

Année 2004

**LE TILUDRONATE : MODE D'ACTION ET
UTILISATION THERAPEUTIQUE DANS L'ESPECE
EQUINE EN PATHOLOGIE LOCOMOTRICE**

THESE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....

par

Guillaume, Jean, Gilbert POIRCUITTE

Né le 30 mai 1979 à Colombes (Hauts-de-Seine)

JURY

Président : M.....

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : M. J.M DENOIX

Professeur à l'ENVA

Assesseur : M. J.M MAILHAC

Maître de conférences à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel, VUILLAUME Robert

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, AERC	- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences
-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences	-UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences
-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences	- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel
-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel M. TISSIER Renaud, Maître de conférences	-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur
	-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel
	-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur

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

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique , Professeur

-UNITE DE MEDECINE M. POUCHOLON Jean-Louis, Professeur* M. CLERC Bernard, Professeur Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. MORAILLON Robert, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel	- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle RAVARY Béangère, AERC (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel
- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur * M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér..contractuel	- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur* M. RUEL Yannick, AERC
-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)	- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Melle MARIENAC Geneviève, Maître de conférences contractuel
	M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC) M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)

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

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. TOMA Bernard, Professeur M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD H0ANG XUAN Nadia, Maître de confèr.contractuel M. SANAA Moez, Maître de conférences	- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. BOSSE Philippe, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur* Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences
-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences	- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* M. ADJOU Karim, Maître de conférences

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) :
Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais
Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A notre président de Thèse,

Monsieur le 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,

Monsieur le Professeur DENOIX,
De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
Professeur en pathologie locomotrice équine,
Qui a permis la réalisation de ce travail,
En remerciement du temps consacré à ce travail et de la qualité de son enseignement
durant ces quelques années passées à ses côtés,
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur MAILHAC,
De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
Maître de conférences en chirurgie,
Qui a aimablement accepté de participer à notre jury de Thèse,
Veuillez accepter tous nos sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur THIBAUD,
Pour sa contribution à ce travail,
Qu'il en soit remercié.

A mes parents,

En vous remerciant de m'avoir fait confiance, de m'avoir permis de vivre pleinement ma passion du cheval, de m'avoir aidé dans tous les moments de ma vie et d'avoir fait les bons choix pour moi. Je vous aime.

A Marion,

En remerciement pour ta présence auprès de moi tous les jours, pour ton soutien de chaque instant, pour tous ces petits moments de bonheur et tous ceux à venir, pour ta façon de voir la vie. Moi, la vie, je la vois avec toi.

A toute ma famille,

On arrive enfin au bout, et finalement, ce n'est que le début. Merci à tous pour votre soutien.

A Pierre et Sophie,

En juillet au championnat, en août sur la terrasse devant un « casa », c'est toujours un grand plaisir de vous voir. Vive l'été et pourvu que ça dure. Merci aux chevaux de nous avoir fait nous rencontrer.

A PO et sa co-pacs krytoo,

Pour toutes les soirées sushis, les combats d'épée et les photos souvenirs. Vous serez toujours les bienvenus et vive les mousquetaires.

A Emilie et Isa,

Tant de temps passé depuis la première année et autant de souvenirs inoubliables. Merci pour votre amitié et Santé !

A Brice et Christelle,

Pour cette année passée ensemble et une belle amitié. Il ne peut rien nous arriver. Serge, you know well,..., alors à tes éperons et à Pékin en 2008. Soyez heureux.

A Gilles, Omeg, Ricky, la Marette, Baptiste,

Pour tous les bons moments passés et à venir.

A Babas,

Pour tous les apéros pris à Lamotte, et tous les autres. Je suis ravi que malgré l'éloignement, ce soit resté comme avant. Il paraît que c'est ça les vrais copains. Je te souhaite plein de bonheur avec ta femme Céline et votre fille Joséphine.

A Virginie, Sandrine et Aude,

Pour les bons moments passés pendant cette année d'internat. Le prix d'Amérique approche à grands pas. Préparez vous les filles et « Managez bien ».

A Titelle et Mathieu,

Soyez les bienvenus quand vous voulez. Une balade à cheval, un barbecue et une petite belotte...Elle est pas belle la vie !

A tous ceux que je n'ai pas encore cités et que je suis ravi d'avoir rencontrés,

David et Gamète, Ludo et Mag Sophie, Céline, Ségolène, Paulo, Jérôme, Jeannot et tous les autres.

Le tiludronate : mode d'action et utilisation thérapeutique dans l'espèce équine en pathologie locomotrice

NOM et Prénom : POIRCUITTE Guillaume

RESUME :

L'os est une structure qui subit de fortes contraintes biomécaniques. Il s'adapte à ces contraintes par un remaniement permanent grâce via des phénomènes de résorption et de formation osseuse grâce à l'action des ostéoclastes et des ostéoblastes. Ce remaniement, s'il est excessif peut mener à une ostéolyse par un excès de résorption et générer une douleur osseuse. Le tiludronate est un biphosphonate qui inhibe la résorption osseuse en agissant sur ces cellules et qui favorise la fixation osseuse du calcium. Il est disponible en médecine vétérinaire équine sous le nom de Tildren®. Il est très bien toléré et est efficace pour le traitement de la maladie naviculaire et de l'éparvin. De nombreuses pathologies, comme les fractures de fatigue, les enthésopathies, les arthropathies synoviales intervertébrales, les kystes osseux sous-chondraux, le remaniement de l'os carpal III et les contusions osseuses sont caractérisées par un fort remaniement osseux. Le tiludronate offre des perspectives thérapeutiques intéressantes et semble efficace dans ces situations. Son action sur le cartilage, en inhibant la synthèse d'enzymes qui le dégradent, pourrait présenter un intérêt évident dans le traitement des pathologies ostéo-articulaires dégénératives.

MOTS CLES : Appareil locomoteur, pathologie, os, ostéolyse, inhibiteur de la résorption osseuse, tiludronate, mode d'action, thérapeutique, cheval

JURY :

Président : Pr.

Directeur : Pr. J.M DENOIX

Assesseur : Dr. J.M MAILHAC

Adresse de l'auteur :

M. POIRCUITTE Guillaume – Le Bois des Cauches. 60530 Neuilly en Thelle (France)

Tiludronate : mechanism of action and therapeutic use for the equine specie in locomotor pathology

SURNAME : POIRCUITTE

Given name :Guillaume

SUMMARY :

Bone is a structure undergoing heavy biomechanical stresses. It adapts to these stresses through permanent remodelling via resorption and bone production actioned by osteoclasts and osteoblasts. This remodelling, if excessive, can lead to an osteolysis by excess of resorption and generate bone pains. Tiludronate is a bisphosphonate which inhibits bone resorption by acting on bone cells and facilitates the fixation of calcium on bones. It is available in equine veterinarian medicine as Tildren. It is very well tolerated and is efficient for treating navicular disease and bone spavin. A large number of conditions, such as stress fractures, enthesopathies, synovial intervertebral arthropathies, subchondral bone cysts, alteration of the third carpal bone and bone contusions are characterized by strong bone remodelling. Tiludronate offers interesting therapeutic prospects and seems effective in these situations. Its action on cartilage may present an obvious interest in treating degenerative bone arthritis by inhibiting the production of deleterious enzymes.

KEYWORDS : Locomotor system, pathology, bone, osteolysis, bone resorption inhibitor, mechanism of action, therapeutic, horse

JURY :

President : Pr.

Director : Pr. J.M DENOIX

Assessor : Dr. J.M MAILHAC

Author's address:

M. POIRCUITTE Guillaume – Le Bois des Cauches. 60530 Neuilly en Thelle (France)

Table des matières

Table des matières	1
Introduction	5
A– LE TISSU OSSEUX ET SON REMANIEMENT	7
I – STRUCTURE DU TISSU OSSEUX.....	9
1 – Les variétés du tissu osseux	9
a - Le tissu osseux fibreux non lamellaire.....	9
b - Le tissu osseux lamellaire	9
2 – Les composants du tissu osseux	15
a - La matrice osseuse	15
b – Les cellules	17
II – LE REMANIEMENT OSSEUX	21
1 – Déroulement du remaniement osseux.....	21
a – Phase d’activation.....	21
b – Phase de résorption.....	23
c – Phase intermédiaire	23
d – Phase de formation	23
2 – Effets des contraintes mécaniques sur le remaniement osseux	23
3 – Remaniement osseux et douleur osseuse	24
a – La périostite de l’os métacarpe III (canon) chez le Pur-Sang	25
b – Les fractures de fatigue	25
c – L’inflammation et l’ostéolyse.....	25
d – Déclenchement de la douleur	25
B – LE TILUDRONATE ET SON MECANISME D’ACTION	27
I – ORIGINE DE L’UTILISATION DU TILUDRONATE	29
1 – Le pyrophosphate	29
2 – Le tiludronate : un biphosphonate	31
a – Historique	31
b – Présentation des biphosphonates	31
c – Structure du tiludronate	32
II – METABOLISME ET PHARMACOCINETIQUE DU TILUDRONATE	33

1 – Absorption	33
a – Faible biodisponibilité de la voie orale	33
b - Transport paracellulaire	33
2 – Transport plasmatique et liaison aux protéines plasmatiques	33
3 – Distribution tissulaire	35
a – Tissus mous	35
b – Tissu osseux	35
4 – Métabolisme	35
5 – Excrétion	35
III – MECANISMES D’ACTIONS	37
1 – Un mécanisme d’action cellulaire	37
2 – Fixation à la matrice osseuse et endocytose.....	37
3 – Disparition de la bordure en brosse.....	39
4 – Inhibition de la pompe à protons.....	39
5 – Formation d’analogues d’ATP cytotoxiques.....	40
6 – Action sur l’ostéoblaste	41
7 – Effet sur le calcium	42
8 – Action sur le cartilage	45
IV – TOLERANCE ET ADMINISTRATION CHEZ LE CHEVAL.....	47
1 – Voie d’administration et posologie	47
2 – Tolérance chez le cheval	47
C – UTILISATION THERAPEUTIQUE EN PATHOLOGIE LOCOMOTRICE.....	51
I – DEUX INDICATIONS AVEC UNE EFFICACITE PROUVEE	53
1 – La maladie naviculaire	53
a – Présentation et pathophysiologie.....	53
b – Efficacité du tiludronate pour le traitement de la maladie naviculaire (Denoix et al. 2003).....	55
2 – L’éparvin	57
a – Présentation	57
b – Efficacité du tiludronate dans le traitement de l’éparvin (Denoix 2002).....	57
II – AUTRES INDICATIONS POTENTIELLES	63
1 – Les fractures de fatigue	63
2 – Les enthésopathies.....	65
3 – Les arthropathies synoviales intervertébrales épi-axiales	65

4 – Les kystes osseux sous-chondraux	68
5 – Le remaniement osseux de l’os carpal III	69
6 – Les contusions osseuses (apport de la scintigraphie et de l’IRM)	69
Conclusion.....	71
Bibliographie.....	73

Introduction

Les biphosphonates, analogues des pyrophosphates sont utilisés depuis plus de trente ans en médecine humaine pour leur capacité d'inhiber la résorption osseuse. Ils sont largement utilisés avec succès dans le traitement des affections caractérisées par un important remaniement osseux comme la maladie de Paget, les néoplasies osseuses et l'ostéoporose post-ménopausique.

Les affections du système locomoteur sont une cause majeure de baisses de performances chez les chevaux et peuvent les écarter de la compétition pendant une période plus ou moins longue. Parmi ces affections, les lésions osseuses associées à un fort remaniement sont fréquemment incriminées.

En médecine vétérinaire équine, le tiludronate est désormais disponible. Il s'agit du premier biphosphonate pour les boiteries à composante osseuse. Cette molécule ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement des affections osseuses associées à des lésions de type ostéolytique ou de remaniement osseux anormal et possède une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'éparvin et de la maladie naviculaire.

Pour mieux comprendre les utilisations envisageables du tiludronate dans l'espèce équine, nous rappellerons quelques éléments clés de l'histologie du tissu osseux et de son remaniement, puis nous nous intéresserons au mécanisme d'action de ce biphosphonate sur les cellules osseuses. Enfin, nous exposerons l'efficacité du tiludronate dans le traitement de la maladie naviculaire et de l'éparvin proposerons d'autres entités pathologiques associées à un important remaniement osseux, pour lesquelles le tiludronate pourrait être indiqué.

A– LE TISSU OSSEUX ET SON REMANIEMENT

I – STRUCTURE DU TISSU OSSEUX

Le tissu osseux est principalement formé d'une matrice minéralisée formant des lamelles, à laquelle sont associées des cellules et un tissu conjonctif richement vascularisé.

Il permet le soutien du corps tout entier et fournit un support aux attaches musculaires, tendineuses et ligamentaires nécessaires aux mouvements. Il possède également une fonction homéostatique en constituant une réserve minérale dans laquelle le sang peut puiser ou déposer des sels de calcium de façon à maintenir constante sa composition (Barone 1986).

Le tissu osseux est en perpétuel remaniement, à la fois pour assurer cette dernière fonction et pour s'adapter aux contraintes mécaniques exercées sur lui.

1 – Les variétés du tissu osseux

a - Le tissu osseux fibreux non lamellaire

Il s'agit d'un tissu primitif ou immature qui apparaît le premier au cours de la différenciation du tissu osseux. La matrice osseuse ne se dispose pas en lamelles régulières mais en plages où les fibres de collagène ont une orientation anarchique (figure 1). Il est principalement rencontré chez le fœtus et chez l'individu en croissance, puis il est progressivement résorbé et remplacé par de l'os mature au cours du développement squelettique. Il peut réapparaître en grande quantité dans les territoires où la néoformation de tissu osseux est très rapide : cals de fracture, foyers inflammatoires de l'os, les tumeurs ostéogéniques et sur les sites d'insertion ligamentaires et tendineuses.

b - Le tissu osseux lamellaire

Il caractérise l'os adulte. Il est constitué par un assemblage de lamelles osseuses superposées (figure 1). L'orientation des fibres de collagène et la disposition spatiale des lamelles dépendent des contraintes mécaniques subies par la pièce osseuse. Contrairement à l'os fibreux, l'os lamellaire est plus dense ce qui lui confère une remarquable résistance mécanique.

On rencontre cette structure lamellaire dans l'os compact et l'os spongieux (figure 2).

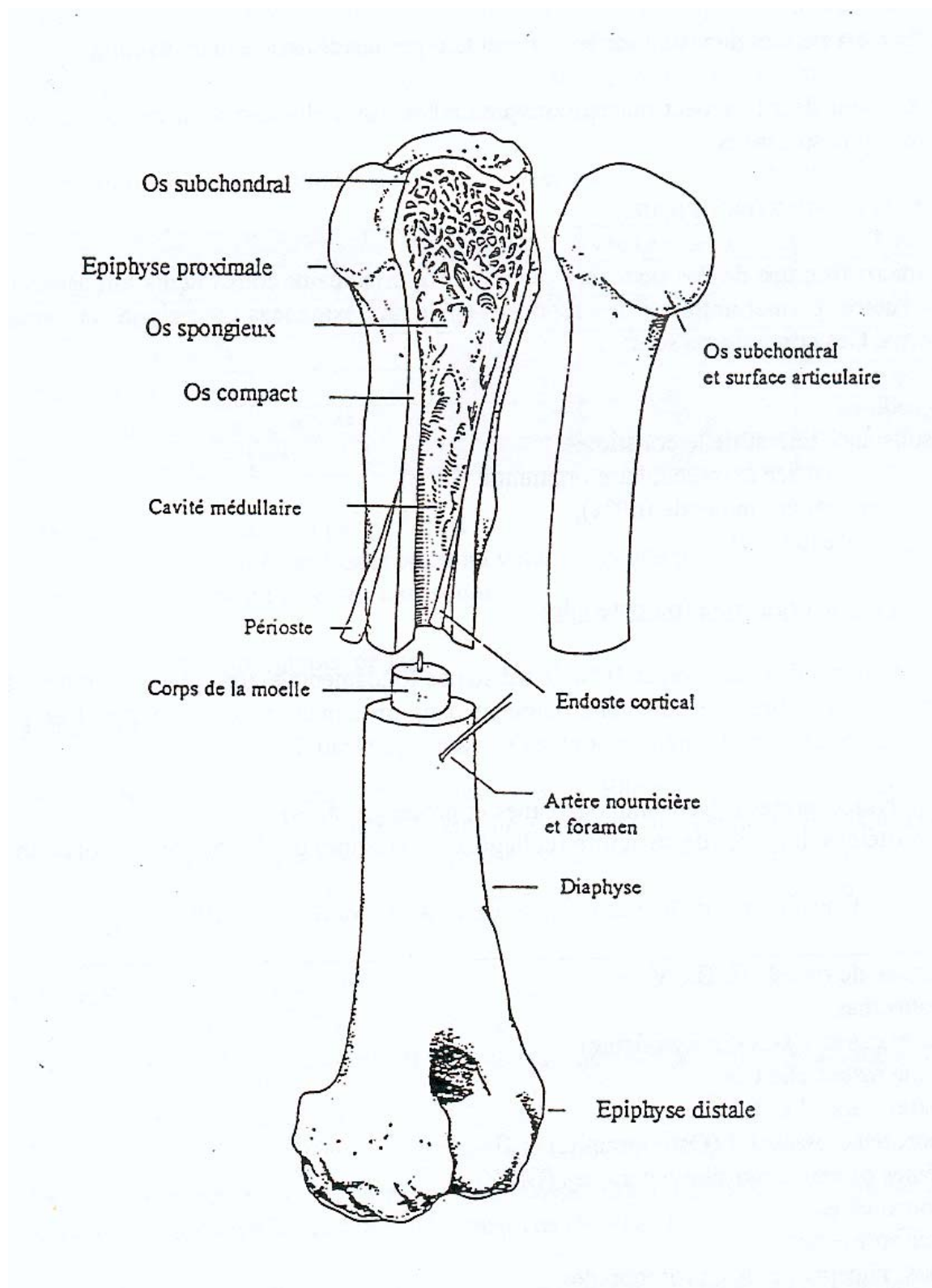


Figure 2: Structure d'un humérus de chien (Banks 1993)

- *L'os compact* :

C'est l'os des corticales et représente la plus haute valeur mécanique. Il est constitué par la juxtaposition et l'imbrication étroite d'un grand nombre d'ostéones, unités architecturales de l'os compact. Chacune de ces unités décrit un système cylindrique de lamelles osseuses disposées concentriquement (figures 3 et 4) (Barone 1986, Banks 1993).

