées à cette notation sont souvent au sujet d'un problème concomitant non réglé et qui empêche le cheval de revenir à son meilleur niveau. Par exemple, les propriétaires d'ENF. attribuent une note de 3 à 4 car le cheval est droit mais est encore « bloqué » au niveau du dos. Pour WHA., le problème d'éparvin gêne toujours le cheval.

Des notations inférieures peuvent être en rapport avec un bon retour en compétition juste après le traitement, suivi d'une baisse ultérieure de niveau : les propriétaires de HAI. donnent une note de 2 à 3 au traitement pour cette raison.

Les propriétaires d'IRO. ont donné une note de 3 à 4 seulement. La jument avait cependant des bons résultats lorsqu'elle était sous traitement, et a pu être vendue courant été 2008. Cependant, alors qu'elle n'était plus sous traitement à ce moment là, le test de flexion était à nouveau positif (cela n'ayant d'ailleurs pas empêché la vente).

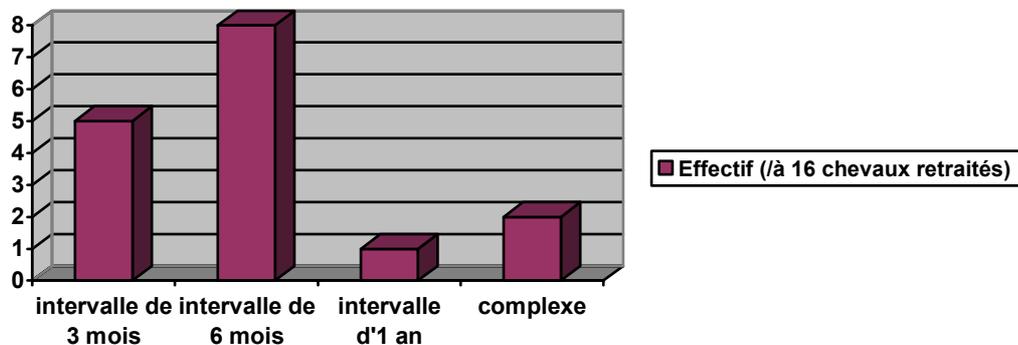
## D. SUIVI

### 1. Re-traitement à l'IRAP

Seize chevaux sur les vingt-huit de l'étude ont été retraités avec l'IRAP après le protocole de base. Il s'agit souvent d'une injection répétée à trois ou six mois après la fin du premier traitement. Parfois, le traitement est répété ainsi tous les 3 à 6 mois. Quelques cas anciens ont été retraités avec un protocole complet 1 à 2 ans après le premier traitement comme cela a été le cas pour GOR..

*Figure 30*

*REPRISE DU TRAITEMENT IRAP APRES LE PROTOCOLE INITIAL  
(/16CHEVAUX)*



Remarques :

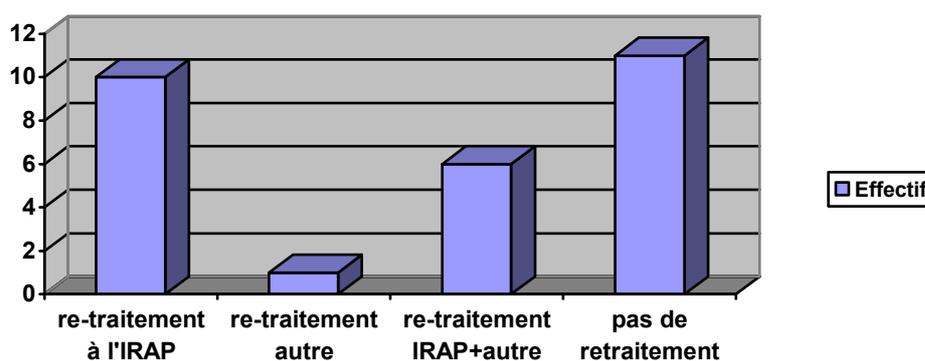
- HOC. fait partie des chevaux dont le traitement a été repris à intervalle de 3 mois. Chaque nouveau traitement consiste en deux injections à un mois d'intervalle.
- JAE. rentre dans la catégorie des chevaux retraités à 6 et 12 mois : cependant, seuls les pieds ont été retraités ; il n'a pas été nécessaire de réinjecter le grasset.
- Dans les protocoles complexes, se trouvent BAR. et GORO.. BAR. a été retraité d'abord à 3 et 6 mois après le premier traitement, puis il a reçu un nouveau protocole complet et a été retraité un an après celui-ci. GOR. a été retraité 2 fois à un an d'intervalle après le premier traitement, puis 3 fois à 6 mois d'intervalle et a enfin reçu un protocole complet.

## 2. Autres traitements

Il est possible que les chevaux aient été à nouveau traités pour leur problème locomoteur, après le protocole IRAP, et ce avec un traitement différent. La *Figure 31* ci-dessous présente les différents cas possibles de suivi du traitement : reprise ou non, et de quelle manière.

*Figure 31*

*SUIVI DU TRAITEMENT : NOUVEAU TRAITEMENT AVEC IRAP, TRAITEMENT AUTRE, RE TRAITEMENT A L'IRAP+AUTRE OU AUCUN RETRAITEMENT*



2 groupes assez nets se distinguent : les chevaux non re-traités pour un problème locomoteur et les chevaux ayant été retraités avec l'IRAP. Ils représentent chacun un pourcentage de 39% et 36%. On remarque qu'un certain nombre de chevaux (6 dans l'étude), ont reçu une médication dite traditionnelle en plus du retraitement à l'IRAP : il s'agit dans la plupart des cas de TILDREN et/ou de médicaments pour le dos : mésothérapie ou infiltration para-vertébrale. Dans un seul cas, les propriétaires ont souhaité arrêter l'IRAP après avoir utilisé l'ensemble des doses, et ce pour une question de coût ; le traitement s'est dans ce cas poursuivi avec des corticoïdes.

## E. Aspect financier : comparaison du coût des traitements

### 1. IRAP

Tout traitement à l'IRAP est précédé d'un examen locomoteur complet ainsi que d'examen d'imagerie complémentaires : plusieurs radiographies et échographies généralement.

L'IRAP s'avère être un traitement assez coûteux : il faut compter 750€ pour un prélèvement sanguin de 50 mL et la préparation du sérum associé. Chaque injection est ensuite facturée 60€ auxquels s'ajoutent le prix de la tranquillisation et du pansement. La clinique fait en général signer des devis de 1500€ avant de débiter le traitement.

## **2. Autres**

Les autres traitements administrés en cas d'affections locomotrices le sont aussi après un examen locomoteur complet et des examens d'imagerie complémentaires : le coût de base est donc le même avant de débiter le traitement.

Les autres traitements utilisés à la clinique pour ce type de lésions avant l'emploi de l'IRAP étaient les corticoïdes, l'acide hyaluronique et le TILDREN. Dans la plupart des cas, ces médicaments sont associés à une ferrure correctrice.