Chaque ostéone présente un étroit canal central (canal de Havers) circonscrit par un nombre variable de lamelles. Les canaux centraux sont réunis entre eux par des canaux à direction oblique par un étroit canal perforant (canal de Volkmann).

Le tissu osseux compact est constamment renouvelé par une succession ordonnée et orientée dans l'espace de phénomène d'ostéolyse et d'ostéogenèse. Un front d'ostéoclastes, précédant la progression d'un bourgeon capillaire et de fibres nerveuses, résorbe le tissu osseux ancien en creusant un tunnel en forme grossièrement cylindrique (figure 5 et 6). En arrière de cette zone, accompagnant la progression du bourgeon vasculaire, des cellules mésenchymateuses se multiplient ; certaines se différencient en ostéoblastes qui élaborent la substance ostéoïde. Ces ostéoblastes s'entourent ainsi d'une matrice osseuse qui se minéralise ; ils s'agencent pour former des lamelles concentriques qui constituent un nouvel ostéone. Les contraintes mécaniques imposées à la pièce osseuse orientent la formation des ostéones pour assurer une résistance maximale.

Du fait de ce renouvellement permanent, certains ostéones (les plus récents) apparaissent entiers, d'autres plus anciens et partiellement remplacés apparaissent incomplets et constituent les systèmes interstitiels (figure 4).

- *L'os spongieux* :

Il occupe les extrémités des os longs et la partie profonde des os des autres types. Les lamelles osseuses, moins nombreuses, ramifiées et anastomosées, délimitent des lacunes irrégulières et volumineuses contenant des vaisseaux sanguins et de la moelle osseuse hématopoïétique (figure 7). Leur orientation n'est pas quelconque, elle est déterminée par les pressions et les tractions qui s'exercent sur chaque pièce osseuse, de façon à répondre avec le maximum d'efficacité aux sollicitations mécaniques (Barone 1986, Poirier et al 1995).

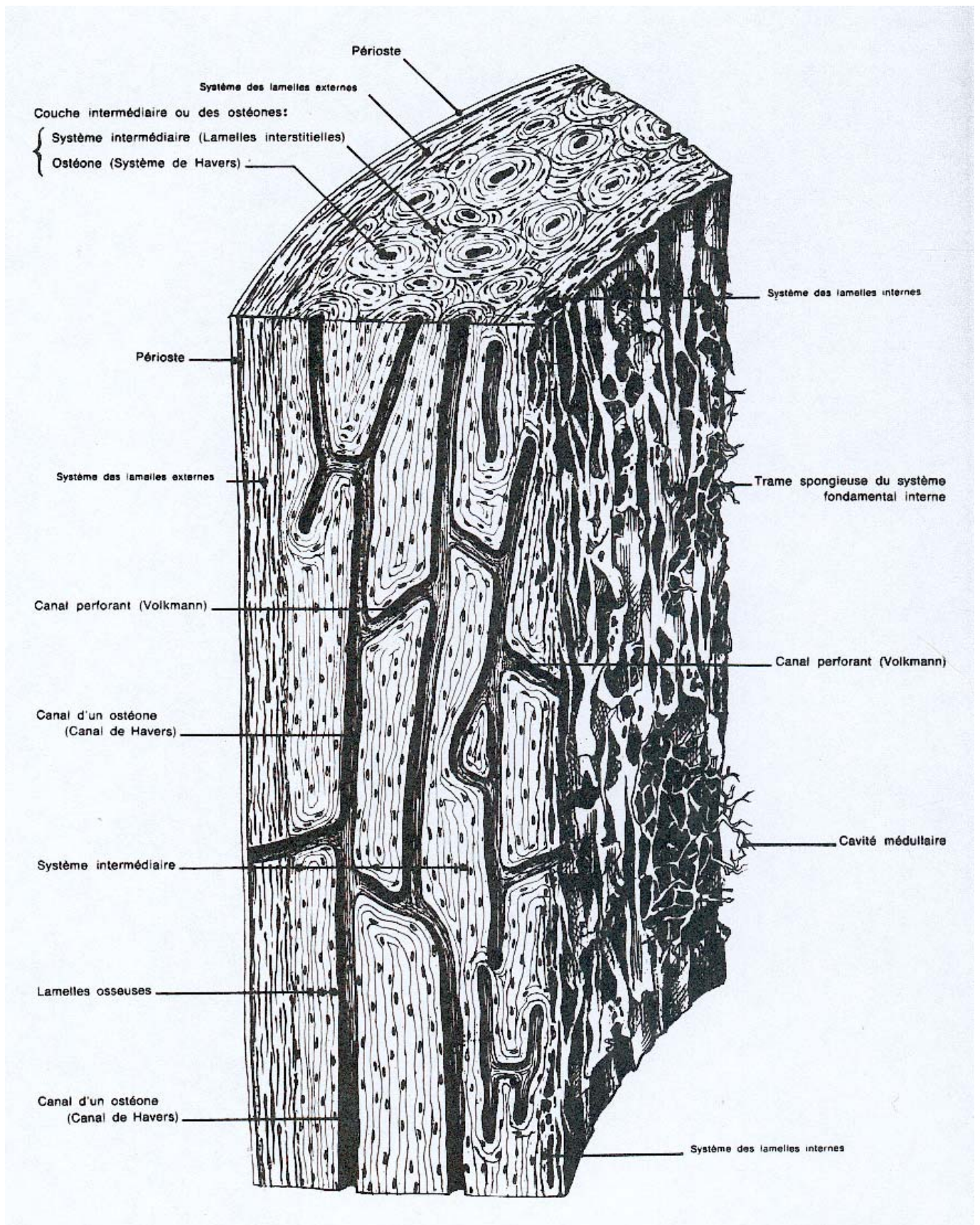


Figure 3: Structure de la paroi d'un os long (Barone 1986)

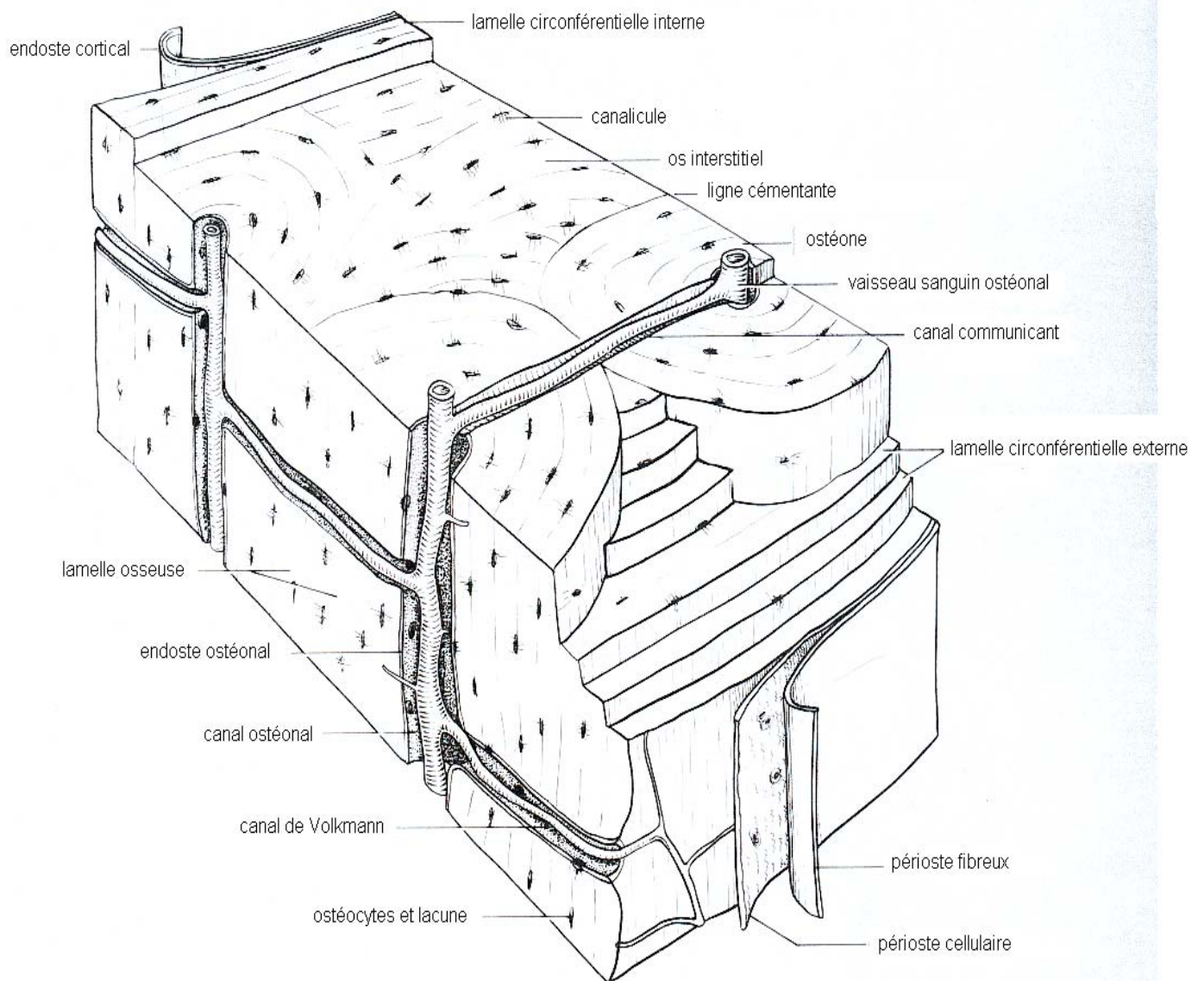


Figure 4: Représentation d'une section d'os compact (Banks 1993)

2 – Les composants du tissu osseux

Il est formé d'une matrice minéralisée à laquelle sont associées des cellules et un tissu conjonctif richement vascularisé.

a - La matrice osseuse

Elle est d'abord organique mais fixe très rapidement des sels minéraux.

- *La fraction organique :*

Elle est produite par les ostéoblastes. Elle est constituée de fibres de collagène de type I qui représentent 95 % de la matière sèche et d'une substance fondamentale. Elle comporte des polysaccharides (glycosaminoglycanes et protéoglycanes) et des protéines (ostéocalcine, ostéonectine, sialoprotéines, phosphoprotéines) qui influencent la minéralisation. Elle contient également des facteurs de croissance, régulateurs des fonctions cellulaires osseuses. Elle est baignée d'eau, d'électrolytes et de protéines sériques.

- *La fraction minérale :*

Elle est composée majoritairement de calcium et de phosphore et représente 99 % du calcium et 85 % du phosphore de l'organisme. Elle se présente sous la forme de phosphates de calcium amorphes pour 40 % et de cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) pour 60 %. Elle contient également du sodium, du magnésium, du fluor. Les cristaux d'hydroxyapatite sont étroitement associés aux fibres de collagène.

- *La minéralisation :*

Des granules de phosphates de calcium apparaissent dans les mitochondries des ostéoblastes et dans les vésicules matricielles, formées à partir de la membrane plasmique des ostéoblastes. Si leur rôle n'a pas été clairement établi, il a été suggéré que ces organites étaient capables d'influencer la minéralisation en concentrant et en libérant le phosphate de calcium (Wuthier 1985, Boskey et al. 1997). La croissance du cristal est ensuite permise grâce à l'existence d'une trame protéique qui fixe le calcium. La maturation du cristal comporte le remplacement partiel des phosphates par des carbonates.

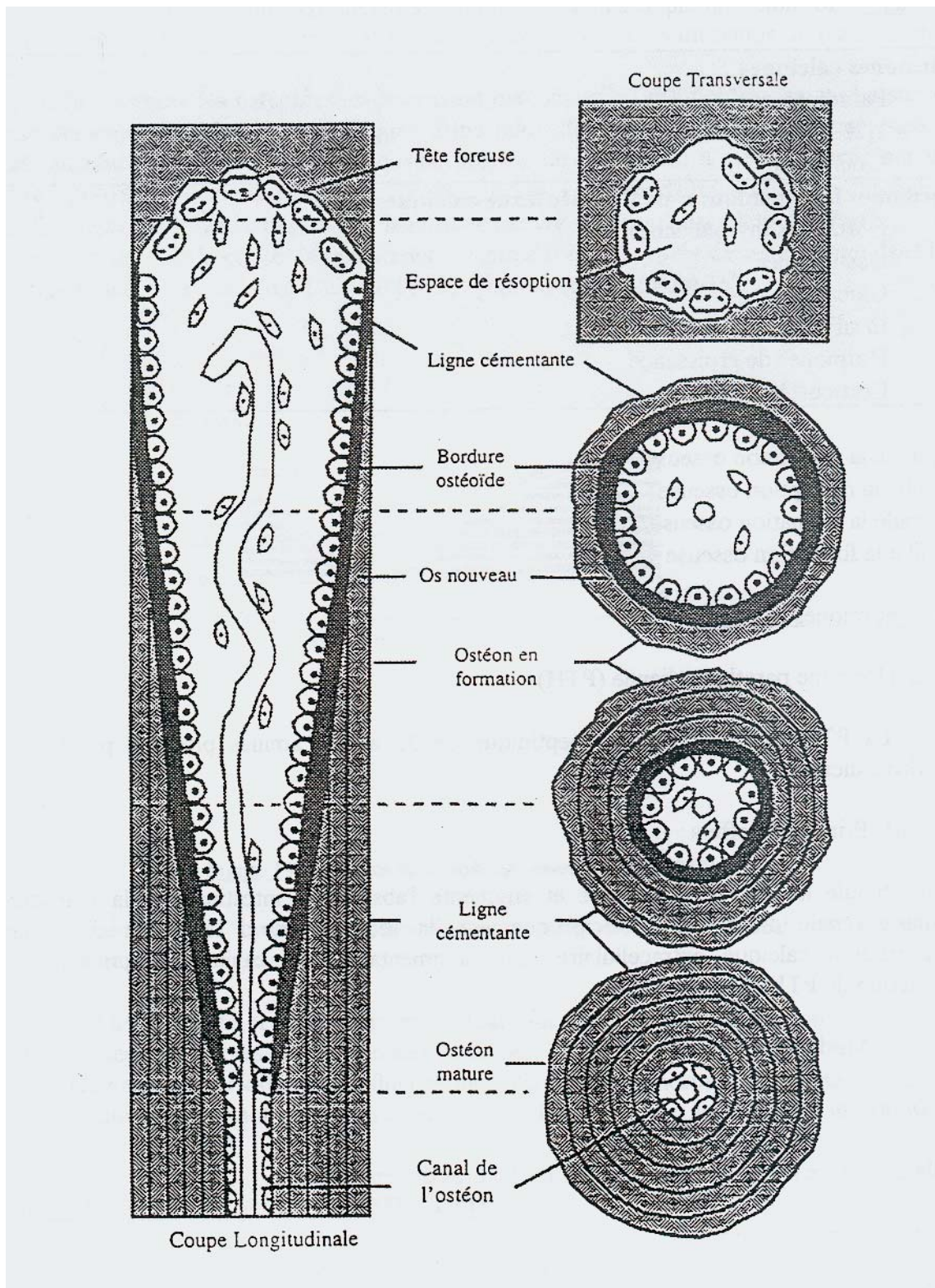


Figure 5: Représentation d'une unité de remodelage (Banks 1993)

b – Les cellules

- *L'ostéoclaste*

L'ostéoclaste est la cellule de la résorption osseuse. Il entre en jeu dans toutes les situations où il y a un phénomène d'ostéolyse.

C'est une cellule géante plurinucléée avec un cytoplasme généralement acidophile riche en organite, notamment en lysosomes et en vacuoles. L'ostéoclaste est formé à partir de la fusion de cellule précurseur entre elles ou de la fusion de cellule précurseur avec un ostéoclaste préexistant.

Ils sont retrouvés proche, ou sur la surface osseuse qui est résorbé et sont responsables de la résorption en bloc de l'os incluant la matrice et la partie minérale. Les lacunes concaves dans lesquelles ils travaillent s'appellent les lacunes de Howship.

La partie en contact avec l'os possède une bordure en brosse (« ruffled border ou membrane ondulée») et est entourée par une partie sans organites (« clear zone ») qui lie la cellule à la matrice osseuse grâce à des podosomes (« sealing zone ») (figure 8). Ceci ménage donc un espace de résorption osseuse. L'ostéoclaste contient l'anhydrase carbonique qui génère des protons et des bicarbonates par hydratation du dioxyde de carbone. Ces protons sont libérés dans la lacune de résorption par une pompe à proton (« vacuolar proton pump ») ce qui permet de maintenir un pH nécessaire à la résorption osseuse. Les lysosomes fusionnent avec la membrane ondulée et libèrent des enzymes protéolytiques comme des phosphatases acides et des cathepsines (capables de dégrader le collagène de type I) (Delaisse et al. 1991, Suda et al. 1997). La fraction minérale est d'abord solubilisée, puis les protéines sont digérées (figure 9). L'ostéoclaste peut éroder l'os au rythme de 400 microm³/hr et est 10 à 50 fois plus efficace à résorber l'os que l'ostéoblaste à le former.

- *L'ostéoblaste*

Les ostéoblastes produisent la matrice appelée ostéoïde et sont responsables de sa minéralisation (figure 9).

L'ostéoblaste est une cellule cuboïde, hypertrophiée et polarisée avec un cytoplasme basophile riche en phosphatase alcaline. Il possède un seul noyau excentré, entouré d'un unique appareil de golgi, ainsi qu'un proéminent nucléole. On y trouve de nombreuses mitochondries dans lesquelles on peut

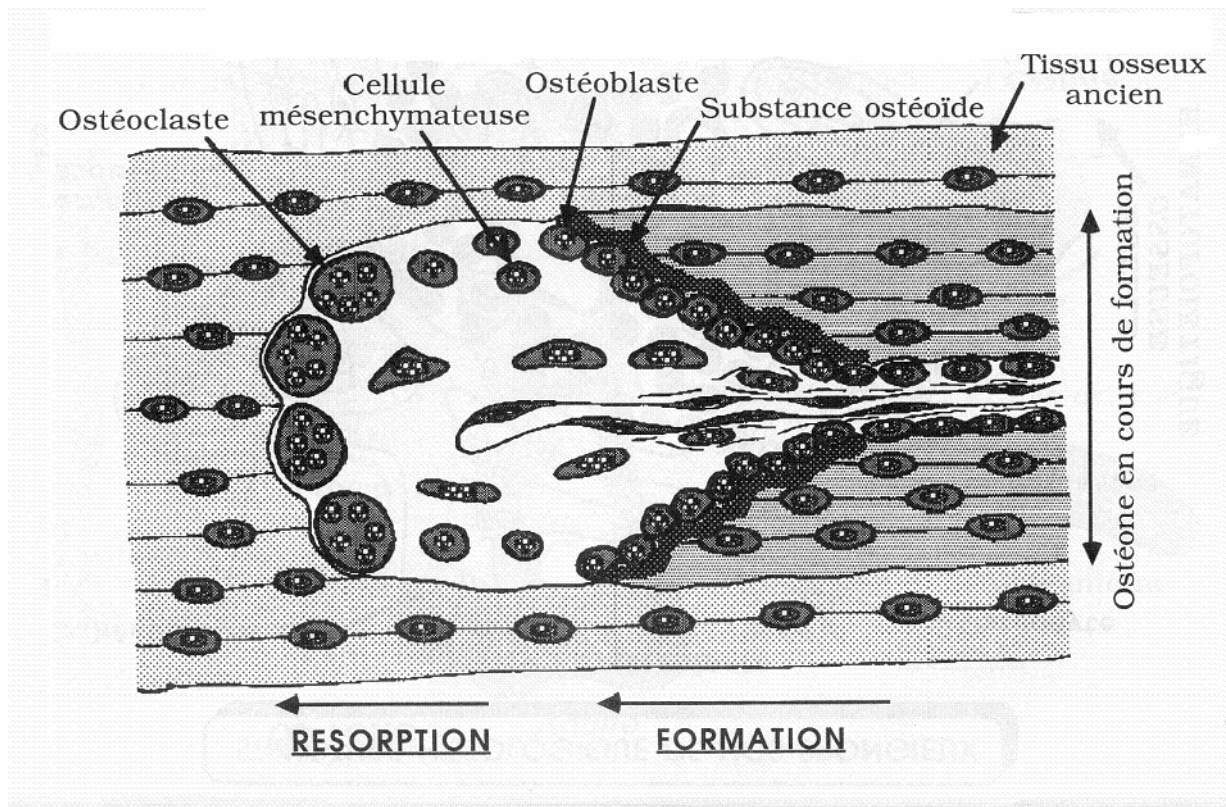


Figure 6: Le renouvellement de l'os compact (Fontaine et al. 2001)

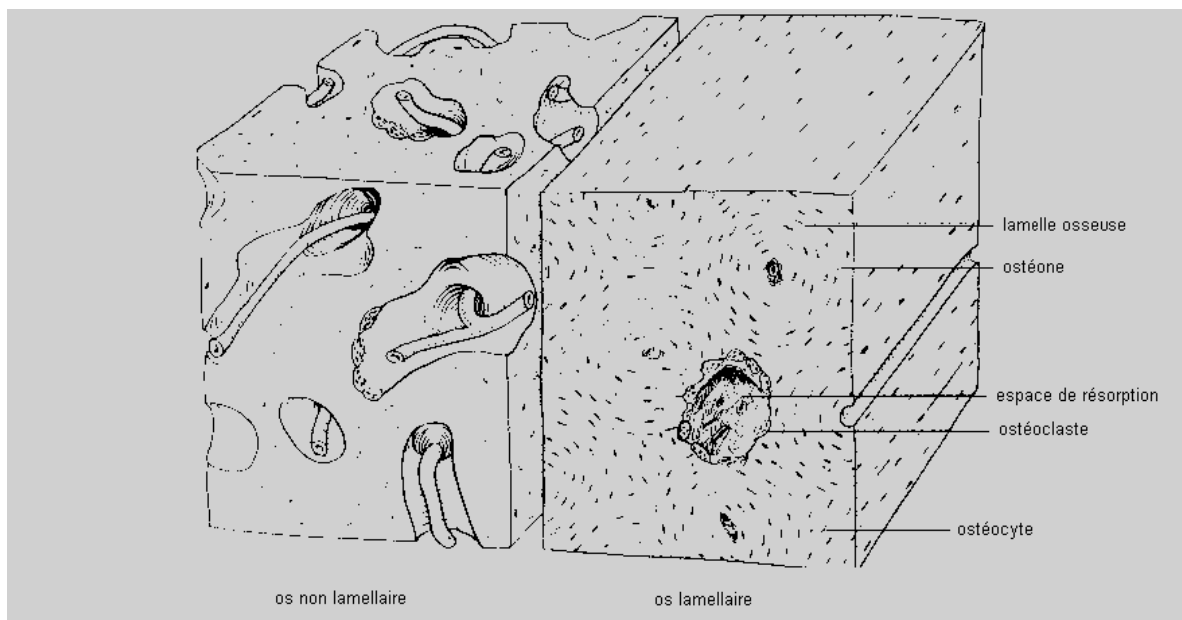


Figure 7: Structure comparée de l'os lamellaire et de l'os non lamellaire (Banks 1993)

observer des granules contenant du calcium et du phosphate. Des jonctions de type « gap » relient les ostéoblastes entre eux ainsi qu'aux cellules bordantes.

Il synthétise les matériaux nécessaires à l'élaboration de la fraction organique dont le collagène de type I, des protéines non collagéniques comme l'ostéonectine, l'ostéocalcine, des protéoglycanes, des sialoprotéines et d'autres glycoprotéines ainsi que quelques facteurs de croissance (Marks et Popoff 1988).

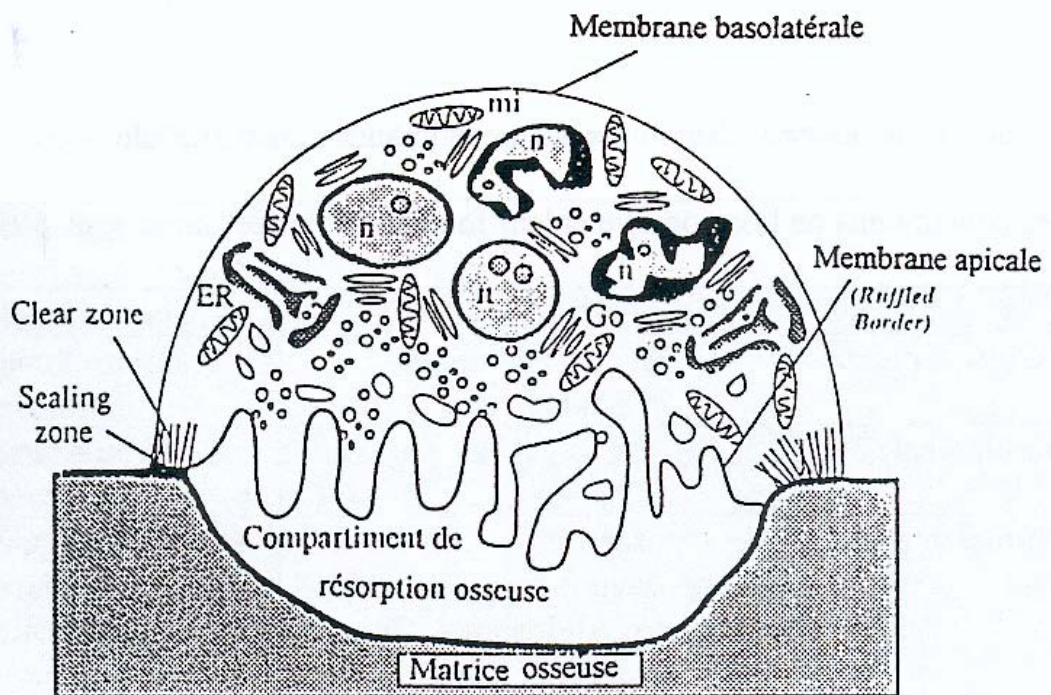
Outre sa participation dans la formation du tissu osseux, l'ostéoblaste joue un rôle prépondérant dans le système de communication intercellulaire et dans le couplage formation-résorption.

- Les cellules bordantes

Ce sont des cellules aplaties pourvues d'un noyau allongé dont le cytoplasme est pauvre en organites qui couvrent la majeure partie de la surface osseuse. Elles sont reliées entre elles par des jonctions de type « gap » et aux ostéocytes par un réseau de canalicules et sont impliquées dans l'homéostasie du calcium. Elles représentent une barrière entre les fluides extracellulaires et l'os. Leur rôle n'est pas tout à fait élucidé mais elles pourraient intervenir dans le remodelage osseux, sous l'action de la parathormone, qui serait à l'origine d'une rétraction de la cellule permettant ainsi l'accès des cellules de la résorption à la surface osseuse (Marie 1989).

- Les ostéocytes

Ils proviennent presque entièrement de l'emprisonnement d'un ostéoblaste au sein de la matrice calcifiée. Les autres dérivent des fibrocytes après métaplasie. Ce sont des cellules ovoïdes au cytoplasme peu abondant avec de nombreux prolongements cytoplasmiques effilés qui occupent de fins canalicules dans la matrice osseuse et qui entrent en contact avec les ostéocytes voisins. Ils se trouvent dans des logettes appelées ostéoplastes. Leur principale activité réside dans l'homéostasie calcique par des phénomènes de déminéralisation et de reminéralisation sous l'influence de certains facteurs (parathormone, vitamine D, calcitonine).



- mi = mitochondrie
- n = noyau
- ER = Réticulum Endoplasmique
- Go = Golgi

Figure 8: Caractéristiques morphologiques d'un ostéoclaste (Baron et al. 1993)

II – LE REMANIEMENT OSSEUX

Bien que l'apparence anatomique de l'os ne change pas significativement au cours de la vie de l'animal, il est en renouvellement permanent. Le processus par lequel l'os change ses caractéristiques internes sans altérer sa morphologie s'appelle le remaniement osseux au cours duquel un os lamellaire ancien est remplacé par un nouvel os lamellaire. Il est caractérisé par une succession d'étapes comprenant une phase d'activation (A), une phase de résorption (R) et une phase de formation (F). Cette séquence ARF est régie par l'activité des cellules osseuses. Chez le squelette adulte normal, la résorption est suivie par la formation en quantité égale. Lors de contraintes biomécaniques répétées (et dans certaines situations pathologiques comme des troubles endocriniens par exemple), il peut y avoir un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse menant à une sclérose ou à une ostéolyse, responsable d'une douleur osseuse.

1 – Déroulement du remaniement osseux.

Le remaniement osseux implique l'activité d'ostéones et de groupes de cellules (figure5). Cet ensemble constitue une BMU (basic multicellular unit) (Banks 1993) et le résultat final au sein d'une de ces unités s'appelle une BSU (basic structural unit). Si les BMU sont différents entre l'os compact et l'os spongieux, le mécanisme de remaniement osseux est similaire et on prendra l'exemple de l'os compact.

a – Phase d'activation

Elle correspond au recrutement des ostéoclastes. Elle débute par la reconnaissance des ostéoclastes d'une zone destinée à la résorption à un point donné dans un ostéone. Ces cellules adhèrent à la surface de cette zone après stimulation par des facteurs chimiotactiques (ostéocalcine et l' $\alpha 2$ HS-glycoprotéine). C'est au cours de cette phase que l'activation des ostéoclastes dépend de la présence des ostéoblastes (Martin et al. 1993). En effet, les ostéoblastes sont sensibles à certains facteurs qui stimulent la résorption comme des hormones, des cytokines. Après l'action de ces facteurs, les ostéoblastes synthétisent des substances capables de stimuler les ostéoclastes.

Suite à un stimulus mécanique
un processus de remodelage de l'os s'enclenche.

Résorption



Formation

Phase de résorption par les ostéoclastes

Cette phase débute par la fusion des pré-ostéoclastes pour former l'ostéoclaste.
L'ostéoclaste activé adhère ensuite sur la surface osseuse.

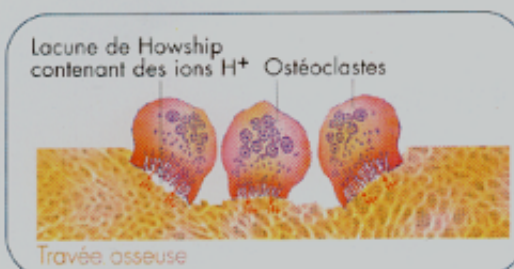
1) Dissolution de la matrice minérale

de l'os grâce à l'acidité du milieu ($\text{pH}=5$) entretenue par une pompe à protons (H^+) spécifique. La dissolution du cristal hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) libère les minéraux et met à nu la matrice organique.



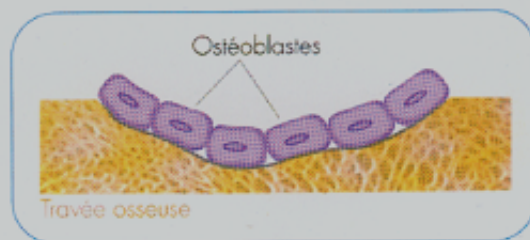
2) Destruction de la matrice organique de l'os

par activation d'enzymes protéolytiques libérées par l'ostéoclaste.

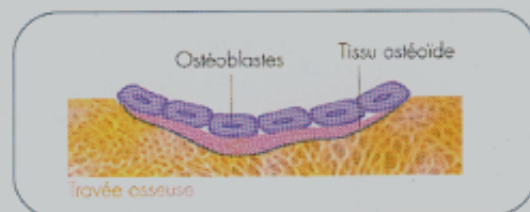


Phase de formation par les ostéoblastes

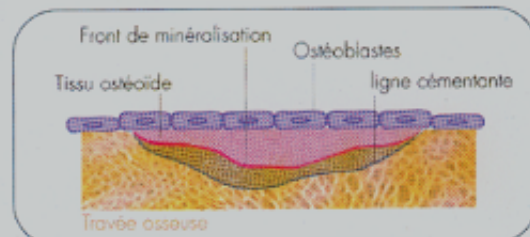
1) Les ostéoblastes colonisent le site de résorption.



2) Les ostéoblastes comblent la lacune de résorption en apposant une matrice collagénique ou ostéoïde.



3) La matrice est minéralisée, ce qui lui confère sa solidité.



D'autre part les ostéoblastes participent au déclenchement du processus de résorption en sécrétant des facteurs de régulation comme l'interleukine-6 (IL-6) qui activent les ostéoclastes, et donc favorisent la résorption osseuse.

Figure 9: Le processus de remodelage osseux (Thibaud et al. 2002)

b – Phase de résorption

Les ostéoclastes creusent un tunnel longitudinal de manière centrifuge (figures 5 et 9). Leur durée de vie est courte et la progression d'une BMU nécessite un apport continu de nouveaux préostéoclastes. Cette réquisition est permise par des facteurs paracrines libérés par les ostéoclastes comme l'interleukine 6 et l'annexine II (Parfitt et al.1996).

c – Phase intermédiaire

Elle précède l'étape de formation. Elle se caractérise par l'élaboration d'une ligne cémentante, très minéralisée et riche en glycosaminoglycanes, témoin de l'activité de résorption (Meunier et al. 1969). Durant cette phase, les lacunes sont occupées par des cellules mononucléées (Eriksen et al. 1993). Il y a transmission d'un signal inducteur de formation osseuse permettant ainsi l'ostéogenèse au sein du site résorbé.

D'après Baron (1989), le signal synchronisant la résorption et la formation serait émis grâce à l'effet attractif de composants glycoprotéiques de la ligne cémentante ou suite à la libération d'un facteur ostéogénique par les cellules monocytaires présentes dans la lacune de résorption.

d – Phase de formation

Les ostéoblastes apposent une matrice collagénique à partir du point de départ de la résorption. Cette formation se fait de manière centripète (à l'inverse de la résorption) et aboutit à la formation d'un nouvel ostéone (figure 5 et 9).

Ce remaniement osseux est sous l'influence de nombreux facteurs comme les hormones, les minéraux ou des cytokines, de façon à maintenir une homéostasie du calcium et du phosphore, mais est également sous l'influence des contraintes mécaniques exercées sur l'os. Le remaniement osseux tend à adapter l'os à ces contraintes. Lorsque ces contraintes sont trop fortes par rapport aux capacités de l'os, le remaniement osseux devient alors source de douleur osseuse.

2 – Effets des contraintes mécaniques sur le remaniement osseux

En réponse à certaines contraintes, l'os va répondre de manière à réduire les forces de pression exercées sur lui quand une charge similaire sera de nouveau appliquée. Ceci peut s'expliquer par

l'influence de ces forces sur les ostéoblastes et les ostéoclastes (Palmer 1993). Des altérations dans les potentiels électriques du tissu osseux sont impliquées dans l'activation des ostéoblastes et ostéoclastes. Ceci réside dans la capacité des composants organiques de l'os que sont le collagène et l'acide hyaluronique à générer des potentiels électriques quand ils sont déformés.

Quand un os est déformé, la surface convexe, qui subit des forces de tension, devient électropositive, et la surface concave qui subit des forces de pression devient électronégative.

La formation osseuse a lieu sur la surface concave sous pression (électronégative) où l'environnement est alcalin (les ostéoblastes, riches en phosphatase alcaline ont une affinité pour le milieu alcalin où ils sont activés).

La résorption osseuse a lieu sur la surface convexe sous tension (électropositive) où l'environnement est acide (les ostéoclastes riches en phosphatases acides ont une affinité pour le milieu acide où ils sont activés).