Les corticoïdes coutent moins de 50€ en ce qui concerne le médicament lui-même, auxquels il faut rajouter les actes : une centaine d'euros pour une injection intra-articulaire et les frais liés au pansement ; ceci représente donc une somme de 150€ minimum. Il faut de plus fréquemment renouveler le traitement tous les six mois.

L'acide hyaluronique coute 100 à 200€ en fonction de l'articulation traitée (et donc du volume injecté). A cela, il faut ajouter le coût des actes comme pour les corticoïdes, soit ici aussi une centaine d'euros : le total s'élève donc entre 200 et 300€ au minimum. Le traitement doit aussi être repris fréquemment : tous les 6 mois au moins.

Le TILDREN représente un budget de 500€ pour le produit en lui-même et est administré en perfusion. Il est renouvelé aussi souvent que nécessaire, et de manière systématique en début de saison de concours.

Enfin, une ferrure orthopédique sur les antérieurs, lorsque les 4 pieds restent ferrés coûte 150 à 200€.



## TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

*Intérêts et limites de l'étude, discussion des résultats, comparaison avec les études expérimentales disponibles à ce jour.*

Cette partie a pour but de porter un regard critique sur notre étude qui a été réalisée en s'attachant notamment à définir l'intérêt qu'elle présente tout en tenant compte de ses limites. Les résultats obtenus dans la partie précédente seront par ailleurs analysés et discutés afin d'en tirer l'interprétation la plus objective possible.

Enfin l'étude sera comparée dans son ensemble aux études expérimentales réalisées sur l'IRAP : choix de l'effectif, tests utilisés, résultats obtenus ce qui permettra de situer l'étude par rapport aux travaux déjà effectués et d'en dégager les qualités et les défauts.



# I. DISCUSSION

## A. INTERETS ET LIMITES DE L'ETUDE

### 1. Limites du protocole

#### a) *Biais majeurs du protocole*

Le protocole présente deux limites, de taille cependant. Tout d'abord l'absence de groupe témoin et d'étude en aveugle ne permet pas de prendre en compte l'effet placebo ; l'efficacité réelle du produit est donc difficile à mettre en évidence car il est impossible de comparer l'amélioration obtenue avec celle qui aurait été observée en l'absence de tout traitement et/ou en laissant aux affections un temps de rémission suffisant. Cependant, cette étude étant une étude de terrain, réalisée en clinique privée, il est impossible pour le vétérinaire d'envisager la mise en place de tels protocoles sans subventions associées ; et ce notamment car la majorité des clients concernés par l'étude possèdent des chevaux de concours dont les résultats permettent un gain financier. Il est ainsi inenvisageable pour eux de perdre une saison de concours avec un cheval potentiellement non guéri car non traité. De plus, le fait de savoir que tous les chevaux ont été traités tend probablement à majorer l'effet placebo sur l'évaluation de ce traitement.

La seconde limite vient de l'étude de lésions spontanées donc différentes selon les chevaux par leur origine, leur évolution et les éventuels traitements qu'elles ont pu recevoir. On ne se trouve pas donc dans des conditions standardisées, telles que cela peut être le cas dans les études expérimentales : tous les chevaux y sont sélectionnés pour avoir les mêmes critères épidémiologiques, ont une même lésion créée artificiellement par l'homme et sont suivis pendant le même laps de temps avec une étude des mêmes paramètres. C'est afin de diminuer ce biais dans notre étude que les chevaux choisis sont uniquement des chevaux de CSO en activité, donc soumis au même type de contraintes articulaires et que l'étude est focalisée sur des arthropathies dégénératives. Ainsi si les lésions ne sont pas situées dans la même articulation, si l'origine n'est pas la même, elles ont tout de même une physiopathologie comparable ce qui rend la comparaison entre les cas possible.

Ces critères imposés ont rendu la recherche des cas plus difficile, car plus restreinte ; la technique étant relativement récente on compte moins d'une centaine de chevaux traités

avec ce produit à la clinique. Le nombre total d'articulations traitées est en revanche plus important car on a pu voir dans l'étude que nombreux étaient les chevaux pour lesquels plusieurs articulations étaient traitées simultanément. L'effectif final est donc restreint : seuls 28 chevaux ont été retenus sur un effectif initial de 75.

Les données chiffrées présentées dans la partie « résultats » n'ont donc pas une puissance statistique élevée. Il convient alors de considérer cette étude plus dans un objectif essentiellement descriptif, justifiant les méthodes employées dans l'analyse des résultats.

### *b) Recueil des données*

La qualité des informations recueillies n'est pas rigoureusement comparable entre les cas malgré la précision du protocole d'examen : notamment la précision de l'anamnèse varie selon la personne-source et l'ancienneté du cas et selon l'archivage plus ou moins rigoureux des données à la clinique. De ce fait, l'éventail des données disponibles est limité et n'est pas strictement comparable selon les chevaux.

De nombreux paramètres interfèrent avec les signes cliniques locaux et fonctionnels observés, en particulier la présence simultanée d'autres affections locomotrices et l'influence des traitements divers déjà entrepris.

## **2. Intérêts**

L'objectif et intérêt principal de cette étude rétrospective est :

- d'une part la description de la clinique des chevaux souffrant d'arthropathies dégénératives et susceptibles d'être traités par l'IRAP et la description du protocole de traitement qui leur est appliqué ;
- d'autre part l'évolution médicale, clinique et sportive des chevaux atteints de ces arthropathies dégénératives et traités par l'IRAP.

Les arthropathies ont toutes été diagnostiquées suite à un examen locomoteur approfondi complété par des examens d'imagerie tels que l'échographie ou la radiographie. Ces deux examens ont permis de mettre en évidence les lésions et leur gravité, souvent peu corrélées à la clinique. Ce sont des examens complémentaires qui permettent d'avoir une vision plus globale de la lésion et paraissent indispensables pour établir un diagnostic.

La réalisation du traitement, selon un protocole similaire, du prélèvement sanguin à l'injection permet de définir une méthode standard d'utilisation, semblable à celle définie par le laboratoire lui-même.

Enfin le recueil des performances sportives sur un site officiel permet une objectivité dans les résultats obtenus car ils ne sont pas dépendants d'une appréciation personnelle donc subjective.

## **B. ANALYSE DES RESULTATS**

### **1. Epidémiologie : groupe d'étude**

#### *a) Effectif*

Cette étude n'a pas pour objectif de présenter des résultats épidémiologiques : le nombre de cas est trop faible pour obtenir des chiffres de prévalence. Les caractères propres des chevaux examinés altèrent la représentativité de l'effectif à plusieurs niveaux :

- certains chevaux ont été référés et ont donc déjà été examinés par un ou plusieurs vétérinaires : ces boiteries sont en général anciennes, modifiées par le temps et les traitements déjà mis en œuvre ;
- le coût du traitement et l'arrêt du cheval pendant un temps plus ou moins long, parfois en période de compétition, entraînent une sélection de la clientèle sur des chevaux de sport d'une certaine valeur marchande, appartenant à des particuliers disposant de temps, de moyens et de la motivation nécessaire pour mettre en œuvre ce type de traitement.