Ainsi, l'os se densifie quand il est soumis à des forces de pression et se déminéralise quand il est soumis à des forces de tension.

Néanmoins, toutes les forces de pression n'ont pas les mêmes conséquences sur le remaniement osseux. Quand un os est soumis à des forces de pression répétitive et modérée (d'intensité physiologique), il augmente en densité grâce à une stimulation de la minéralisation et à une réduction de la résorption. La résorption osseuse par l'ostéoclaste est inhibée par des forces de compression intermittente in vitro (Klein-Nulend et al. 1990). Au contraire, quand un os est soumis à de fortes contraintes mécaniques, il subit alors une ostéolyse. Les ostéoblastes sont activés et libèrent $\text{PGF2}\alpha$ qui stimule des facteurs de résorption osseuse.

3 – Remaniement osseux et douleur osseuse

Le remaniement osseux tend à adapter l'os aux contraintes mécaniques exercées sur lui. Dans certains cas, il peut être dépassé si les contraintes mécaniques sont supérieures au remaniement osseux et donc aux capacités d'adaptation de l'os, et la partie sous pression devient alors le siège de microfractures (Bertone 2002a). Dans d'autres cas, il est exacerbé, stimulé en permanence par des traumatismes répétés et une inflammation. La résorption prend alors le dessus sur la formation osseuse et il conduit à une ostéolyse, voir à une fracture, source de douleur osseuse.

On va prendre quelques exemples pour comprendre en quoi le remaniement osseux, lorsqu'il est inapproprié, peut être source de douleur.

a – La périostite de l'os métacarpal III (canon) chez le Pur-Sang

A grande vitesse, lors du posé du membre, le canon se déforme et présente une concavité dorsale. Il est alors le siège d'un important remaniement osseux qui tend à épaissir le cortex dorsal de cet os. Quand l'effort imposé devient trop intense, les contraintes deviennent alors supérieures aux capacités de l'os et il devient le siège de microfractures et d'hémorragie à l'origine d'une inflammation et d'une douleur osseuse (Bertone 2002a).

b – Les fractures de fatigue

Lorsque un os est soumis à des contraintes répétées, le remaniement osseux est exacerbé et la résorption osseuse dépasse la formation osseuse. Il y a un déséquilibre entre la formation et la résorption ($R > F$). L'os se déminéralise et devient poreux. Si le phénomène continue, il y a formation de microfractures qui peuvent évoluer vers une fracture complète si des forces de pression sont exercées sur l'os. C'est ce qu'on appelle les fractures de fatigue (ou « stress fractures » par les anglo-saxons) (Bertone 2002a).

c – L'inflammation et l'ostéolyse

Des excès de contraintes mécaniques entretiennent une inflammation chronique. Progressivement, cette inflammation touche l'os et entraîne un remaniement excessif via les médiateurs de l'inflammation et conduit à la résorption osseuse et à l'ostéolyse. Les médiateurs de l'inflammation sont des cytokines comme le TNF- α , l'Il-1 α et β ainsi que l'Il-6 qui peuvent stimuler la résorption osseuse (Ishimi Y et al. 1990, Tanabe M et al. 1994).

L'ostéolyse n'est que le résultat d'un remaniement excessif stimulé par des traumatismes répétés et les médiateurs de l'inflammation.

D – Déclenchement de la douleur

Les microfractures ou l'ostéolyse surviennent donc quand les capacités de l'os sont dépassées et se traduit par une lésion tissulaire douloureuse. L'origine de la douleur est d'abord mécanique puis chimique (Marcone 2002). Il y a une stimulation mécanique des nocicepteurs de l'os, en particulier

ceux du périoste et le message est envoyé via la moelle épinière aux structures supra-spinales. Les lésions tissulaires et l'inflammation induisent la synthèse de médiateurs de l'inflammation dérivés de l'acide arachidonique, la production locale de substances algogènes (histamine, sérotonine, kinine, prostaglandines) et la libération d'autres peptides tels que la substance P dans la substance grise de la moelle épinière.

B – LE TILUDRONATE ET SON MECANISME D’ACTION

I – ORIGINE DE L'UTILISATION DU TILUDRONATE

La maladie de Paget est une maladie de l'espèce humaine dans laquelle les caractéristiques pathologiques (comme la douleur osseuse, les fractures et les déformations squelettiques) sont le fruit d'une augmentation du nombre d'ostéoclastes et de leur activité. Les biphosphonates, famille à laquelle appartient le tiludronate, sont depuis une trentaine d'années les composés les plus utilisés dans le traitement de cette maladie (Rogers et al. 1999), grâce à leur puissant effet inhibiteur sur la résorption osseuse. Ils sont devenus la plus importante classe de médicaments ayant des propriétés inhibiteurs de la résorption osseuse et sont également utilisés en médecine humaine dans les pathologies dans lesquelles il y a un phénomène de résorption osseuse excessive due aux ostéoclastes, comme dans les ostéolyses et hypercalcémies d'origine paranéoplasique et l'ostéoporose post-ménopausique.

1 – Le pyrophosphate

Les biphosphonates sont des analogues du pyrophosphate inorganique (sel de sodium de l'acide phosphorique), un polyphosphate naturellement présent dans le sérum et l'urine et qui inhibe la précipitation du phosphate de calcium (Russel et al. 1999). Sa structure est montrée sur la figure 10. Il présente une forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite nouvellement formés et inhibe la minéralisation osseuse. Il inhibe la formation et la dissolution des cristaux de phosphate de calcium in vitro. Cet effet est similaire à celui des polyphosphates sur le carbonate de calcium, ce qui a été à l'origine de son utilisation dans les poudres pour la lessive. D'après Russel et al. (1999), il a ensuite été montré par Schibler et al. En 1968 que le pyrophosphate était capable d'inhiber les calcifications ectopiques in vivo, et il a été suggéré qu'il agissait comme un régulateur physiologique de la calcification in vivo et que sa concentration locale était déterminée par l'activité locale de pyrophosphatase.

Son utilisation comme agent thérapeutique a été très limitée, car il est très vite détruit dans le tube digestif quand il est donné par voie orale et est rapidement hydrolysé quand il est donné par voie parentérale. Il a uniquement été utilisé en scintigraphie et contre les calculs dentaires. Il a donc été étudié des analogues du pyrophosphate qui garderaient ses propriétés antiminéralisantes, mais qui résisteraient à l'hydrolyse enzymatique : les biphosphonates.

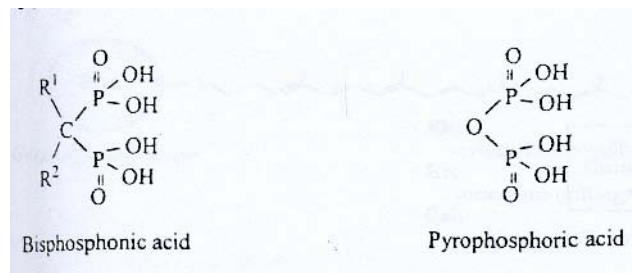


Figure 10 : Structure comparée du pyrophosphate et des biphosphonates (Russel et al. 1999)

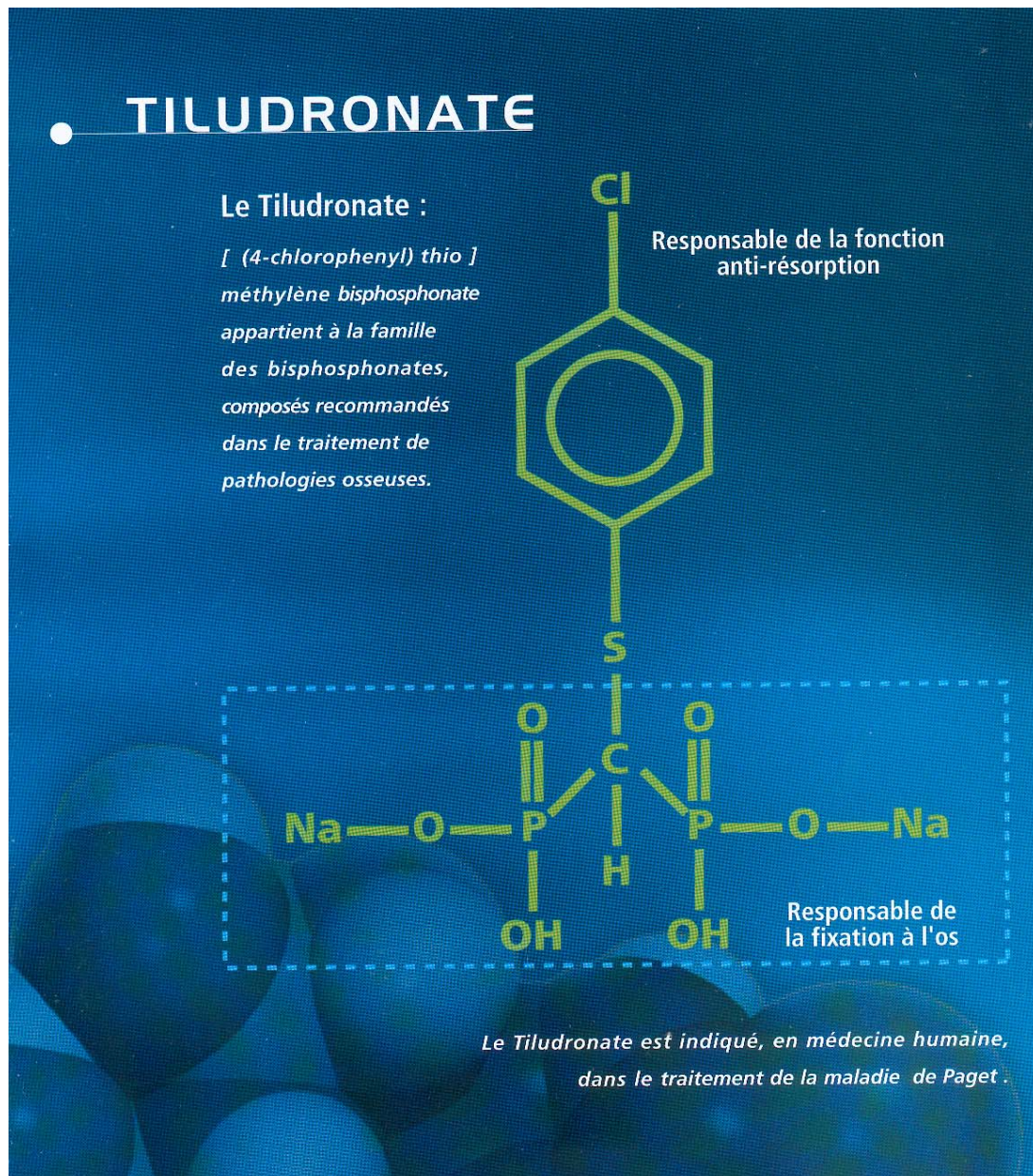


Figure 11 : Structure du tiludronate (Thibaud et al. 2002)

2 – Le tiludronate : un biphosphonate

a – Historique

Les biphosphonates sont connus depuis le milieu du 19^{ème} siècle et la première synthèse date de 1865 en Allemagne. Leurs premières utilisations étaient dans l'industrie, principalement comme agents anti-corrosifs. Leur utilisation en médecine humaine remonte vers la fin des années 60. La première publication sur les caractéristiques biologiques des biphosphonates date de 1968 (Fleisch et al. 1968).

B – Présentation des biphosphonates

Les biphosphonates sont des analogues de structure nonhydrolysables du pyrophosphate qui possèdent deux groupes phosphonates attachés par un unique atome de carbone formant une structure « P-C-P ». Cette structure les rend plus stables que le pyrophosphate qui a une structure « P-O-P ». Leur formule générale est représentée sur la figure 10.

Ils possèdent également deux groupes attachés à l'atome de carbone central (R1 et R2) qui varient d'un biphosphonate à l'autre.

Comme le pyrophosphate, les biphosphonates ont une forte affinité pour l'os et empêchent les calcifications ectopiques quand ils sont donnés à forte dose (Russel et al. 1999). Néanmoins, quand ils sont utilisés à des doses qui inhibent les calcifications ectopiques, ils peuvent également empêcher la minéralisation des tissus calcifiés normaux. Ceci a donc limité leur utilisation thérapeutique large pour les calcifications ectopiques.

En plus de leurs propriétés anti-minéralisantes, il a également été mis en évidence leur capacité à inhiber la résorption osseuse in vivo et in vitro (Russel et al. 1970).

Cette propriété des biphosphonates nécessite le groupe P-C-P. Elle n'est pas présente chez les composés comme P-C-C-P ou P-N-P. Cette propriété ne peut s'expliquer uniquement par une adsorption du biphosphonate au cristal d'hydroxyapatite et une inhibition de sa dissolution car le clodronate qui a une moindre affinité pour le cristal d'hydroxyapatite que l'etidronate a une action plus puissante sur l'inhibition de la résorption osseuse (Russel et al. 1970). Il est maintenant clair que les biphosphonates inhibent la résorption osseuse par des effets cellulaires sur l'ostéoclaste et non pas par un mécanisme physico-chimique (Rogers et al. 1999).

Le groupe R1 conditionne l'affinité du biphosphonate pour le cristal d'hydroxyapatite. Le groupe R2 conditionne les propriétés antirésorbantes osseuse. Les deux groupes phosphonates (P-C-P) et R1 sont responsables de la fixation du biphosphonate sur le cristal d'hydroxyapatite (« Bone Hook » pour les anglo-saxons). La structure et la conformation en trois dimensions du groupe R2 détermine l'activité biologique de la molécule et influence la capacité de cette molécule à interagir avec des cibles cellulaires spécifiques (Van Beek et al. 1994).

C – Structure du tiludronate

Le tiludronate est un biphosphonate de troisième génération qui comporte un groupement chlorophénol attaché au carbone central de la structure centrale P-C-P. Son nom chimique est le [(4-Chlorophenyl) thio] méthylène biphosphonate (figure 11).

Différentes études ont montré que le tiludronate possédait une action inhibitrice sur la résorption osseuse dose-dépendante (Bonjour et al. 1995) et qu'il augmentait la masse et la résistance du tissu osseux (Ohnishi et al. 1997, Ammann et al. 1993). Il a un très bon effet thérapeutique et préventif dans la maladie de Paget et l'ostéoporose post-ménopausique.

II – METABOLISME ET PHARMACOCINETIQUE DU TILUDRONATE

1 – Absorption

a – Faible biodisponibilité de la voie orale

L'absorption du tiludronate après administration orale est très faible et est de l'ordre de 2,5%. Cette faible biodisponibilité est attribuée principalement au caractère hydrophile de cette substance, ce qui empêche un passage transcellulaire à travers les cellules digestives, mais également à leur complexation avec le calcium ou d'autres cations divalents (Davi et al. 1999). L'absorption après administration orale est réduite de manière significative quand elle a lieu pendant les repas (Davi et al. 1999).

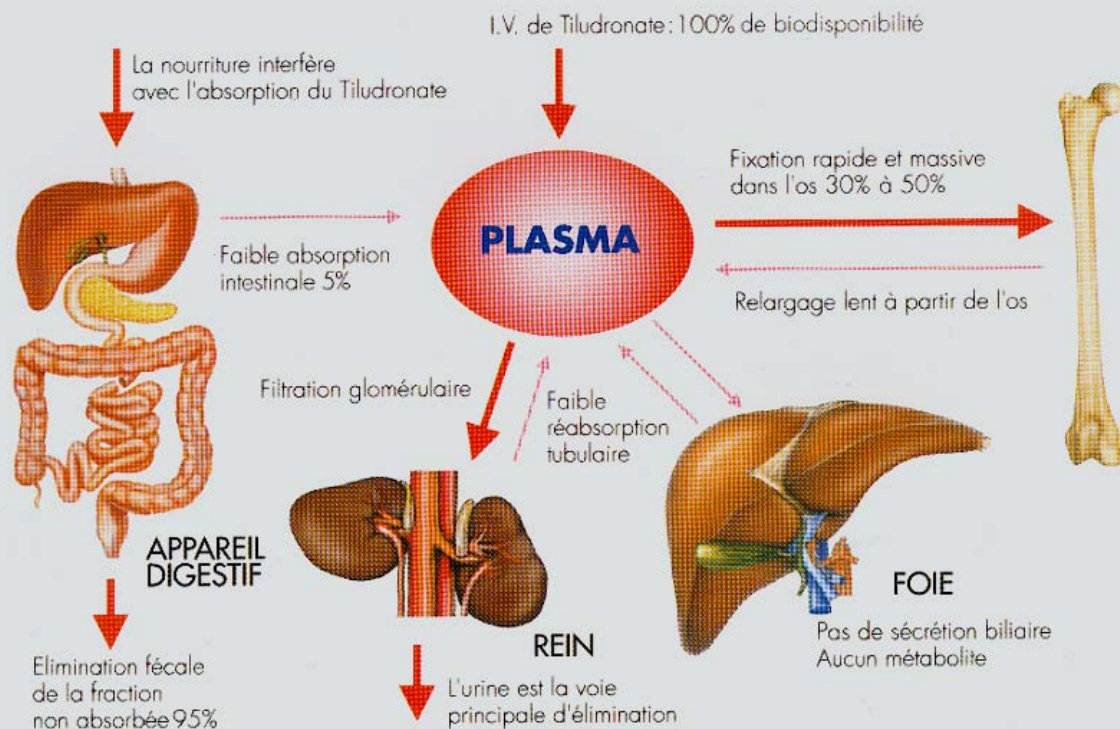
Les formes injectables ont donc l'avantage évident de ne pas subir cette faible absorption et une biodisponibilité de 100% est atteinte avec l'administration intraveineuse du tiludronate (figure 12).

b - Transport paracellulaire

Lors d'une administration par voie orale, le tiludronate transite de la lumière intestinale au compartiment sanguin grâce à un passage paracellulaire à travers les jonctions de type « tight ». Le tiludronate augmenterait la perméabilité des jonctions de type « tight ».

2 – Transport plasmatique et liaison aux protéines plasmatiques

Le tiludronate est principalement lié à l'albumine (entre 60 et 80%) et dans une plus faible quantité aux gamma-globulines (Davi et al. 1999). Il subit une décroissance rapide des concentrations plasmatiques en 24 heures, sans accumulations notoires dans le plasma (Thibaud et al. 2002) (figure 12).



Absorption très limitée par voie orale ~ 5 % (14)

Distribution et élimination

Le profil pharmacocinétique de l'acide tiludronique, après administration intraveineuse chez le cheval, à une dose totale de 1 mg/kg (répartie en 10 injections quotidiennes) est caractérisé par :

- **Une décroissance rapide des concentrations plasmatiques** en 24 heures, sans accumulation notoire dans le plasma (15).
- **Une élimination** majoritairement par voie urinaire, sous forme non transformée (16).
 - **Fraction non fixée à l'os** (17)
La dose excrétée dans les urines sur 96 h représente 25 % à 50 % de la dose injectée. La dose excrétée dans les fèces représente moins de 1 % de la dose injectée.
 - **Fraction fixée à l'os** (18)
Relargage très lent (au moins 6 mois) du Tiludronate.
- **Distribution rapide et importante dans l'os**, compartiment de stockage du Tiludronate (19,20).
Le Tiludronate se fixe préférentiellement sur les sites de remodelage actif par liaison avec les cristaux d'hydroxyapatite.
La distribution n'est pas homogène, la fixation est plus importante dans l'os spongieux que dans l'os cortical.

La quantité fixée dans l'os représente 30 % à 50 % de la dose totale administrée.

Figure 12: Métabolisme et pharmacocinétique du tiludronate (Thibaud et al. 2002)

3 – Distribution tissulaire

Hormis le système nerveux, le tiludronate est distribué dans tous les tissus avec une affinité particulière pour les tissus osseux et cartilagineux.

a – Tissus mous

On a pu observer la présence de tiludronate en quantité modérée sur la paroi de l'estomac, le foie, les reins et le processus xiphoïde pour une courte période s'expliquant par la formation de complexes avec des cations dont le calcium.

b – Tissu osseux

La distribution osseuse du tiludronate n'est pas homogène (Barbier et al. 1995) et se fait préférentiellement sur les sites actifs de résorption osseuse où il y a un turnover osseux élevé (Lin 1996). Au niveau de ces sites, le cristal d'hydroxyapatite est disponible et facilement accessible au tiludronate. L'irrigation sanguine est également un facteur important qui influence la distribution tissulaire du tiludronate. L'os spongieux présente également une affinité pour le tiludronate supérieure à celle de l'os compact. La quantité fixée dans l'os représente 30% à 50% de la dose totale administrée.

4 – Métabolisme

La liaison P-C-P confère au tiludronate une stabilité remarquable. De ce fait, le tiludronate est absorbé, stocké et excrété sans modification de sa structure (Davi et al. 1999).

5 – Excrétion

L'excrétion du tiludronate se fait majoritairement par la voie urinaire et de façon anecdotique par la voie biliaire. L'excrétion urinaire se fait en deux phases. Après l'entrée dans l'organisme et un stockage rapide dans le tissu osseux (pic à une heure), la majorité du tiludronate plasmatique est éliminée rapidement (70 à 90% du tiludronate non fixé à l'os sont éliminés dans les 24 premières heures, la dose excrétée dans les urines sur 96 heures représente 25% à 50% de la dose administrée), puis arrive une phase très longue où le tiludronate est éliminé très lentement,

correspondant au turnover osseux. En effet, le tiludronate reste dans l'os pendant une longue période et sa demi-vie finale est d'environ 300 jours (Davi et al. 1999).

III – MECANISMES D’ACTION

1 – Un mécanisme d’action cellulaire

A l’origine, par analogie avec leurs propriétés rencontrées *in vitro*, on pensait que les biphosphonates agissaient sur la résorption osseuse selon un effet inhibiteur de la dissolution du cristal. Avec l’arrivée de nouveaux composés, il est devenu clair que le pouvoir antirésorbant *in vivo* et *in vitro* de ces composés n’est pas seulement lié à leur aptitude à inhiber la croissance et la dissolution du cristal *in vitro* (Shinoda et al 1983). Ceci est notamment illustré avec le cas du clodronate, qui en dépit d’une moindre affinité pour l’os que l’etidronate, possède un pouvoir antirésorbant supérieur (Russel et al. 1970). Ceci suggère donc que l’action antirésorbante des biphosphonates n’est pas uniquement due à des effets physico-chimiques et toutes les données actuelles sont en faveur d’un mécanisme d’action cellulaire.

2 – Fixation à la matrice osseuse et endocytose

Durant le processus de résorption osseuse, le compartiment de résorption osseuse sous l’ostéoclaste est acidifié grâce à l’action de pompes à protons situés dans la membrane ondulée (bordure en brosse). Le pH acide de ce micro-environnement entraîne la dissolution du cristal d’hydroxyapatite pendant que la matrice osseuse est détruite par l’action d’enzymes protéolytiques. Le tiludronate ayant une très forte affinité pour le minéral osseux, il est rapidement extrait de la circulation générale et adsorbé à celui-ci, spécialement aux sites de résorption osseuse où la partie minérale est plus exposée. L’ostéoclaste est la cellule dans l’os la plus susceptible d’être exposée aux plus fortes concentrations de tiludronate libre après son détachement de la partie minérale lors de l’acidification du compartiment de résorption qui permet la rupture de la liaison tiludronate hydroxyapatite (figure 13).

Le tiludronate se retrouve ainsi en contact étroit avec l’ostéoclaste. D’après Russel et al. (1999), une étude menée par Sato et Graser en 1990 a montré que l’alendronate, un autre biphosphonate, utilisé à des doses thérapeutiques pouvait atteindre une concentration locale dans le compartiment de résorption supérieure aux doses nécessaires pour altérer la morphologie et l’activité des ostéoclastes *in vitro*.

Effet du Tiludronate sur la résorption osseuse

I - action directe sur l'ostéoclaste



1

Fixation du Tiludronate (1) par une liaison covalente à la phase minérale de l'os (l'hydroxyapatite). Cette fixation se fait préférentiellement sur les sites de remodelage.

2

L'acidification du milieu consécutive à l'initialisation de la résorption permettra la rupture de la liaison Tiludronate-hydroxyapatite. Le Tiludronate est libéré dans la lacune de résorption (2).

3

Pénétration du Tiludronate dans l'ostéoclaste.

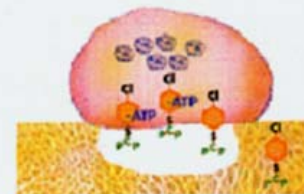
4

- Inhibition de la pompe à protons (2)
- Désorganisation du cytosquelette entraînant la perte de la bordure en brosse (3)
- **Formation d'un analogue d'ATP cytotoxique entraînant la mort de l'ostéoclaste (4).**

Aminoacide-AMP + pyrophosphate $\rightleftharpoons$ ATP + acides aminés.

Le Tiludronate se substitue au pyrophosphate selon :

Aminoacide-AMP + Tiludronate $\rightarrow$ analogue d'ATP + acides aminés.



II - action sur l'ostéoblaste

Les ostéoblastes produisent en particulier l'interleukine-6 qui active les ostéoclastes, donc la résorption.

Le Tiludronate inhibe la synthèse ostéoblastique de l'interleukine-6 (5).

→ **Le Tiludronate inhibe l'activité des ostéoclastes, il diminue donc l'ostéolyse.**

Des études in vitro et in vivo (6,7) confirment cette activité sur la résorption osseuse.

Figure 13: Mécanismes d'action du tiludronate (Thibaud et al. 2002)

L'ostéoclaste étant une cellule douée d'un fort pouvoir endocytique, le tiludronate présent dans le compartiment de résorption est très probablement incorporé dans l'ostéoclaste par endocytose et l'affecte ainsi directement. L'entrée des biphosphonates dans l'ostéoclaste in vivo a été confirmée en utilisant de l'alendronate radioactif, qui a été retrouvé dans des vacuoles intracellulaires, le cytoplasme, les mitochondries et le noyau (Sato et al. 1991).

3 – Disparition de la bordure en brosse

Après l'entrée du tiludronate dans l'ostéoclaste, une des caractéristiques morphologiques de l'ostéoclaste est la perte de la bordure en brosse (Murakami et al. 1995) qui est dépendante du cytosquelette (figure 13). Sato et al. (1991) et Murakami et al. (1995) ont montré que le tiludronate et l'alendronate altéraient la formation du filament d'actine du cytosquelette des ostéoclastes polarisés. Des micro injections de tiludronate dans des ostéoclastes isolés produisent le même résultat, ce qui indique que cet effet est dû à un mécanisme intracellulaire. Cette dégradation du cytosquelette pourrait être due à une inhibition de protéines kinases ou phosphatases qui régule la structure du cytosquelette. Un des effets biochimiques le plus spécifique du tiludronate est sa capacité à inhiber des protéines tyrosine-phosphatases (Murakami et al 1997). Il est très probable que le tiludronate affecte par ce mécanisme le cytosquelette de l'ostéoclaste et entraîne ainsi la perte de la bordure en brosse, structure nécessaire à une activité d'endocytose et de résorption osseuse.

4 – Inhibition de la pompe à protons

L'acidification du compartiment de résorption est un élément essentiel du phénomène de résorption osseuse. Cette acidification résulte de l'activité de pompe à proton V-ATPases présentes en grande quantité dans la bordure en brosse de l'ostéoclaste. La pompe à proton de l'ostéoclaste semble être ainsi une cible très intéressante pour diminuer l'activité des ostéoclastes. Une des principales limites pour cette approche est que toutes les cellules expriment des pompes à protons dans des organelles ou dans leur membrane plasmique. Une inhibition de la pompe à protons non spécifique altérerait la physiologie cellulaire systémique et l'équilibre acido-basique. David et al. (1996) se sont intéressés à ce mode d'action potentiel. L'ostéoclaste en contact avec un biphosphonate ne parvient pas à acidifier le compartiment de résorption et ils ont envisagé la possibilité que les biphosphonates puissent inhiber la pompe à protons comme en étaient capables le phosphate et le pyrophosphate. Ils ont testé la capacité de différents biphosphonates, dont le tiludronate à inhiber la pompe à proton sur des cellules rénales et sur des ostéoclastes d'origine aviaire. Le pyrophosphate et les

biphosphonates étidronate et alendronate inhibent le transport de proton sur les sur les deux types cellulaires avec une faible activité. En revanche, le tiludronate a un pouvoir 5 fois plus élevé pour inhiber le transport de protons sur les pompes provenant de cellules rénales et 10.000 fois plus élevé sur celles provenant des ostéoclastes. L'inhibition de la pompe à protons de l'ostéoclaste par le tiludronate était rapide, pH dépendante, réversible et non compétitive vis à vis de l'ATP. Il n'y a pas eu de changement de la perméabilité aux protons mis en évidence.

Le tiludronate semble donc avoir un pouvoir inhibiteur de la pompe à protons supérieur aux autres biphosphonates avec une forte sélectivité pour l'ostéoclaste (figure 13).

5 – Formation d'analogues d'ATP cytotoxiques

Il a été proposé récemment deux mécanismes moléculaires distincts par lesquels les biphosphonates affectent les ostéoclastes. La métabolisation pour la formation d'analogues d'ATP cytotoxiques est le premier mécanisme (celui du tiludronate) et le second met en jeu la voie du mévalonate (tableau 1).

Dans certaines études, il a été montré que certains biphosphonates pouvaient inhiber la croissance d'une amibe (Rogers et al. 1994) et que ces biphosphonates seraient capables d'être incorporés dans des potentiels analogues cytotoxiques de l'adénosine triphosphate (Appp ou ATP). Les métabolites ainsi obtenus contenaient le groupe P-C-P pour former un analogue de l'Appp non hydrolysable : AppCp. Les biphosphonates qui sont ainsi métabolisés contiennent tous une chaîne R1 et R2 courte à l'exception du tiludronate. Dans d'autres études avec des lysats de cellules (qui peuvent également incorporer les mêmes biphosphonates dans des analogues de l'ATP), il a été montré que cette formation d'analogues était possible grâce à des membres de la famille des aminoacyl-tRNA synthétases (Rogers et al. 1996). Cette enzyme catalyse une réaction réversible au cours de laquelle un aminoacide se condense avec une molécule d'ATP pour former un aminoacyladenylate avec la libération concomitante d'un pyrophosphate (figure 13). Comme cette réaction est réversible, il apparaît que certains biphosphonates peuvent remplacer le pyrophosphate pour former un analogue de l'ATP (AppCp) (figure 13). Cette formation d'AppCp a récemment été mise en évidence sur des cellules intactes in vitro (Frith et al. 1996). Ces observations suggèrent que les ostéoclastes peuvent également métaboliser ces biphosphonates et ceci a été confirmé avec le clodronate sur des ostéoclastes purifiés de lapin (Frith et al. 1998).

Les aminoacyl-tRNA synthétases sont des enzymes cytoplasmiques, et le métabolisme des biphosphonates est dépendant de l'entrée de celui-ci dans la cellule. Après accumulation de ces analogues de l'ATP dans le cytoplasme de l'ostéoclaste, il est très probable qu'ils inhibent des enzymes intracellulaires ayant ainsi des effets néfastes sur la fonction, le métabolisme et la survie cellulaire. Pour en savoir plus, il a été introduit dans des cellules macrophage-like le métabolite du clodronate déjà synthétisé (AppCCI2p grâce à un liposome qui une fois phagocyté par la cellule est détruit dans le cytoplasme et libère le métabolite. Les effets sur la viabilité cellulaire et la morphologie étaient similaires à ceux obtenus sur des cellules traitées avec le clodronate (Russel et al. 1999). Ceci confirme que le métabolite AppCp est cytotoxique et suggère que certains biphosphonates agissent comme des prodrogues pour l'ostéoclaste.

6 – Action sur l'ostéoblaste

Il a été reporté que les biphosphonates pouvaient inhiber également l'ostéoclasie par l'intermédiaire des ostéoblastes (Tokuda et al. 1998) (figure 13).

L'interleukine 6 (Il-6) est produite et sécrétée par de nombreux types cellulaires et est connue pour être une cytokine multifonctionnelle ayant des effets physiologiques importants sur le système immunitaire. Sur le métabolisme osseux, il a été reporté que l'Il-6 stimule la résorption osseuse, induit la formation d'ostéoclastes et inhibe la formation osseuse (Tokuda et al. 1998). Des agents de la résorption osseuse comme la parathormone, TNF- α , Il-1 et PDGF stimulent la synthèse d'Il-6 dans des cultures d'ostéoblastes, ce qui suggère que l'Il-6 est un important agent de la résorption osseuse. Au contraire, le 17 β -oestradiol, connu pour inhiber la résorption osseuse inhibe la synthèse d'Il-6 induite par l'Il-1 ou le TNF- α dans l'ostéoblaste. Les prostaglandines sont également reconnues pour agir comme modulateurs locaux dans les ostéoblastes. Parmi elles, PGF2 α est un agent de la résorption osseuse. D'après Tokuda et al. (1998) Kozawa et al. ont récemment démontré que PGF2 α stimulait la synthèse de l'Il-6 à travers l'activation d'une protéine C dans des cellules MC3T3-E1 ostéoblaste-like.

Dans une étude sur l'effet du tiludronate sur la synthèse de l'Il-6 par les cellules MC3T3-E1 ostéoblaste-like, Tokuda et al. (1998) ont montré que le tiludronate inhibait la synthèse de l'Il-6 induite par PGF2 α . Le tiludronate supprime l'activation d'une enzyme (phospholipase D) qui hydrolyse la phosphatidylcholine, or cette hydrolyse est nécessaire pour l'activation de la protéine kinase C et donc à la formation de l'Il-6.

Ce mécanisme d'action via les ostéoblastes tend donc à inhiber la résorption osseuse et vient se rajouter aux effets directs du tiludronate sur les ostéoclastes.

7 – Effet sur le calcium

Par différents mécanismes, le tiludronate tend à augmenter la fixation osseuse du calcium et par conséquent la densité osseuse (figure 14).

Son pouvoir inhibiteur de la résorption osseuse décrit précédemment limite le relargage de calcium osseux et participe à augmenter la densité osseuse.

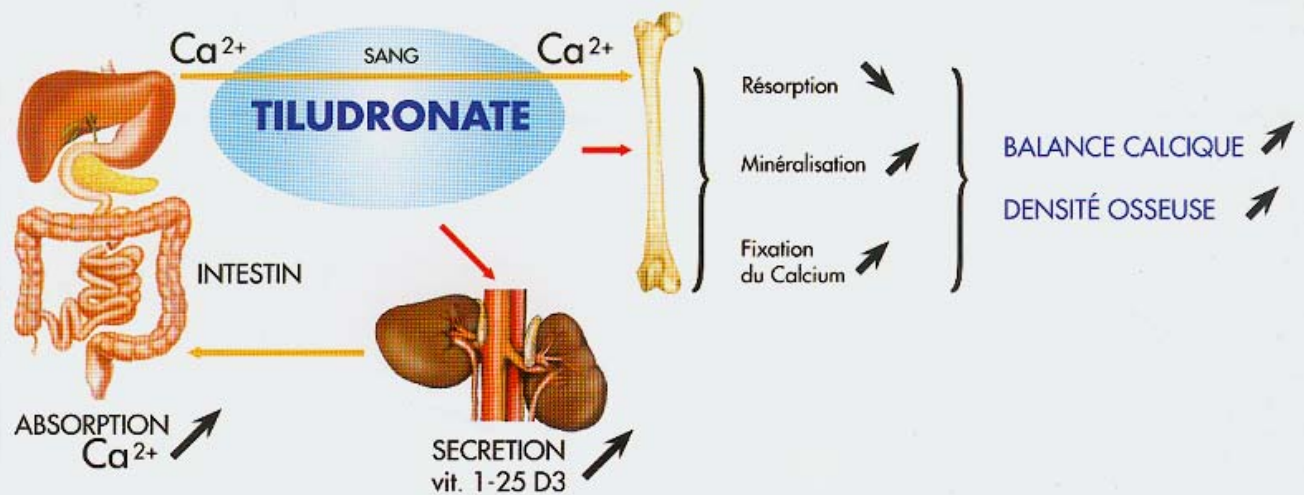
Le tiludronate n'a pas uniquement un effet sur la minéralisation à travers son action sur la résorption osseuse mais également par une augmentation de l'absorption intestinale de calcium suite à une élévation de la sécrétion de vitamine 1-25 D3 (Ammann et al. 1993).