#### *b) Age, sexe, race*

Les chevaux sélectionnés étant des chevaux en activité sportive, cette étude inclut des chevaux âgés de 4 à 15 ans. Les premières compétitions officielles sont en effet ouvertes aux chevaux à partir de 4 ans et la majorité des chevaux ayant eu une carrière sportive sont arrêtés vers 15 ans, car leurs performances ont tendance à baisser et ils sont remplacés par des chevaux plus jeunes dans les écuries de concours. Une partie des juments est mise à la reproduction, certains chevaux sont orientés vers une utilisation de loisir et d'autres enfin sont mis à la retraite. La répartition des classes d'âge est logiquement de type gaussienne, avec une majorité de chevaux traités vers 8 à 9 ans ce qui correspond le plus souvent au pic de performance du cheval et lorsqu'ils sont performants, ces chevaux sont suivis de plus près et les propriétaires sont d'avantage prêt à engager des frais importants pour les soigner.

La répartition est à peu près équivalente entre les sexes, et ne semble pas indiquer de prévalence particulière des arthropathies chez les mâles, hongres ou juments.

Les races retrouvées sont celles majoritairement utilisées pour le CSO car en grande partie sélectionnées pour ce caractère : cheval français de selle, chevaux de sport belges et quelques poneys d'obstacle pour la grande majorité. En revanche, les galopeurs, les trotteurs, les chevaux de loisirs et de « club » (trotteurs, galopeurs réformés ou non, chevaux semi-lourds, chevaux d'origine inconnue ...) sont plus rarement représentés. Dans le cas des chevaux de loisir et de club, ce n'est souvent pas la première option thérapeutique choisie compte tenu du coût du traitement notamment. D'autre part la clinique suit peu de chevaux de courses dans sa clientèle (qui par ailleurs sont fréquemment traités par l'IRAP dans des zones géographique proches : région parisienne, Normandie).

## **2. Anamnèse**

### *a) Motif de consultation et signes cliniques*

Les chevaux majoritairement traités par l'IRAP sont des chevaux présentant une gêne fonctionnelle de l'appareil locomoteur (boiteries, gêne ou soulagement dans tous les cas ou presque) associée à une baisse de performance.

Les signes cliniques associés à ces anomalies évidentes de l'examen locomoteur sont la présence d'une synovite associée dans tous les cas, et d'un test de flexion positif dans la majorité des cas. La radiographie et l'échographie permettent de révéler les modifications de l'articulation typiques d'une arthropathie dégénérative : modification de surface et de densité osseuse, présence éventuelle d'ostéophytes ou de fragments d'OCD, synovite ...

### *b) Articulations touchées*

Les articulations majoritairement traitées chez ces chevaux sont le boulet, l'articulation inter-phalangienne distale et le grasset. Ces dernières sont les articulations soumises aux contraintes maximales lors de l'activité de CSO ; en particulier, contraintes en flexion et en extension lors de l'appel et la réception du saut, mais aussi contraintes en rotation lors des virages serrés. L'appareil podo-trochléaire, le jarret et le carpe sont de ce fait des régions moins fréquemment traitées dans notre effectif.

*c) Paramètres susceptibles d'influencer la lésion : ancienneté, traitement entrepris dans le passé, affections concomitantes*

Les lésions observées dans le cadre de l'étude sont en majorité chroniques (pour 68% d'entre elles). Ceci résulte de plusieurs facteurs :

- une partie des lésions évolue à bas bruit et ne se déclare qu'à un stade avancé de dégradation : c'est par exemple le cas des lésions dues à des défauts d'aplombs qui évoluent depuis la naissance et se manifestent à un âge adulte plus ou moins avancé, ou encore des fragments d'ostéochondrose qui ne provoquent de signes cliniques que lorsque leur taille devient importante et gêne le fonctionnement normal de l'articulation ou provoque une douleur.
- Une partie des cas sont des cas référés, comme on l'a vu précédemment, avec des lésions connues (au départ aiguë ou déjà chroniques suivant les patients) mais qui ont eu le temps d'évoluer compte tenu du délai avant le traitement ou des traitements déjà utilisés par le ou les vétérinaire(s) précédant.

Les lésions « aiguës » correspondent dans l'étude à des lésions apparues généralement de manière brutale, suite à un évènement identifié : boiterie suivant une grosse épreuve en concours, boiterie suite au port de crampons. Cependant, il est possible que cet élément déclenchant révèle juste une arthropathie évoluant elle aussi à bas bruit jusque là.

Au caractère chronique de la lésion, on relie donc parfois l'utilisation de traitements ayant précédé celui par l'IRAP. Comme cité précédemment, c'est le cas de quatre chevaux de notre étude qui ont reçu le panel thérapeutique traditionnel et ont été vus dans plusieurs cliniques, mais également celui de HOC. chez qui les corticoïdes sont inefficaces ou VIV. qui a déclenché une forte réaction inflammatoire après le traitement. Pour HAI., les corticoïdes étaient efficaces à très court terme mais pas suffisamment longtemps pour se révéler une option thérapeutique intéressante.

Un seul cheval a subi une arthroscopie avant le traitement par IRAP (ECU.). Il présentait une arthrose marquée du carpe suite à une fracture de l'os accessoire, et l'articulation présentait une inflammation importante. La chirurgie a eu pour but de rincer minutieusement l'articulation. Le traitement a ensuite été réalisé : IRAP et TILDREN simultanément.

De nombreux paramètres interfèrent avec les signes cliniques locaux et fonctionnels observés, en particulier la présence simultanée d'autres affections locomotrices. Les problèmes de dorsalgie sont majoritairement incriminés, mais ces troubles plus que courants sont presque inévitables chez les chevaux de sport.

Dans quelques cas seulement, une tendinite associée a été identifiée, mais traitée par l'IRAP, donc il n'y a pas interférence avec d'autres types de thérapies. La lésion d'éparvin et la fracture du pied sont des lésions connues et antérieures au problème traité dans l'étude : elles sont dans les deux cas traitées par des injections régulières de TILDREN. La fracture est contrôlée et ne gêne pas le cheval, ce qui n'est pas le cas de l'éparvin qui reste un facteur handicapant même après disparition de la lésion traitée par l'IRAP.

La lésion traitée par l'IRAP reste néanmoins d'implication majeure dans le tableau clinique dans la grande majorité des cas ce qui permet, non pas de négliger, mais de minimiser l'impact du traitement éventuellement concomitant des autres lésions présentées chez ces chevaux : on peut donc ainsi marquer l'influence du traitement par l'IRAP sur l'évolution du cheval.

### **3. Efficacité du traitement**

#### *a) Niveau de performance*

Compte tenu des critères de sélection des chevaux de l'étude, la période post-traitement est plus ou moins longue selon les chevaux : cela permet ainsi d'évaluer à court, moyen et long terme l'efficacité du traitement.