Le tiludronate favorise également la fixation osseuse de calcium en augmentant la taille des cristaux d'hydroxyapatite formés ou en cours de formation. C'est ce qu'ont montré Rohanizadeh et al. (2000) sur des modèles de rats ostéoporotiques, chez lesquels le tiludronate a la capacité d'augmenter l'épaisseur du cristal sans en changer les caractéristiques morphologiques.

D'après Thibaud et al. (2002), dans une étude réalisée sous la direction du professeur Lepage, il a été évalué la densité osseuse chez des chevaux immobilisés recevant soit un placebo, soit un traitement à base de tiludronate à la dose totale de 1mg/kg (avec 10 injections quotidiennes ou en perfusion lente). La densité osseuse a été évaluée par mesure de l'architecture osseuse par ultrasonographie quantitative. Quelque soit le mode d'administration du tiludronate, il prévient la perte osseuse liée à l'inactivité, la densité osseuse est plus élevée dans les groupes tiludronate.

Tous ces mécanismes d'actions montrent que le tiludronate a le pouvoir d'inhiber la résorption osseuse et de diminuer donc l'ostéolyse, mais a également la propriété d'augmenter la densité osseuse et donc la résistance de l'os aux contraintes mécaniques.

Effet du Tiludronate sur le calcium



- Selon les travaux de Barbier (8) l'absorption intestinale du calcium est augmentée de façon «DOSE DEPENDANTE» avec le Tiludronate, sans augmentation de l'excrétion calcique urinaire.

- D'autre part, le Tiludronate favorise la fixation osseuse du calcium sanguin, en augmentant la taille des cristaux d'hydroxyapatite existants ou en cours de formation (9, 10).
- Le Tiludronate limite le relargage de calcium osseux par inhibition de la résorption (11).

Ces résultats montrent que le Tiludronate a la propriété d'augmenter la densité osseuse.

Figure 14: Effet du tiludronate sur le calcium (Thibaud et al. 2002)

Mode d'action	Composés non nitrogenés			Composés nitrogenés		
	Chaîne R2 courte		Chaîne R2 longue			
	étidronate	clodronate	tiludronate	risedronate	pamidronate	alendronate
Inhibition des protéines tyrosine-phosphatases et altération du cytosquelette	NON		OUI	NON		OUI
Inhibition de la pompe à protons	NON		OUI (Il 10.000 fois plus puissant que l'étidronate et l'alendronate et est spécifique de l'ostéoclaste)	NON		
Recrutement et formation des ostéoclastes	NON			OUI		
Action sur l'ostéoblaste	Pas complètement identifié		Inhibition de la synthèse de l'Interleukine-6 (l'Il-6 stimule la résorption osseuse et inhibe la formation osseuse)	Synthèse d'un facteur inhibiteur de l'ostéoclasie osseuse non clairement identifié		
Formation d'analogues d'ATP cytotoxiques	OUI (tous les composés à courte chaîne R2 à l'exception du tiludronate qui a une longue chaîne R2)			NON		
Inhibition de la voie du mévalonate	NON			OUI		
Inhibition d'enzymes dégradant le cartilage	Faiblement	Faiblement	OUI (Il est 10 fois plus actif que l'étidronate)	Non rapporté	Faiblement	Non rapporté
Action sur la taille du cristal d'hydroxyapatite	NON		Augmente la taille du cristal	NON		

Tableau 1: Comparaison du mode d'action du tiludronate avec celui d'autres biphosphonates.

8 – Action sur le cartilage

Dans une étude (Edmonds-Alt, Brelière et Ronucci 1985), il a été montré que le tiludronate avait le pouvoir d'inhiber la sécrétion, médiée par l'interleukine 1, d'enzymes dégradant la matrice cartilagineuse, in vitro. Ces enzymes sont des collagénases et des protéinases qui dégradent la caséine et les protéoglycanes. Elles sont produites par les chondrocytes et les cellules synoviales. De plus, il a été montré que le tiludronate était 10 fois plus actif qu'un autre biphosphonate (1-hydroxyéthylidène-1,1biphosphonate ou étidronate). Cette propriété présenterait un intérêt dans le traitement des pathologies ostéo-articulaires dégénératives.

Le tiludronate possède donc différents mécanismes d'action. Certains sont communs à d'autres biphosphonates alors que d'autres lui sont spécifiques et font de lui un composé original au sein de la famille des biphosphonates (tableau 1).

IV – TOLERANCE ET ADMINISTRATION CHEZ LE CHEVAL

Le tiludronate est disponible pour l'espèce équine sous le nom déposé « Tildren® » (figure 15).

1 – Voie d'administration et posologie

Le tiludronate s'administre par voie intraveineuse chez le cheval à la posologie de 1mg/kg. Cette administration peut se faire en une fois en perfusion lente sur trente minutes ou par 1 injection par jour pendant dix jours, chaque injection se faisant à la posologie de 0,1mg/kg. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les deux modes d'administration.

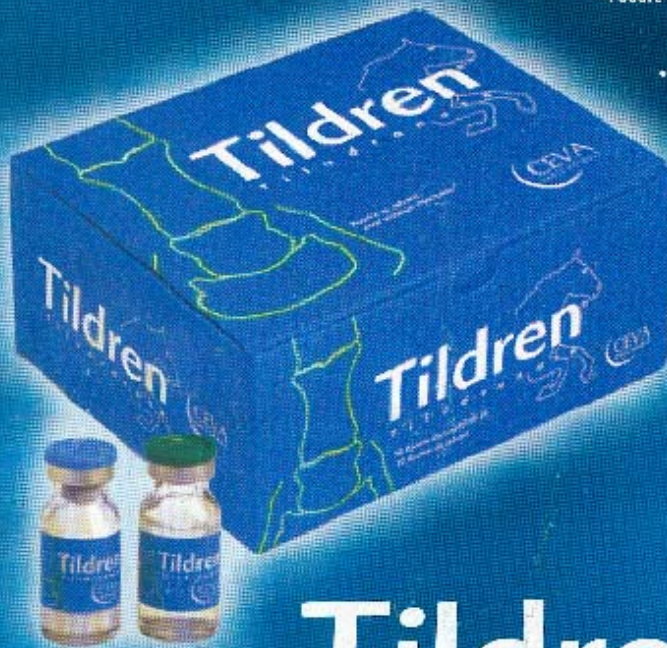
Pour une administration en perfusion lente, il faut diluer le tiludronate dans une solution de 1L de chlorure de sodium à 0,9%. Les solutés contenant des ions divalents comme le Lactate de Ringer sont à éviter en raison du risque de réaction entre ceux-ci et le tiludronate (Varela et al. 2002). Il est important de réaliser cette perfusion lentement car il y a une possibilité de formation de complexes ou d'agrégats avec le calcium ou les ions divalents sanguins pouvant induire une hypocalcémie et une insuffisance rénale.

Pour une administration par injection intraveineuse quotidienne pendant 10 jours, il faut mettre en solution le tiludronate sous forme de poudre lyophilisée à l'aide de 10mL d'eau pour préparations injectables fournie avec les dix flacons de poudre, chaque flacon de poudre contenant 50mg de tiludronate.

2 – Tolérance chez le cheval

Dans une étude sur la tolérance du tiludronate chez le cheval, Varela et al. (2002) ont administré du tiludronate en perfusion lente sur trente minutes à la posologie de 1mg/kg sur cinq chevaux sains adultes. Ils ont réalisé un suivi clinique et biochimique avant le traitement et dans les 24 heures qui ont suivi.

**Le 1er Bisphosphonate
pour les boiteries à composante osseuse**



COMPOSITION

- Poudre : Acide tiludronique 50 mg.
(sous forme disodique)
Excipient q.s.p. 1 flacon.
- Solvant : Eau pour préparations injectables ... 10 ml

INDICATIONS

Chevaux : traitement des boiteries associées aux remaniements osseux et cartilagineux observés dans l'éparvin.

ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

0,1 mg d'acide tiludronique par kg de poids vif et par jour pendant 10 jours, par voie intraveineuse lente, soit 1 ml de solution reconstituée pour 50 kg de poids vif par jour.

Tildren®
T i l u d r o n a t e

**UNE EFFICACITE DEMONTREE
A MOYEN ET LONG TERME**

**UNE REPRISE RAPIDE DE
L'ACTIVITE SPORTIVE**

**UNE TOTALE INNOCUITE
PERMETTANT DE RETRAITER**

TILDREN : Acide tiludronique / COMPOSITION : pour un flacon de lyophilisat injectable : acide tiludronique 50 mg (sous forme de tiludronate disodique) / CLASSE THERAPEUTIQUE : le Tiludronate appartient à la famille des bisphosphonates, classe de produits actifs sur l'os. / INDICATIONS : traitement des boiteries associées aux remaniements osseux et cartilagineux, observés dans l'éparvin. / CONTRE INDICATION : En l'absence d'étude sur les effets indésirables de l'acide tiludronique sur le squelette des jeunes animaux, ne pas utiliser chez les chevaux âgés de moins de 2 ans. / INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : aucune connue. / ADMINISTRATION ET POSOLOGIE : 0,1 mg d'acide tiludronique / kg / jour, pendant 10 jours, soit 1 flacon de solution reconstituée par jour pendant 10 jours, pour un cheval dont le poids est compris entre 400 et 600 kgs. / TEMPS D'ATTENTE : zéro jour. / AMM 677 482 0 du 09/01/2002.

CEVA SANTE ANIMALE, La Ballastière, B.P. 126, 33501 Libourne Cedex, Tél : 05 57 55 40 02, Fax : 05 57 55 40 01



L'usage du commerce est autorisé par la loi n° 975470

Figure 15: Présentation du Tildren ND (Thibaud et al. 2002)

En ce qui concerne la tolérance clinique du tiludronate, aucune réaction tissulaire n'a été observée au cours de l'administration intraveineuse dans les cathéters. Quelques signes cliniques légers sont apparus durant les deux premières heures suivant la perfusion chez deux chevaux avec un léger inconfort (cheval grattant le sol) associé à une augmentation de la fréquence cardiaque. L'inconfort a disparu dans les dix minutes. La fréquence cardiaque a été augmentée de façon similaire chez les cinq chevaux et le retour à la valeur de base est survenu au plus tard dans les six heures. Tous ces signes se sont résolus spontanément.

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, il a été noté une légère hypocalcémie (calcium total sans modification du calcium ionisé) dès la fin de la perfusion avec un retour aux valeurs de base dans les six heures. Cette hypocalcémie ne peut pas expliquer l'augmentation de la fréquence cardiaque par des effets de cet électrolyte sur la contractilité du muscle cardiaque puisque c'est la forme ionisée la seule forme active du calcium sanguin total. De plus, les valeurs de la calcémie sur les cinq chevaux étaient supérieures à des valeurs d'hypocalcémie normalement associées à des signes cliniques. Cette hypocalcémie transitoire peut être due au mode d'action du tiludronate, qui en inhibant la résorption osseuse bloque la réserve calcique que représente le tissu osseux. Chez les sujets pagétiques traités avec de fortes doses de tiludronate, il est rapporté une diminution du calcium sérique. Les paramètres hépatiques et rénaux n'ont subi aucune modification.

Dans d'autres études à la dose de 0,1mg/kg/jour pendant 10 jours (Thibaud et al. 2002), Il a été observé dans moins de 1% des cas des signes bénins de coliques, de la sudation et des trémulations musculaires qui rétrocedent spontanément. Dans 2% des cas, il a été noté une légère réaction locale au site d'injection qui disparaît rapidement.

Il a également été montré que le tiludronate utilisé aux doses thérapeutiques n'avait pas d'effet néfaste sur l'os et qu'il n'altérait pas le processus de minéralisation (Bonjour et al. 1995).

Des études menées sur des animaux de laboratoires ont montré l'absence d'effets embryotoxiques, d'effets foetotoxiques, d'effets tératogènes et d'effets sur le développement péri et post-natal, en particulier aucun effet indésirable n'a été observé sur le squelette (Thibaud et al. 2002). L'innocuité du tiludronate n'a pas été étudiée chez les femelles en gestation ou allaitantes et l'utilisation du tiludronate pendant la gestation de la jument n'est pas recommandée.

En l'absence de données concernant les effets indésirables du tiludronate chez les jeunes animaux, il est également déconseillé d'utiliser le tiludronate chez les poulains de moins de deux ans.

Les réactions systémiques lors de l'administration du tiludronate chez le cheval sont donc bénignes, quelque soit le mode d'administration choisi (intraveineuses quotidiennes ou perfusion lente) et l'utilisation à la posologie de 1mg/kg en perfusion lente permet d'éviter des injections intraveineuses quotidiennes pendant dix jours.

**C – UTILISATION
THERAPEUTIQUE EN
PATHOLOGIE LOCOMOTRICE**

I – DEUX INDICATIONS AVEC UNE EFFICACITE PROUVEE

Le tiludronate est disponible sur le marché vétérinaire sous le nom de Tildren ®. Il possède une AMM pour la maladie naviculaire et l'éparvin.

1 – La maladie naviculaire

a – Présentation et pathophysiologie

La maladie naviculaire, également appelée syndrome podotrochléaire est une cause très fréquente de boiterie antérieure chez les chevaux de sports, de loisirs et les Quarter Horses. La boiterie engendrée peut être uni ou bilatérale et se caractérise par une douleur lors de l'extension de l'articulation interphalangienne distale, qui met en contrainte l'os naviculaire (os sésamoïde distal) et les tendons et ligaments qui l'entourent. Les chevaux atteints présentent une diminution de la phase postérieure de la foulée, plus marquée sur le huit de chiffre au pas et une boiterie sur le cercle dur au trot, souvent plus marquée à main correspondante. La boiterie est souvent améliorée au trot en ligne droite, et sur le terrain mou.

Malgré la complexité de cette maladie et de nombreuses controverses sur son étiopathogénie, il semble aujourd'hui évident que des phénomènes de remaniements osseux excessifs de l'os sésamoïde distal sont retrouvés chez les chevaux atteints de maladie naviculaire (Pool et al. 1989). Cet excès de remaniement osseux entraîne un changement dans l'architecture osseuse, aussi bien dans l'os spongieux que dans l'os compact. Les principales modifications rencontrées sont un élargissement des fossettes synoviales sur le bord distal, la présence d'images radiotransparente dans l'os spongieux avec une sclérose périphérique, une sclérose de l'os spongieux, une ostéolyse de l'os compact avec une irrégularité de la facies flexoria. La figure 16 montre un exemple de lésions rencontrées chez les chevaux atteints de maladie naviculaire avec une ostéolyse focale de l'os sésamoïde distale. Ces changements reflètent une augmentation du turnover osseux résultants d'une augmentation de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes. Østholm et al. (1989) ont étudié ce phénomène et ont démontré qu'il existait un découplage entre la formation et la résorption

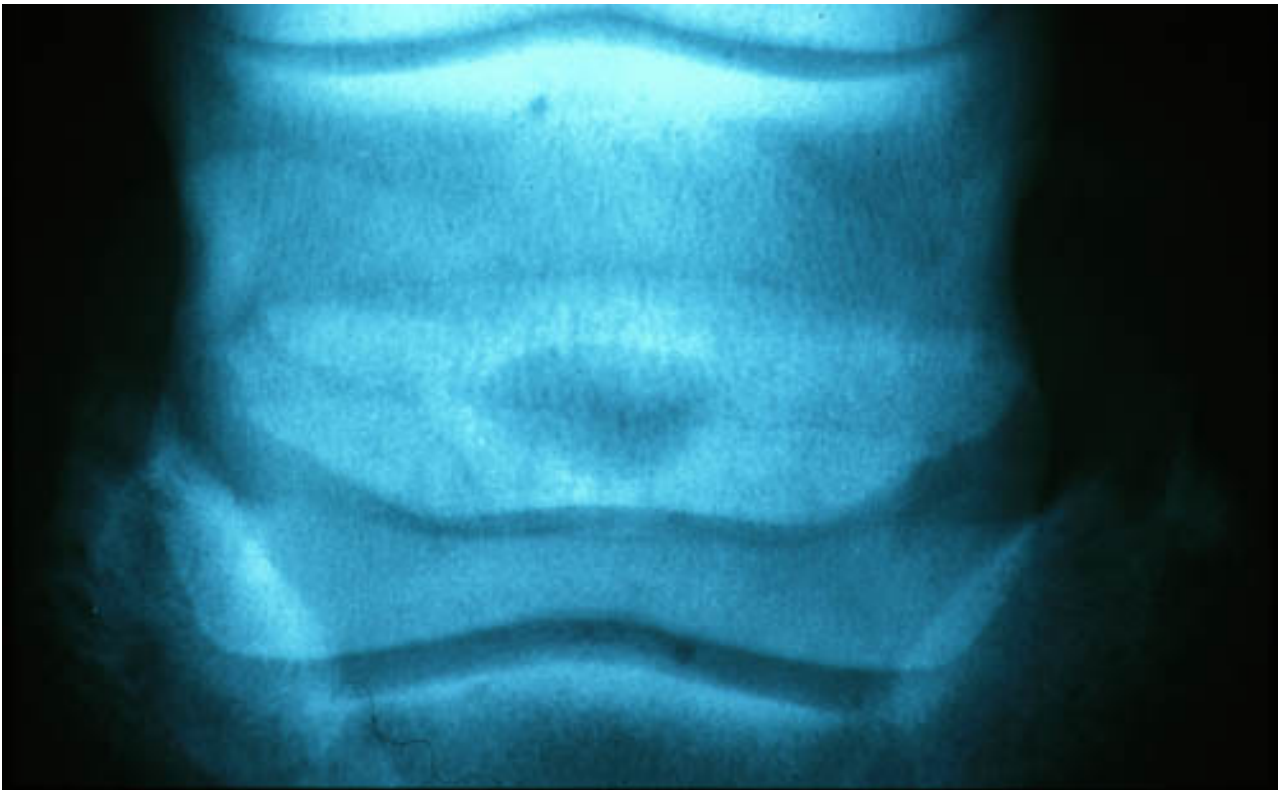


Figure 16: Pied de face avec une ostéolyse de l'os sésamoïde distale (cliché CIRCLE)

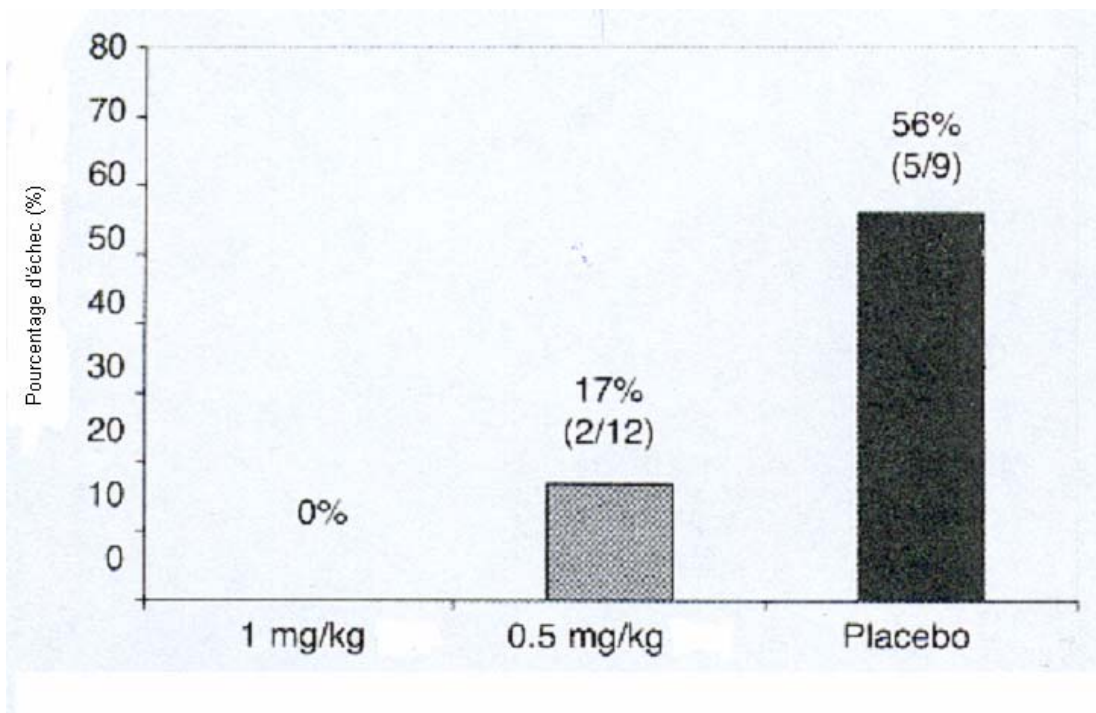


Figure 17: Pourcentage d'échec (absence de réponse au traitement pour la maladie naviculaire) selon les groupes (Denoix et al. 2003)

osseuse dans l'os sésamoïde distal chez les chevaux atteints de maladie naviculaire du à un excès de résorption osseuse, la formation osseuse ne pouvant être suffisante pour remplacer l'os résorbé.

De nombreuses études tendent à montrer que des contraintes mécaniques excessives sur l'os sésamoïde distal sont responsables du remaniement osseux excessif de celui-ci et de la boiterie observée (Trotter 2001). Wilson et al (2001) ont démontré que d'importantes forces sont appliquées sur l'os sésamoïde distal chez les chevaux atteints de maladie naviculaire. Ces forces sont supérieures à celles appliquées chez les chevaux sains. Cette stimulation mécanique continue peut très facilement expliquer l'excès de résorption osseuse (Østholm et al. 1989).

Le traitement de la maladie naviculaire revêt plusieurs aspects (Denoix et al. 2003). Il repose tout d'abord sur la réalisation d'une ferrure avec un fort roulement antérieur ainsi qu'un soutien postérieur du pied. Il est habituellement recommandé la mise en place d'un fer à l'envers visant à réduire les contraintes exercées sur l'os sésamoïde distal. Le traitement passe également par une gestion raisonnée de l'activité du cheval en préférant le travail sur des terrains souples et en évitant les cercles serrés. Les traitements médicaux ont jusqu'alors été palliatifs afin de soulager la douleur avec les anti-inflammatoires (administrés localement ou par voie systémique). Des traitements vaso-actifs comme l'isoxsuprine sont recommandés mais leur efficacité n'est pas unanimement reconnue. Ainsi, des molécules ayant la propriété d'agir sur le remaniement osseux et donc sur la cause de la douleur apparaît très séduisante. Denoix et al. (2003) ont étudié l'effet du tiludronate sur la maladie naviculaire et prouvé son efficacité.

b – Efficacité du tiludronate pour le traitement de la maladie naviculaire (Denoix et al. 2003)

Pour étudier l'efficacité du tiludronate sur la maladie naviculaire, Denoix et al. (2003) ont sélectionné 73 chevaux âgés de plus de deux ans présentés en consultation avec une boiterie (de sévère à marquée) pour laquelle il a été diagnostiqué une maladie naviculaire. Les critères d'inclusion supplémentaires étaient un test de planche positif (extension interphalangienne distale), une anesthésie digitale distale positive et des signes radiographiques significatifs. Sur ces 73 chevaux, 50 ont été maintenus dans l'étude à la fin de la période de suivi, divisés en deux sous-populations : 33 cas récents, et 17 cas chroniques.

Ces chevaux ont été séparés en trois groupes à l'aveugle : un groupe recevait le placebo et deux groupes recevaient le tiludronate à la dose respective de 0,5mg/kg et 1mg/kg.

Les chevaux ont été suivis avec un examen clinique à un, deux et six mois avec un examen radiographique à six mois. Les examens cliniques ont été enregistrés en vidéo et revus, à l'aveugle par un expert indépendant.

L'efficacité du traitement est apparue être dépendante de l'ancienneté de la boiterie (Denoix et al. 2003, Denoix 2002). En ce qui concerne les cas récents (boiterie survenue au plus tard six mois auparavant) :

le pourcentage d'échec a été dose-dépendant : 0% à la dose de 1mg/kg, 17% à la dose de 0,5mg/kg et 56% dans le groupe placebo (figure 17).

67% des chevaux traités à la dose de 1mg/kg ont eu une réponse positive alors pour seulement 13% pour le groupe placebo.

le nombre de chevaux avec un niveau d'activité normal a augmenté régulièrement pendant toute la durée de l'étude pour le groupe traité à la dose de 1mg/kg (8% à l'inclusion, 60% à 2mois et 75% à 6mois) alors qu'il est resté stable dans le groupe placebo à 25%.

6 mois après traitement, 50% des chevaux traités à la dose de 1 mg/kg n'étaient pas ou peu boiteux en comparaison avec 27% des chevaux traités à la dose de 0,5 mg/kg et 12,5% dans le groupe placebo.

Il n'y a pas eu de modifications des signes radiographiques, quelque soit le groupe.

En ce qui concerne les cas anciens (boiterie survenue depuis plus de six mois, Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes. Cependant, parmi ces chevaux, ceux qui ont reçu de nouveau un traitement à deux mois et à quatre mois ont été jugés comme répondant positivement deux mois après le dernier traitement additionnel.

L'efficacité du tiludronate est démontrée dans le traitement de la maladie naviculaire à la dose de 1mg/kg.

2 – L'éparvin

a – Présentation

L'éparvin est une ostéoarthrose des étages distaux du tarse : articulation tarso-métatarsienne, intertarsienne distale et plus rarement intertarsienne proximale (Sullins 2002).

Les chevaux atteints d'éparvin présentent généralement une déformation et une chaleur à la face dorso-médiale du jarret. Ils présentent également une boiterie postérieure avec un défaut de flexion du membre, améliorée sur le terrain mou et un test de flexion globale du postérieur positif.

L'examen radiographique montre un remaniement osseux excessif plus marqué à la face dorso-médiale du jarret : ostéolyse péri-articulaire et formation de kyste sous-chondraux, amincissement du cartilage articulaire pouvant aller jusqu'à l'ankylose, prolifération osseuse péri-articulaire avec ostéolyse et sclérose (figure 18).

Des forces de compressions et de rotations excessives associées à une conformation défectueuse (entraînant une surcharge dorso-médiale comme un varus du tarse) semblent jouer un rôle clé dans la pathogénie de l'éparvin (Sullins 2002).

Le traitement usuellement recommandé jusqu'alors faisait appel à la mise en place d'une ferrure asymétrique pour soulager les forces de pression médiales, à une mise au repos et à l'infiltration de stéroïdes localement. Il est également recommandé dans certains cas, afin de réaliser l'ankylose de l'articulation, de réaliser une injection locale de produits irritants (monoiodoacétate de sodium) ou une chirurgie.

Etant donné le remaniement osseux excessif rencontré dans la pathogénie de l'éparvin, l'utilisation d'agents inhibiteurs de la résorption osseuse apparaît comme une possibilité thérapeutique.

b – Efficacité du tiludronate dans le traitement de l'éparvin (Denoix 2002)

Denoix a étudié l'efficacité du tiludronate dans le traitement de l'éparvin dans une étude similaire à celle de la maladie naviculaire. 28 chevaux présentant une boiterie postérieure pour lesquels il a été diagnostiqué un éparvin avec des signes radiographiques de remaniement osseux avec des lésions ostéolytiques ont reçu soit un placebo, soit un traitement à base de tiludronate à la dose de 0,5mg/kg ou à la dose de 1mg/kg.

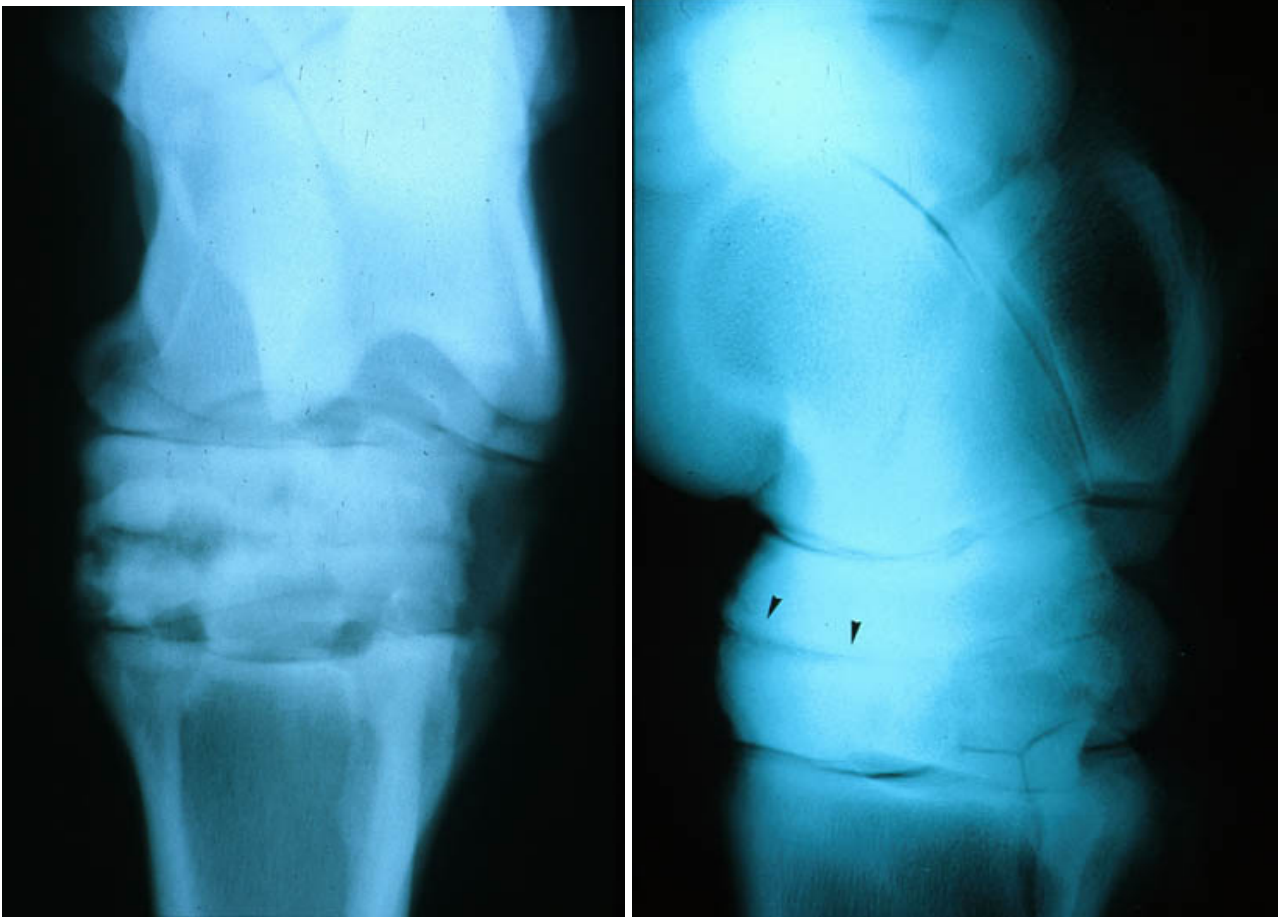


Figure 18: Radiographie du tarse d'un cheval présentant un éparvin avec un remaniement osseux intertarsien distal marqué, un amincissement du cartilage articulaire et un remodelage péri-articulaire (cliché CIRALE)

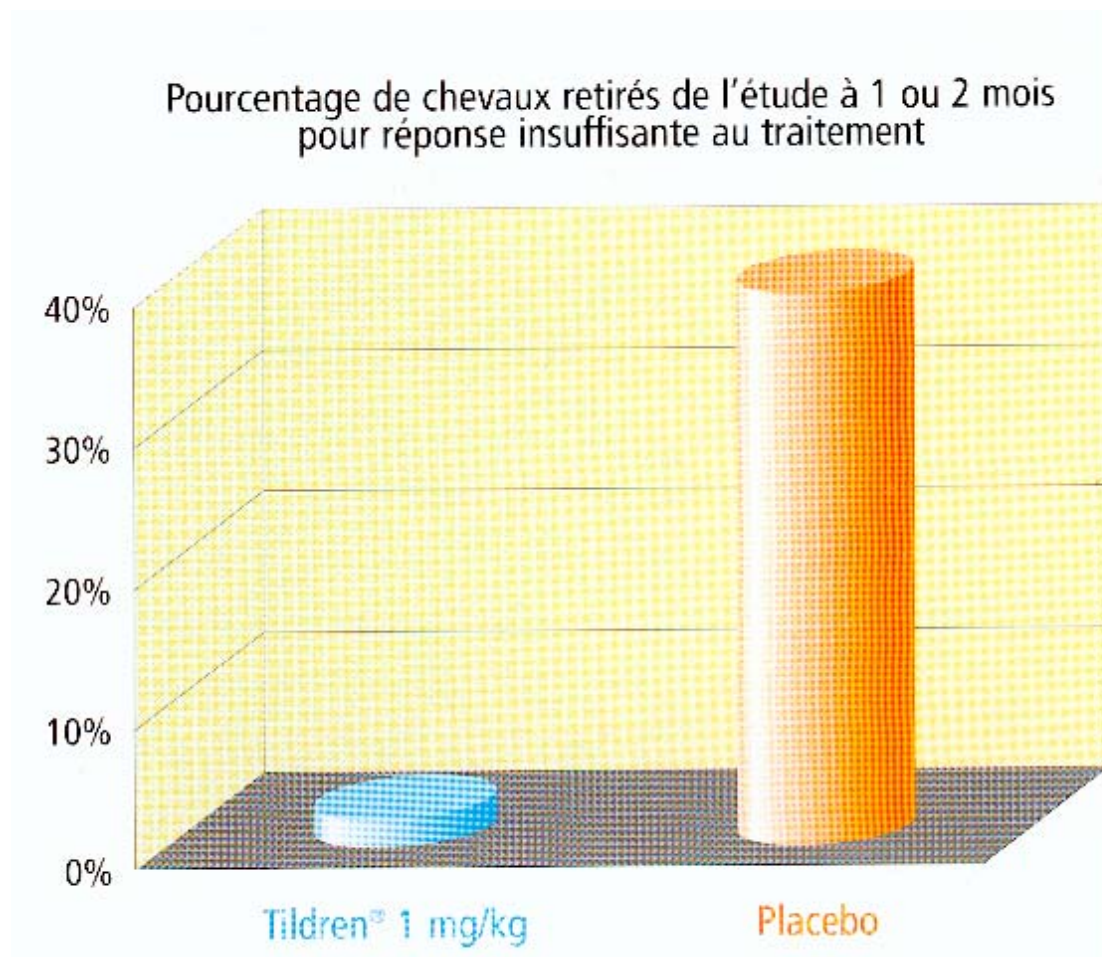


Figure 19: Comparaison du taux d'échec pour le traitement de l'éparvin (Thibaud et al. 2002)

Il n'y a pas eu d'échec (chevaux exclus pour une réponse insuffisante au traitement) dans le groupe traité à la posologie de 1mg/kg, alors que pour le groupe traité à la posologie de 0,5mg/kg et le groupe placebo, les pourcentages d'échec ont été respectivement de 36% et 38%. La figure 19 compare le groupe placebo au groupe traité à la dose de 1mg/kg.

Le nombre de chevaux qui ont retrouvé un niveau d'activité normal a augmenté régulièrement pendant toute la durée de l'étude pour le groupe traité à la dose de 1mg/kg (22% à l'inclusion, 33% à 2mois et 44% à 6mois) comparé au groupe placebo (13% à l'inclusion, 0% à 2mois et 25% à 6mois) (figure 20).