En considérant les niveaux d'épreuves dans lesquelles sont engagés les chevaux, quelque soit le recul par rapport au traitement, les chevaux retrouvent dans plus de la moitié des cas un niveau identique à celui précédant l'apparition de la lésion. Il s'améliore même dans plus de 30% des cas : plus de 80% des chevaux de l'étude ont donc un niveau constant à amélioré suite au traitement. Ils ont donc récupéré tous leurs moyens physiques pour arriver à ces performances.

Dans 2 cas sur 28, il y a eu arrêt de la compétition suite au traitement ou changement de discipline : dans le premier cas, cela correspond à une volonté des propriétaires de faire pouliner la jument dont les résultats en compétition n'étaient pas aussi bon que ce à quoi ils s'attendaient. Dans le second cas, le cheval pratiquait déjà le dressage et l'obstacle en

compétition avant le traitement : les propriétaires ont souhaité privilégier le dressage par rapport à l'obstacle car le cheval présentait de meilleurs moyens dans cette discipline.

Lorsqu'on distingue les performances à court et moyen terme, il est évident que les résultats à court terme (6 mois) sont très probants puisque 25 des 27 chevaux ayant repris la compétition à cette période sont autant ou plus performant qu'avant traitement. A moyen terme, on observe une augmentation du nombre de chevaux plus performants, ainsi que du nombre de chevaux moins performants : les résultats sont donc plus mitigés à moyen terme. Ceci montre que les résultats restent individus-dépendants à la fois pour la rémission et pour l'évolution dans le temps. Les résultats restent néanmoins très bons avec 16/19 chevaux plus performants ou autant performants qu'avant, 1 à 2 ans après traitement.

La seconde méthode d'évaluation des résultats fournit des résultats moins satisfaisants mais paraît cependant plus objective. Concernant le niveau d'épreuves dans lesquelles sont engagés les chevaux, on peut en effet penser que les objectifs des propriétaires sont parfois supérieurs aux moyens réels du cheval ; ainsi les cavaliers pourraient engager dans des niveaux d'épreuves identiques ou supérieures à celui pré-traitement alors que le niveau du cheval n'a pas varié, ce qui expliquerait de si bon résultat.

Cependant, en étudiant le rapport « montant des gains en compétition »/« montant des engagements », il apparaît que la majorité des chevaux ne sont pas rentables (20/27, PEP. n'ayant pas débuté les compétitions avant le traitement). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'une partie d'entre eux sont des chevaux de loisir dont l'exploitation par les propriétaires n'a pas pour but une rentabilité. Les chevaux appartenant à des cavaliers professionnels sont en revanche plus performants comme c'est le cas pour BAR., KIK. ou MAT.. Huit chevaux rapportent plus de gains après traitement et deux ont des gains semblables ; il s'agit en particulier des chevaux rentables que l'on peut penser mieux suivis, que ce soit avant la mise en place du traitement, pendant sa réalisation ou au moment de la reprise du travail et des compétitions, avec un choix réfléchi du niveau d'épreuves. Douze chevaux présentent une diminution de performances post traitement. Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs : les chevaux présentant une nette amélioration clinique, les cavaliers sont souvent plus « gourmands » concernant à la fois le nombre d'épreuves et leur niveau, les chevaux ne pouvant pas être aussi performants que voulu. Ceci ne signe donc pas forcément une baisse réelle de performance.

### *b) Appréciation des signes locaux*

Les signes locaux montrent une nette amélioration après le traitement : diminution de la synovite en particulier et de la boiterie. L'arrêt du travail pendant quelques semaines, la reprise très progressive de celui-ci et les soins locaux apportés aux chevaux pendant la période de traitement (bande de repos...) en sont aussi des facteurs clé.

### *c) Satisfaction du vétérinaire et du propriétaire*

Ces appréciations sont totalement subjectives et ne peuvent avoir de valeur substantielle que lorsque l'avis du vétérinaire et du propriétaire concordent. En effet il paraît logique que le vétérinaire ait tendance à rechercher les points positifs du traitement qu'il met en place, tandis que le propriétaire sera beaucoup plus attentif au cheval pendant la période de traitement et aura tendance à relever le moindre point négatif.

D'autre part, les clients jugent aussi l'IRAP par l'investissement que ce traitement représente : cela ajoute une part de subjectivité que le vétérinaire n'a pas. Cette notion se ressentait déjà dans les remarques qui avaient pu être faites au sujet de l'IRAP dans l'étude de S. DUFFY (2006). Les propriétaires pour lesquels le traitement représente un budget très important auront tendance à le sous-noter par rapport à d'autres.

Cependant vétérinaire et propriétaires s'accordent dans 14 cas en étant très satisfaits du traitement, ce qui comprend donc un point de vue médical, sportif et affectif. Cela correspond à la moitié de l'effectif. Ils sont également satisfaits pour 5 des cas. Dans presque 68% des cas, le traitement est donc efficace du point de vue du vétérinaire et du propriétaire.

## **4. Suivi du traitement**

Pour plus de la moitié des chevaux un second traitement est nécessaire après le protocole de base IRAP : ceci montre une des limites du produit qui est le fait d'avoir une efficacité limitée dans le temps. Sur les 16 lésions retraitées, 5 ont nécessité des injections régulières à intervalle de trois mois et 8 à intervalle de 6 mois.

A cette efficacité limitée s'ajoute encore le problème du coût du traitement : les doses de sérum préparées initialement permettent souvent de réinjecter les articulations traitées une à deux fois après le protocole de base. Mais lorsqu'elles sont utilisées, il convient par la suite de réaliser un nouveau prélèvement sanguin, et ainsi de lancer l'équivalent d'un nouveau

protocole de traitement à 1500 €, ce qui n'est pas négligeable dans le « budget vétérinaire » consacré au cheval.

Lors des re-traitements, certains chevaux sont traités simultanément avec du TILDREN ce qui interfère avec l'interprétation de l'efficacité de l'IRAP ; on retrouve aussi ici le problème de la clientèle privée dans laquelle il est d'ordre de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour arriver à une exploitation optimale du cheval.

## II. ETUDE COMPAREE A LA BIBLIOGRAPHIE

Les études expérimentales réalisées à ce jour portent toutes sur des modèles d'ostéo-arthrose induite, aucune n'ayant été réalisée sur des cas d'ostéo-arthrose spontanée comme c'est le cas dans l'étude ici présente. Les lésions induites ont l'avantage d'être relativement identiques les unes par rapport aux autres mais ne sont pas pour autant le reflet de la réalité, les lésions spontanées pouvant être complexes et prendre des formes variables.

### A. ETUDE DE FRISBIE *et al.* (2007) : traitement par l'IRAP de lésions induites sur les articulations médio-carpiennes.

#### 1. Matériels et méthodes

L'une de ses études a été réalisée par FRISBIE D. *et al.* (2007) seize chevaux de 2 à 3 ans, en bonne santé ont été sélectionnés et répartis en deux groupes. Huit d'entre eux ont constitué le groupe placebo, les huit autres le groupe traité. Avant leur inclusion dans l'étude, ils ont tous été soumis à un examen locomoteur, un test physique, des radiographies du carpe et tout épanchement synovial a été relevé.

A J0, tous les chevaux ont subi une arthroscopie bilatérale des articulations médio-carpiennes afin de s'assurer qu'il ne préexistait aucune anomalie. Durant cette opération, un fragment ostéochondral a été créé dans une des deux articulations, choisie au hasard ; il est réalisé de telle sorte qu'il peut adhérer à la capsule articulaire qui lui fait front. L'autre articulation sert d'articulation contrôle.

Pendant toute la durée de l'étude, les chevaux sont soumis à un entraînement identique : une course sur tapis roulant à grande vitesse, cinq jours sur sept par semaine.

A J7, du sang veineux est prélevé à la jugulaire de tous les chevaux : il sera utilisé pour préparer l'ACS du groupe traité, et mesurer les taux basaux d'IL1Ra chez tous les chevaux de l'étude.

Le premier groupe était injecté à J14, J21, J28, J35 avec 6mL de sérum physiologique dans l'articulation présentant de l'ostéo-arthrose. Le groupe traité recevait quant à lui 6mL de

sérum autologue. Les articulations controlatérales reçoivent dans les deux cas 6mL de sérum physiologique.

L'efficacité du traitement a été étudiée à différents niveaux : évaluation clinique de la boiterie (deux fois par semaine, la boiterie étant graduée de 0=absence de boiterie à 5=boiterie sévère), palpation des articulations pour mettre en évidence d'éventuelles synovites et analyse du liquide synovial de l'ensemble des articulations une fois par semaine (protéines totales, cytologies, taux de globules blancs, aspect macroscopique...), radiographies avant l'inclusion dans l'étude, après induction de l'ostéo-arthrose et à la fin du traitement (classement selon une échelle de 0 à 3, 0=aucune anomalie décelable, 3=modifications sévères), étude macroscopique et histologique d'échantillons de cartilage, de membrane synoviale et de capsules articulaires à l'autopsie.

## **2. Résultats**

L'étude montre que les chevaux traités avec le sérum autologue présentent une nette amélioration de la boiterie, contrairement au groupe placebo. D'autre part le sérum autologue réduit de manière significative l'hyperplasie de la membrane synoviale et le taux d'IL1Ra dans le liquide synovial augmente durant le traitement. Enfin, même si les valeurs n'étaient pas significatives, il semble que les articulations traitées avec le sérum autologue présentent un cartilage moins fibrillé ainsi que des hémorragies de la membrane synoviale moindres. Les qualités macroscopiques du liquide synovial semblent ne pas être touchées.

## **3. Conclusion**

Les auteurs concluent donc à une amélioration clinique et histologique des lésions lorsque le patient suit un traitement au sérum autologue par comparaison au groupe placebo. Il est important de noter qu'il n'y a eu aucun effet indésirable causé par le traitement, ce qui confirme l'innocuité du produit, à court terme du moins. Un seul cheval a présenté une augmentation du pourcentage relatif de neutrophiles.

## **B. ETUDE DE FRISBIE *et al.* (2002): Efficacité d'une thérapie génique à base d'IL1Ra dans le traitement de lésions d'ostéo-arthrose induites au niveau de l'articulation médiocarpienne**

Une autre étude réalisée par FRISBIE *et al.* (2002) a cherché à mettre en évidence l'intérêt d'une thérapie génique, visant à introduire le gène codant pour l'IL1Ra dans l'articulation, pour le traitement de l'ostéo-arthrose. Leur choix s'est porté sur un adénovirus comme vecteur, car cela permet de bons résultats de transduction ; avec une séquence de gène homologue pour réduire les réponses immunitaires qui avaient eu lieu avec des séquences hétérologues dans les précédentes études réalisées. De nombreux gènes ont un effet en cas d'ostéo-arthrose : gènes codant pour les récepteurs à l'IL1 et au TNF, ou pour IL10, ou IL4 ; dans cette étude il a été choisi d'étudier l'influence d'un transfert de gène codant pour l'IL1Ra.

### **1. Matériels et méthodes**

#### *a) Analyses préliminaires*

Après création du vecteur *in vitro*, une première manipulation a eu pour but de déterminer la dose thérapeutique idéale. Pour cela, ont été utilisés 6 chevaux âgés de 2 à 5 ans. Différentes doses de virus (0 ; 0,1 ; 1 ; 10 ; 20 ou  $50 \cdot 10^{10}$  particules par articulation) ont été injectées dans les articulations : médio-carpiennes sur un membre et articulations métacarpo-phalangienne sur l'autre membre.

Une analyse du liquide synovial a été réalisée à 3 et 7 jours post traitement, et une fois par semaine jusqu'à ce que l'IL1Ra ne soit plus détectable. La couleur, la transparence du liquide synovial ainsi que la quantité de protéines totales, de globules blancs et le taux d'IL1Ra ont été étudiées.

Enfin, la sévérité de la synovite a été évaluée avant les ponctions de liquide synovial (échelle de 0 à 4), ainsi que la boiterie et le test de flexion.

#### *b) Effectif et caractéristiques*

Pour étudier l'efficacité du traitement, 16 chevaux de 2 à 5 ans, sains, ont été sélectionnés et répartis en deux groupes : un groupe traité et un groupe placebo. Tous les

chevaux ont subi une arthroscopie des deux étages médio-carpiens, au cours de laquelle les chirurgiens ont créé un fragment ostéochondral de 8 mm dans une des deux articulations choisie au hasard. L'os sous-chondral mis à jour a été débridé. Après la chirurgie, les chevaux ont été placés dans des box de taille identique : 3,65\*3,65m. 14 jours après cette opération, les chevaux du groupe traités ont reçu une injection de  $20 \times 10^{10}$  d'Ad-Eq-IL1Ra (dans un volume total de 1 ml) dans l'articulation atteinte, et 1 ml de sérum neutre dans l'articulation contro-latérale. L'Ad-Eq-IL1Ra est le vecteur viral créé pour le gène codant pour l'IL1Ra. Les chevaux du groupe placebo ont reçu une double injection de sérum neutre. Ce même jour, l'entraînement a commencé (course sur tapis roulant) et a continué 5 jours par semaine jusqu'au 70<sup>ème</sup> jour afin de simuler les conditions d'entraînement des chevaux présentant ce type de lésion.

### *c) Tests réalisés*

Les épanchements de synovie, la boiterie et les tests de flexions ont été évalués à J14 et J70, après la chirurgie. Des radiographies des carpes ont été réalisées, avant la chirurgie et à la fin de l'étude à J70. Elles ont été notées en aveugle sur une échelle par un radiologiste (échelle de 0 = pas de changements significatifs à 3 = lyse profonde de l'os sous-chondral avec ou non fragmentation).

La synovie a été prélevée 9 fois à intervalles réguliers, entre la chirurgie et la fin de l'étude (J70 après la chirurgie). Elle a été analysée en routine et les taux d'IL1Ra et de PGE2 ont été quantifiés.

Les chevaux ont été abattus après J70. Les études post-mortem ont porté sur l'étendue et la localisation de l'érosion du cartilage, l'évaluation histologique de la membrane synoviale (infiltration cellulaire, hyperplasie de l'intima, œdème de la sub-intima ainsi que sa vascularisation et sa fibrose : chaque paramètre étant gradué sur une échelle de 0 à 4), l'évaluation histologique du cartilage (fibrillation, nécrose des chondrocytes, formation de chondrose, et pertes de cellules focalement ; graduation de 0 à 4) et l'évaluation biochimique de la matrice cartilagineuse (quantité de GAG, métabolisme du cartilage).

## **2. Résultats**

L'étude *in vitro* a montré une augmentation des doses d'IL1Ra produites par les synoviocytes, parallèlement à l'augmentation des doses vectorielles injectées. L'activité

biologique de l'IL1Ra a été prouvée par sa capacité à inhiber la formation de PGE2 après une stimulation par de l'IL1 $\alpha$  humaine.

D'autre part, l'injection du vecteur Ad-EqIL-1Ra dans une articulation normale conduit à l'augmentation du taux d'IL1Ra dans le liquide synovial. La durée de production maximale d'IL1Ra (28 jours) est obtenue avec une transduction de 10 et 20\*10<sup>10</sup> particules par articulation. Les taux d'IL1Ra les plus importants sont obtenus avec la dose maximale de particules transduites (50\*10<sup>10</sup>).

Lors de l'étude *in vivo* de l'efficacité du traitement, il a été montré une nette amélioration de la boiterie dans le groupe traité par opposition au groupe placebo. Les épanchements synoviaux sont aussi réduits dans le groupe traité. Les clichés radiographiques ont montré des lésions importantes pour les articulations présentant de l'ostéo-arthrose ; un peu moindre pour le groupe traité mais la différence n'est pas significative. L'étude du liquide synovial n'a pas révélé de changement concernant son aspect ou ses concentrations cellulaires. Cependant, les taux d'IL1Ra étaient fortement augmentés dans les articulations traitées et ce 7, 14 et 21 jours après transduction (soit 21, 28 et 35 jours après création de la lésion).

Les analyses post-mortem ont révélé que les lésions anatomiques correspondaient à la formation d'une ostéo-arthrose dans une zone adjacente au fragment ostéo-chondral (cela suggère que la lésion est secondaire à la lésion chirurgicale créée initialement). L'infiltration de la membrane synoviale par les lymphocytes est plus importante en présence du transfert. L'hyperplasie de l'intima et l'œdème de la sub-intima augmentent en présence des lésions d'ostéo-arthrite ; ils sont beaucoup plus importants que dans une articulation saine. La formation de chondroïtine-sulfate est bien supérieure en cas d'ostéoarthrite, de même que la production de GAG. On note une production de GAG supérieure dans les articulations traitées mais la différence n'est pas significative.

### **3. Conclusion**

L'étude citée ici n'utilise pas des lésions spontanées d'ostéo-arthrose. Cependant c'est la première étude qui utilise un gène autologue vectorisé par un adénovirus. L'injection du traitement a lieu 14 jours après la création de la lésion ce qui diffère des autres études réalisées dans lesquelles on administrait le traitement 48h après la chirurgie. Compte tenu des résultats favorables obtenus, un tel traitement semble intéressant pour maintenir des articulations saines même après un traumatisme de ce type.

## **C. COMPARAISON AVEC LES RESULTATS DE L'ETUDE**

L'étude présentée dans ce travail ne présente pas la même rigueur scientifique que les études expérimentales qui viennent d'être évoquées, et ce, car elle ne dispose pas de groupe témoin.

### **1. Effectif**

Concernant l'effectif étudié, il faut remarquer que les groupes utilisés dans les études expérimentales sont de taille limitée. Dans les deux cas, les études portent sur 16 chevaux divisés en deux groupes. Notre travail porte sur un nombre supérieur de chevaux (presque le double). Plusieurs articulations étaient de plus traitées dans la majorité de nos cas, augmentant encore le nombre d'articulations soignées par rapport à la bibliographie. Cependant les études expérimentales présentent l'avantage de se limiter à une seule articulation ce qui apporte une plus grande précision dans les résultats obtenus, tant pour la réalisation de l'examen locomoteur que pour l'évaluation de l'efficacité du traitement.

### **2. Lésions**

D'autre part les lésions étant spontanées, elles sont plus variables et ne sont pas parfaitement soumises aux mêmes contraintes, à la fois physiologiques et celles dues à l'entraînement, alors que ces deux paramètres sont standardisés dans les études expérimentales : chevaux « identiques », avec induction de lésions similaires dans une articulation donnée et qui sont ensuite soumis à un programme d'entraînement type (ce programme mimant plus les contraintes existant chez les chevaux de courses que celles qui peuvent être rencontrées chez les chevaux de CSO). Cependant, la répétabilité des actes chirurgicaux effectués par la main de l'homme n'est pas certaine.

En revanche l'étude menée ici à l'avantage de présenter des lésions spontanées, sièges des véritables processus physio-pathologiques délétères. En effet les arthropathies spontanées ne sont pas en majorité causées initialement par un fragment d'OCD comme c'est le cas dans ces études expérimentales (on a par exemple dans notre étude un seul cas présentant des fragments d'OCD sur 28 cas au total). Le rythme de travail imposé aux chevaux est variable selon le cheval lui-même et l'écurie dans laquelle il se trouve. Cela introduit bien sur des biais

dans l'étude, comme nous l'avons déjà évoqué auparavant, mais cela reproduit les conditions réelles d'emploi du produit sur le terrain.

### **3. Complexité des cas**

Les études expérimentales ont pour avantage de porter sur des lésions uniques garantissant l'implication totale de la lésion dans le tableau clinique. D'autre part cela permet aussi de traiter uniquement cette lésion, et donc de n'utiliser pendant la période d'étude que le traitement dont on veut évaluer l'efficacité. Dans notre étude, plusieurs articulations sont souvent touchées chez un même cheval, ne permettant qu'une évaluation plus globale du traitement. D'autre part les lésions associées, en particulier les dorsalgies, bénéficient d'une médication appliquée simultanément, ce qui peut brouiller les résultats. Dans le cas de la mésothérapie, le traitement est relativement local ce qui limite les interférences possible avec le traitement intra-articulaire. En revanche les interactions possibles entre le TILDREN et l'IRAP ne sont pas négligeables et il n'est pas possibles d'évaluer distinctement dans quelle mesure les deux traitements peuvent interférer : synergie d'action, action différente ? Quel traitement a pu avoir la meilleure efficacité ? ...

### **4. Administration du traitement**

Dans les études expérimentales, les lésions sont créées de manière brutale et sont de taille importante. De plus les chevaux sont soumis immédiatement à un entraînement intensif. Ceci diffère fortement des lésions chroniques d'apparition très progressive et associées à un travail variable. D'autre part, le traitement est administré dans ces études expérimentales, très rapidement après la création de la lésion. Bien que l'évolution de celles-ci soit accélérée compte tenu des paramètres évoqués ci-dessus, les conditions physiopathologiques ne peuvent pas être les mêmes que celles rencontrées dans une articulation où les modifications s'effectuent à bas bruit. Le traitement n'agit donc clairement pas sur le même stade d'évolution des lésions que celui qu'on peut retrouver dans la réalité.

De plus, l'utilisation du membre controlatéral de chaque cheval comme base de comparaison pour l'évaluation des lésions et des signes locaux peut présenter un biais important. En effet, il a été montré dans de nombreuses études de ce type, que les traitements mêmes locaux (et à fortiori les traitements par voie générale) avaient la capacité de diffuser

dans l'organisme et donc dans le membre controlatéral. Dans le groupe traité, les caractéristiques du membre considéré sain pourraient donc être modifiées par une imprégnation même minime par l'IRAP.

## **5. Critères d'étude**

Les paramètres étudiés pour poser le diagnostic et évaluer l'efficacité du traitement sont semblables : examen locomoteur complet, examen d'imagerie, détection d'une éventuelle synovite ou chaleur, avant et après traitement. Les études expérimentales permettent l'exploitation de données supplémentaires car elles disposent de plus de temps et de moyen, et les chevaux sont systématiquement abattus pour des analyses histologiques de l'articulation. Cela permet donc d'obtenir une évaluation plus globale de l'efficacité du traitement et pas seulement d'un point de vue clinique (symptômes et résultats en compétition).

Cependant, les études expérimentales négligent l'aspect purement fonctionnel dans l'évaluation de l'efficacité du traitement : elles analysent les degrés de boiterie mais n'évaluent pas les performances réalisables par le cheval après le traitement. L'étude ici présentée prend en compte cet aspect, qui est sans doute le plus important aux yeux des propriétaires, en exploitant les résultats en concours pré et post-traitement IRAP.

## **6. Résultats**

Les études expérimentales ou l'étude menée ici apportent des résultats très similaires : dans tous les cas, des améliorations très nettes de la boiterie, une diminution des signes locaux, des lésions radiographiques moins évoluées et plus stable ont été observées. Dans le cas des études bibliographiques, des améliorations histologiques et biochimiques, et dans le cas de notre étude une augmentation globale des performances des chevaux en compétition avec des propriétaires et des vétérinaires majoritairement contents ont aussi été mis en évidence.

Une des limites des études présentées dans la bibliographie est le peu de recul qu'elles ont par rapport au traitement, puisque les chevaux sont abattus au maximum 2 mois après le début du traitement. Il est donc impossible d'évaluer la durée d'action de l'IRAP à plus long terme et l'éventuelle nécessité de traitements ultérieurs. Inversement l'étude ici menée a montré qu'une des limites du traitement par l'IRAP était sa durée d'action limitée dans le

temps, puisque la majorité des chevaux ont du être traités plusieurs fois. Il serait donc intéressant de pouvoir évaluer expérimentalement les modifications histologiques et biochimiques qui interviennent après 2 mois et qui pourraient expliquer les raisons d'une efficacité de courte durée ainsi que d'objectiver par une approche expérimentale les effets d'injections répétées d'IRAP.

## CONCLUSION

Cette étude est la première réalisée à ce jour en clinique pour définir l'intérêt du traitement par l'IRAP, ce qui lui donne toute son originalité. Bien que présentant des similitudes avec les études expérimentales, elle tient toutefois une place importante par le rôle complémentaire qu'elle occupe.

Les résultats au sujet de la technique sont plutôt encourageants avec de très bonnes améliorations des examens locomoteurs et des signes locaux, ainsi que des utilisateurs satisfaits. De part son mode d'action très ciblé sur l'inhibition des mécanismes pathologiques articulaires, l'utilisation de l'IRAP présente un intérêt non négligeable par rapport aux traitements articulaires couramment utilisés à ce jour qui ont une action anti-inflammatoire plus globale mais ne bloquent pas réellement les processus pathologiques à leur origine.

Il est évident que l'étude aurait plus de poids si elle avait pu être menée en double aveugle, et sur un effectif de chevaux plus important ; cela constituera certainement un autre travail sur le sujet.



## BIBLIOGRAPHIE

- AUER J., FACKELMAN G., Treatment of degenerative joint disease of the horse a review and commentary. *Vet Sur*, 1981, **2** : p. 80-90.
- CARMONA J.U., ARGUELLES D., CLIMENT F., *et al.*, Autologous platelet-rich plasma injected intraarticularly diminished synovial effusion and degree of lameness in horses affected with severe joint disease. *14<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the European College of Veterinary Surgeons*. Lyon, France, Juillet 7-9, 2005.
- CARON J.P., Intra-articular injections for joint disease in horses, *VETERINARY CLINICS Equine Practice*, 2005, **21**, p. : 559-573.
- CARON J.P., GENOVESE R.L., Principle and practices of joint disease treatment in ROSS M.W., DYSON S., Diagnosis and management of lameness in the horse, editors SAUNDERS, 2008, 746-757.
- CARON J.P., LAVERTY S., ROBION F., Arthrose équine : physio-pathologie et aspects actuels des traitements. *Prat. Vét. Equine*, 1996, **28(3)** : p. 185-193.
- CARON J.P., TARDIF G., MARTEL-PELLETIER J., DiBATTISTA J.A., GENG C., PELLETIER J.P., Modulation of matrix metalloprotease 13 (collagenase 3) gene expression in equine chondrocytes by interleukin 1 and corticosteroids. , *American journal of veterinary research*, 1996, **57(11)** : p. 1631-1634.
- CARON J.P., FERNANDES J.C., MARTEL-PELLETIER J., TARDIF G., MINEAU F., GENG C., PELLETIER J.P., Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum*, 1996, **39** : p. 1535-1544.
- CHAY S., WOODS W.E., NUGENT T., The pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the horse : flunixin meglumine (Banamine), *Equine Practice*, 1982, **4** : p. 16-23.
- Clinique Equine de Perdreauxville, Site de la Clinique Equine de Perdreauxville, Mis à jour en 2006 [[www.clinique-equine.perdreauxville.fr](http://www.clinique-equine.perdreauxville.fr)]
- COUZIN J. Drug safety. Withdrawal of Vioxx casts a shadow over COX-2 inhibitors, *Science*, 2004, **306(5695)** : p.384-385.
- DENOIX J.M., THIBAUD D., RICCIO P., Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease : a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Equine Vet Journal*, 2003, **35(4)** : p. 407-413.
- DINARELLO C.A., THOMPSON R.C., Blocking IL-1 : interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro, *Immunol today*, 1991, **12** : p. 404-410.
- DU J., WHITE N., EDDINGTON N.D., The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate after oral and intravenous single dose administration in the horse. *Biopharm Drug Dispos*, 2004, **25(3)** : p. 109-116.

- DUFFY S., Développement d'un nouveau traitement l'IRAP, *Rapport de stage pour le BTS agriculture*, 2006.
- FAYOLLE P., Médicaments et articulation, *G.T.V. 1985*, **6** : TE, O47 : p. 65-72.
- FORTIER L., Systemic therapies for joint disease in horses, *VETERINARY CLINICS Equine Practice*, 2005, **21** : p. 547-557.
- FRISBIE D., Future directions in treatment of joint disease in horses, *VETERINARY CLINICS Equine Practice*, 2005, **21** : p.713-724.
- FRISBIE D., GHIVIZZANI SC., ROBBINS PD., EVANS CH., McILWRAITH CW., Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene, *Gene Therapy*, 2002, **9** : p.12-20.
- FRISBIE D., KAWCAK C., WERPY N., PARK R. , McILWRAITH CW., 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(3)** : p. 290-296.
- FRISBIE D., KAWCAK C., McILWRAITH CW., Evaluation of autologous conditioned serum using an experimental model of equine osteoarthritis, *AAEP 2005*, **51** : p. 374-375.
- FRISBIE D., OXFORD J.T., SOUTHWOOD L. and al., Early events in cartilage repair after subchondral bone microfracture, *Clin Orthop*, 2003, **407** : p. 215-227.
- FRISBIE D., TROTTER G.W., POWERS B.E., *et al.*, Arthroscopic subchondral bone plate microfracture technique augments healing of large chondral defects in the radial carpal bone and medial femoral condyle of horses, *Vet Surg*, 1999, **28** : p.242-255.
- GIBSON K.T., HODGE H., WHITTEM T., Inflammatory mediators in equine synovial fluid, *Australian Vet. J.* 1996, **73(4)** : p. 148-151.
- GLOSH P., The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment, *Semin Arthritis Rheum*, 1999, **28(4)** : p.211-267.
- GOLDRING MB., Anticytokine therapy for osteoarthritis, *Expert opin biol therapy*, 2001 **1** : p. 819-825.
- GOODRICH L., NIXON A., Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review, *The veterinary journal*, 2006, **171** : p. 51-69.
- GRANOWITZ EV., CLARK BD., MANCILLA J., DINARELLO CA., Interleukin-1 receptor antagonist competitively inhibits the binding of interleukin-1 to the type II interleukin-1 receptor. *J biol chem*, 1991, **266** : p. 14147-14150.
- HUNG *et Al.*, Suppression of the intraarticular response to interleukin-1 by transfer of the interleukin-1 receptor antagonists gene synovium, *Gene therapy*, 1994, **1** : p. 64-69.
- KAWCAK C.E., FRISBIE D.D., TROTTER G.W., McILWRAITH C.W., GILLETTE S.M., POWERS B.E., WALTON R.M., Effects of IV administration of sodium hyaluronate on carpal joint in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *American Journal of Veterinary Research*, 1997, **58** : p. 1132-1140;
- LEES P., HIGGINS A.J., Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal and inflammatory drugs in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 1985, **17** : p.83-96.

- LORRAIN P. L'examen physique, biochimique et cytologique du liquide synovial en médecine équine, *Thèse Méd. Vét.*, Alfort. 1992, n°111.
- McILWRAITH C.W., TROTTER G.W. Joint disease in the horse. Philadelphie : Saunders W.B.. 1996 : 490 p.
- MEIJER H., REINECKE J., BECKER C., THOLEN G., WEHLING P., The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction, *Inflammation research*, 2003, **52** : p. 404-417.
- MEHINDATE K., al-DACCAK R., AOUDJIT F. *et al.*, Interleukin-4, transforming growth factor beta 1, and dexamethasone inhibit superantigen-induced prostaglandin E2-dependant collagenase gene expression through their action on cyclooxygenase-2 and cytosolic phospholipase A2, *Lab invest.* 1996, **75** : p.529.
- MOISSONNIER P., *Pathologie chirurgicale spéciale, pathologie articulaire*, ENVA, Unité pédagogique de chirurgie, 2004, 74p..
- PELLETIER JP, CARON JP., EVANS C., ROBBINS PD., GEORGESCOU HI., JOVANOVIC D., FERNANDES JC., MARTEL-PELLETIER J., In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum*, 1997, **40** : p.1012-1019.
- PLATT D., BAYLISS M.T., Proteoglycan metabolism of equine articular cartilage and its modulation by insulin-like growth factors, *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1995, **18(2)** : p. 141-149.
- PLATT D., BIRD J.L.E., BAYLISS M.T. Ageing of equine articular cartilage : structure and composition of aggrecan and decorin. *Equine Vet. J.* 1998, **30(1)** : p. 43-52.
- RANG H.P., DALE M.M., Pharmacology. 1987 Londres : Churchill Livingstone, 736 p.
- RIGGS C. M., Osteochondral injury and joint disease in the athletic horse. *Equine veterinary education.* 2006, **18(2)** p : 100-112.
- ROBINSON DR., TASHIJIAN HJ., LEVINE L., Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia; a possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest.* 1975, **56** . p : 1181.
- SMITH RJ. Et al, Biologic effects of an interleukin-1 receptor antagonist protein on interleukin-1 stimulated cartilage erosion and chondrocyte responsiveness. *Arthritis Rheum*, 1991, **34** : p. 78-83.
- STEINBERG JJ., HUBBARD JR., SLEDGE CB., Chondrocyte-mediated breakdown of cartilage, *J Rheumatol.* 1993, **20** p : 325
- WEINBERG T., (2006) [courrier électronique à la Pferdeklinik burg müggenhausen] [www.pferde-klinik.de](http://www.pferde-klinik.de), [www.equineclinic.de](http://www.equineclinic.de) .



## ANNEXE : questionnaire cas clinique :

### PATIENT

\* Nom :

\* Age :

\* Race :

\* Sexe :

\* Niveau d'activité avant le traitement :

### ANAMNESE

\* Articulation touchée (s) :

\* Pourquoi le cheval a-t-il été traité ?

→ Boiterie : oui non . si oui quel grade :

→ Baisse de performance : oui non

→ Signes locaux # sensibilité à la flexion : oui non

# molette : oui non

# vessigon : oui non

→ Problème aigu ou chronique :

→ Autres problèmes :

\* Implication de la lésion dans les troubles cliniques :

→ Nulle / discrète / substantielle / marquée

→ autre lésion (s) pouvant être mise en cause : oui non

si oui laquelle :

### TRAITEMENT

\* articulation traitée (gaine) :

\* volume injecté :

\* dates d'injection :

\* nombre de traitement :

→ injection unique ou protocole en plusieurs injections

→ un seul traitement ou « re-traitement »

### EVALUATION DU RESULTAT

→ avis du véto : 1 2 3 4 5

# amélioration des signes locaux

# boiterie

→ avis du client (exploitation du cheval) : 1 2 3 4 5

# performances du cheval ?

Remarque : 1 : médiocre / 2 : peu satisfaisant / 3 : moyen / 4 : bon / 5 : excellent

### SUIVI

→ RAS

→ nouveau traitement mis en place : irap ou autre ?