L'amélioration du degré de boiterie a été maximale 2 mois après traitement où 67% des chevaux traités à la posologie de 1mg/kg n'étaient pas ou peu boiteux, comparé au 45% pour le groupe à la posologie de 0,5mg/kg et 25% pour le groupe placebo. Cette amélioration est durable car à 6mois, 60% des chevaux traités à la posologie de 1mg/kg ne boitent plus ou très peu (figure 21).

Six mois après le traitement, 89% des chevaux traités à la posologie de 1mg/kg ont été jugés comme ayant eu une réponse positive au traitement comparé au 45% pour le groupe à la posologie de 0,5mg/kg et 50% pour le groupe placebo.

Comme pour la maladie naviculaire, il n'y a pas eu de modifications des signes radiographiques, quelque soit le groupe.

Cet essai a permis de démontrer l'efficacité du traitement Tildren ND à la dose de 1mg/kg dans les cas d'éparvin osseux. Il apporte en effet une très nette amélioration clinique à moyen et long terme. Les chevaux reprennent une activité dès deux mois et la conservent à 6 mois. Dans certains cas, une légère reprise de la boiterie est notée entre 2 et 6 mois et il est conseillé de retraiter.

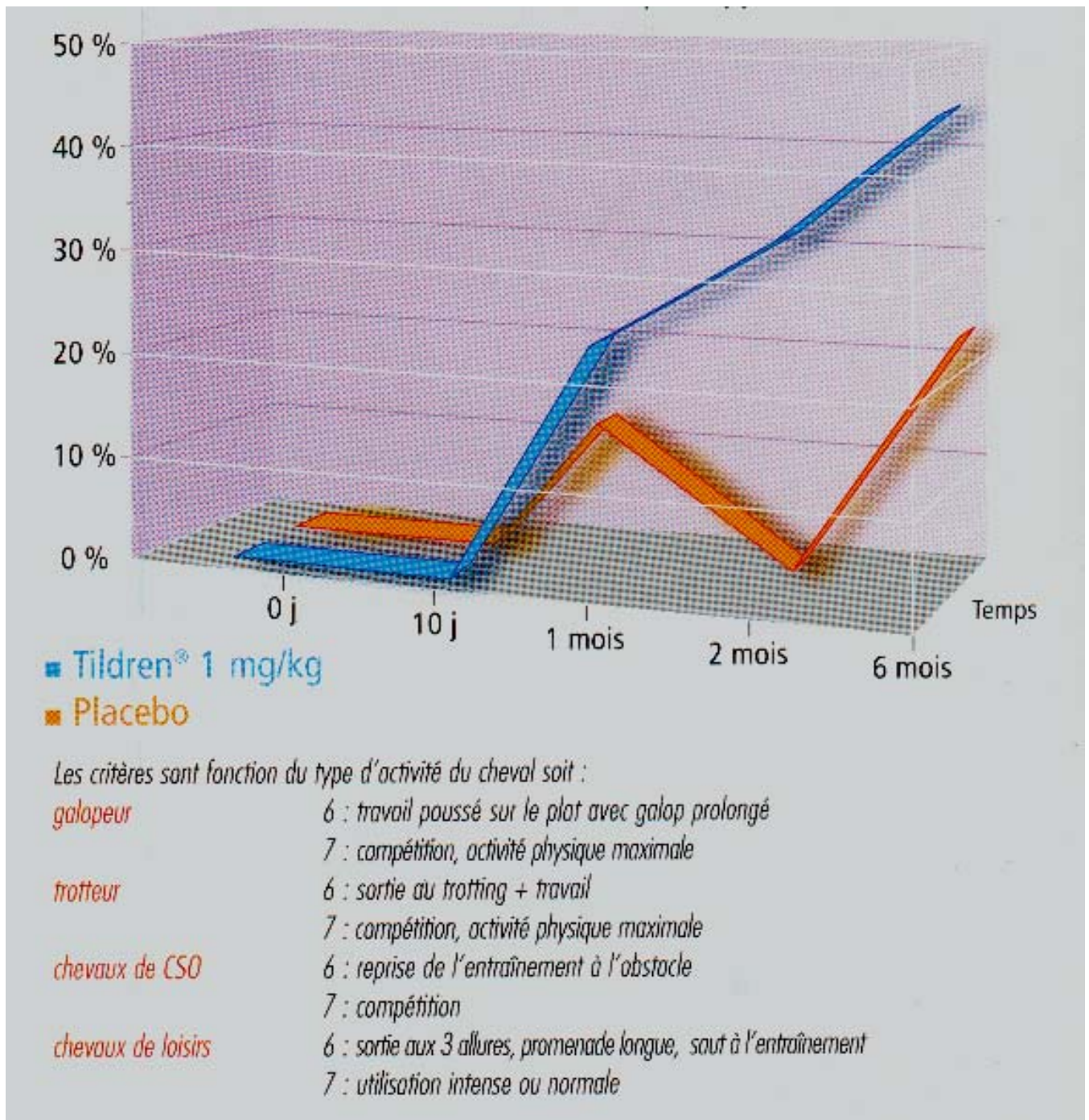


Figure 20: Evolution du niveau d'activité en fonction du temps (Thibaud et al. 2002)

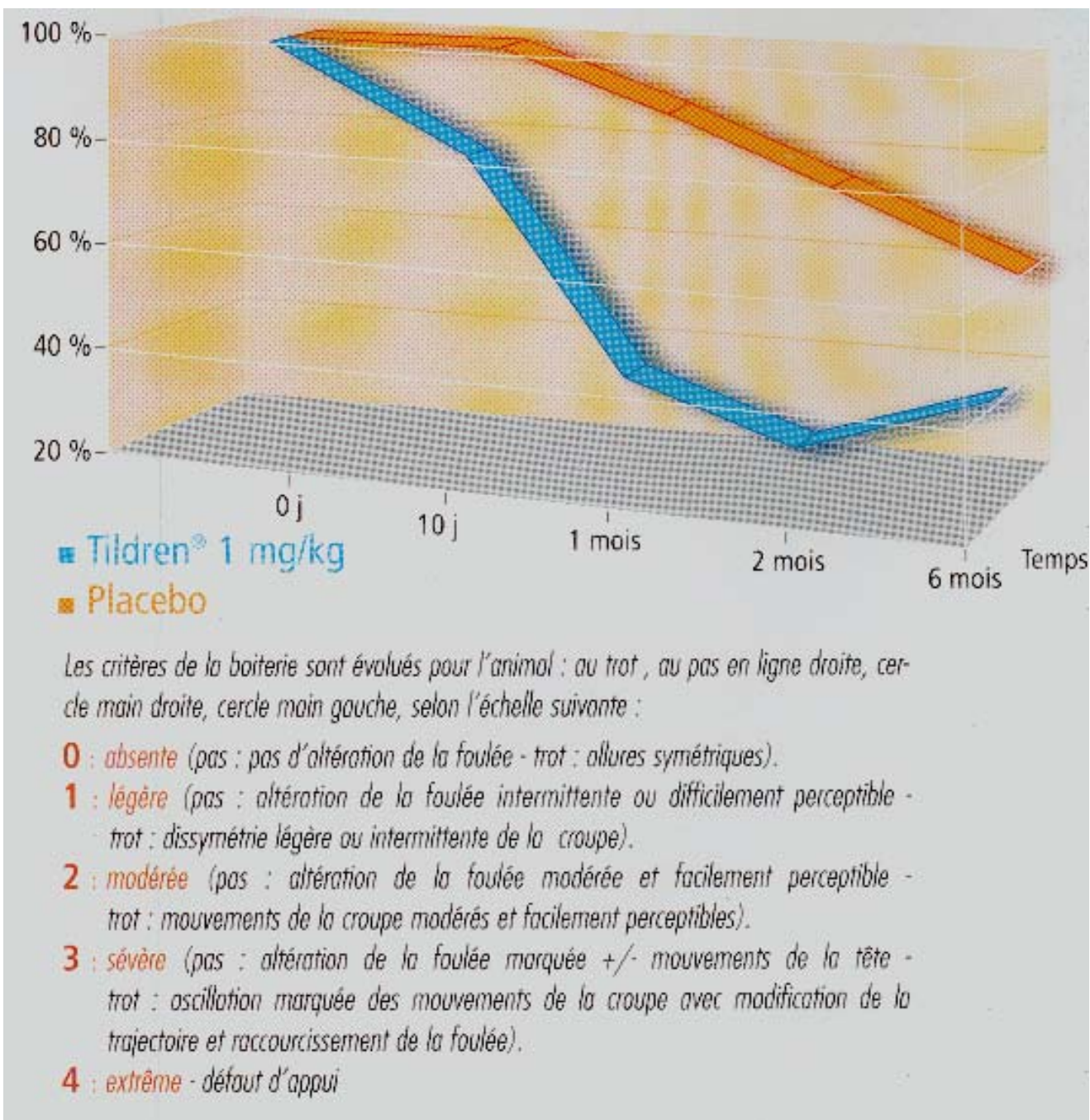


Figure 21: Pourcentage de chevaux présentant une boiterie en fonction du temps (Thibaud et al. 2002)

II – AUTRES INDICATIONS POTENTIELLES

On a vu que le tiludronate était efficace pour le traitement de la maladie naviculaire et de l'éparvin et que ces deux maladies se caractérisaient par un remaniement osseux excessif à l'origine de la douleur et de la boiterie observée. Le Tildren ND s'administrant par voie systémique dans la veine jugulaire, il paraît légitime de penser qu'il pourrait être efficace dans le traitement d'autres entités pathologiques dans lesquelles un remaniement osseux excessif est mis en jeu et est à l'origine des troubles observés. On va ainsi décrire quelques entités caractérisées par un fort remaniement osseux pour lesquelles le tiludronate pourrait être efficace.

1 – Les fractures de fatigue

Les fractures de fatigue (ou « stress fractures » chez les anglo-saxons) surviennent lorsqu'un os est soumis à des contraintes mécaniques excessives et répétées. La résorption osseuse augmente alors que la formation est insuffisante. L'os devient alors poreux avec une ostéolyse localisée. Si l'activité intense continue, des micro-fractures peuvent survenir (Peloso et al. 1993). Ces fractures de fatigue sont visibles à l'examen radiographique par une zone radiotransparente avec une sclérose périphérique. L'examen scintigraphique montre une activité osseuse fortement augmentée, témoin d'un important turnover osseux et donc d'un important remaniement osseux.

Ces fractures de fatigue peuvent survenir à beaucoup d'endroits chez le cheval. Une des localisations bien décrite est la fracture de fatigue du cortex dorsal de l'os métacarpal III chez le Pur-Sang de course de 2 à 3 ans. En effet, le cortex dorsal de l'os métacarpal III subit de fortes contraintes mécaniques chez ces jeunes sujets alors que l'os n'est pas encore adapté (Bertone 2002a). Normalement, le cortex dorsal s'adapte aux contraintes mécaniques en s'épaississant. Si ces contraintes sont trop intenses, la formation osseuse n'a pas le temps de se faire et le cortex dorsal devient le siège de microfractures. Ainsi, le tiludronate, qui inhibe la résorption osseuse et qui augmente la densité osseuse pourrait avoir un effet bénéfique dans le traitement de ces fractures de fatigues.



Figure 22: Fracture de fatigue sur l'extrémité proximale de la phalange proximale (cliché CIRALE)



Figure 23: Enthésopathie proximale du ligament suspenseur du boulet sur un postérieur avec un épaissement et une sclérose du cortex plantaire de l'os métatarsal III (cliché CIRALE)

Ces fractures de fatigues peuvent également survenir dans les os du tarse, sur l'extrémité proximale de la phalange proximale (figure 22), sur le bassin, sur le tibia, partout où des forces importantes sont appliquées. La pathogénie est toujours la même : les contraintes mécaniques excessives stimulent la résorption osseuse, la formation osseuse devient alors insuffisante ce qui entraîne une ostéolyse, une fragilisation de l'os, ce qui le rend sujet à des microfractures.

2 – Les enthésopathies

Une enthèse correspond à l'insertion sur l'os d'un ligament ou d'un tendon. Les enthèses sont sujettes à d'importantes contraintes mécaniques à l'origine des enthésopathies.

Prenons l'exemple d'une enthésopathie proximale du ligament suspenseur du boulet qui peut survenir sur les membres antérieurs et postérieurs et entraîner une boiterie.

L'examen échographique met en évidence, outre les lésions ligamentaires (épaississement, hétéroéchogénicité avec zones hypoéchogènes) une irrégularité de la surface osseuse de l'os métacarpien III, avec parfois un enthésophyte (McIlwraith 2002, Bertone 2002a).

L'examen radiographique montre chez les cas chroniques, des images ostéolytiques avec une sclérose périphérique, un épaississement du cortex palmaire ou plantaire (figure 23) et des enthésophytes (McIlwraith 2002).

L'examen scintigraphique présente une très forte sensibilité pour le diagnostic des enthésopathies proximales du ligament suspenseur du boulet (Bertone 2002a), témoin d'une forte activité osseuse.

Les différents moyens d'imagerie utilisés pour le diagnostic d'une enthésopathie proximale du ligament suspenseur du boulet montrent que l'os est le siège d'un important remaniement osseux avec une ostéolyse et une sclérose périphérique. Ce type de lésions est également rencontré dans les enthésopathies méniscales dans le grasset par exemple.

Le tiludronate pourrait donc être intéressant pour traiter la composante osseuse des enthésopathies.

3 – Les arthropathies synoviales intervertébrales épi-axiales

Depuis longtemps, les dorsalgies ont été identifiées comme une cause de défaut de performance et d'altération de la locomotion (Denoix 1999). Avec l'évolution des méthodes diagnostiques (radiographie, échographie et scintigraphie), la connaissance des lésions responsables a progressé.

Différentes formations anatomiques peuvent être lésées et sont classiquement séparées en lésions des processus épineux et des ligaments environnants, en lésions des processus articulaires et en lésions des corps vertébraux et des disques (Denoix 1998). Si toutes ces formations peuvent être à l'origine de douleur dorsale, il semble que les lésions des processus articulaires des articulations synoviales intervertébrales sont les plus fréquemment associées à une douleur, par rapport aux lésions des processus épineux ou des corps vertébraux.

Les différentes lésions retrouvées sur les processus articulaires des articulations synoviales intervertébrales sont regroupées dans le tableau 1. Ces lésions montrent une atteinte de l'os et sont le résultat d'un remaniement osseux excessif.

Types	Critères généraux	Signes radiographiques
1	Asymétrie	Dédoubllement de l'espace articulaire
2	Modification de la densité des processus articulaires	Sclérose de l'os sous-chondral Augmentation de la densité des processus articulaires
3		Image radiotransparente dans l'os sous-chondral Augmentation de la densité des processus articulaires
4	Prolifération péri-articulaire	Prolifération péri-articulaire dorsale Augmentation de la taille des processus articulaires Souvent associée à une augmentation de la densité
5		Prolifération péri-articulaire ventrale
6	Ankylose	Pont dorsal entre deux vertèbres adjacentes
7		Ostéolyse des processus articulaire. Absence d'espace articulaire
8	fracture	Ligne radiotransparente sur le processus articulaire caudal

Tableau 2 : Types de lésions radiographiques des processus articulaires thoraco-lombaires (Denoix 1998)

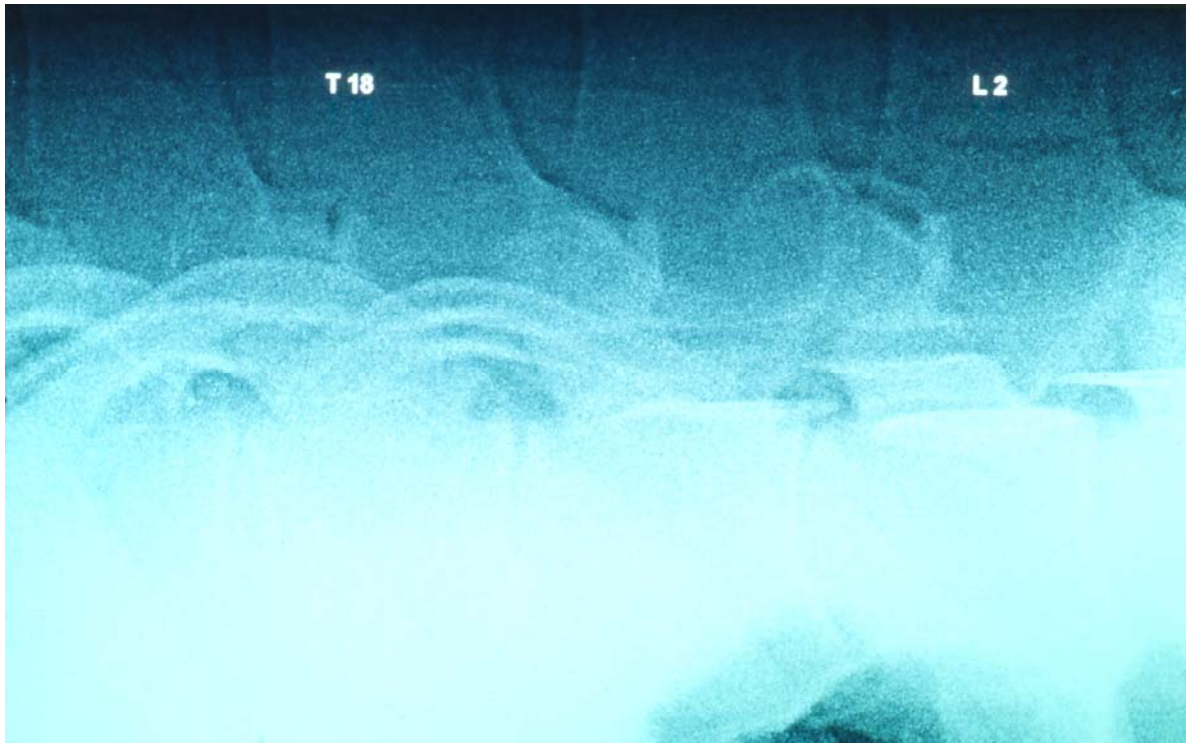


Figure 24: Arthropathie synoviale intervertébrale L1-L2 avec ostéoprolifération dorsale (cliché CIRALE)

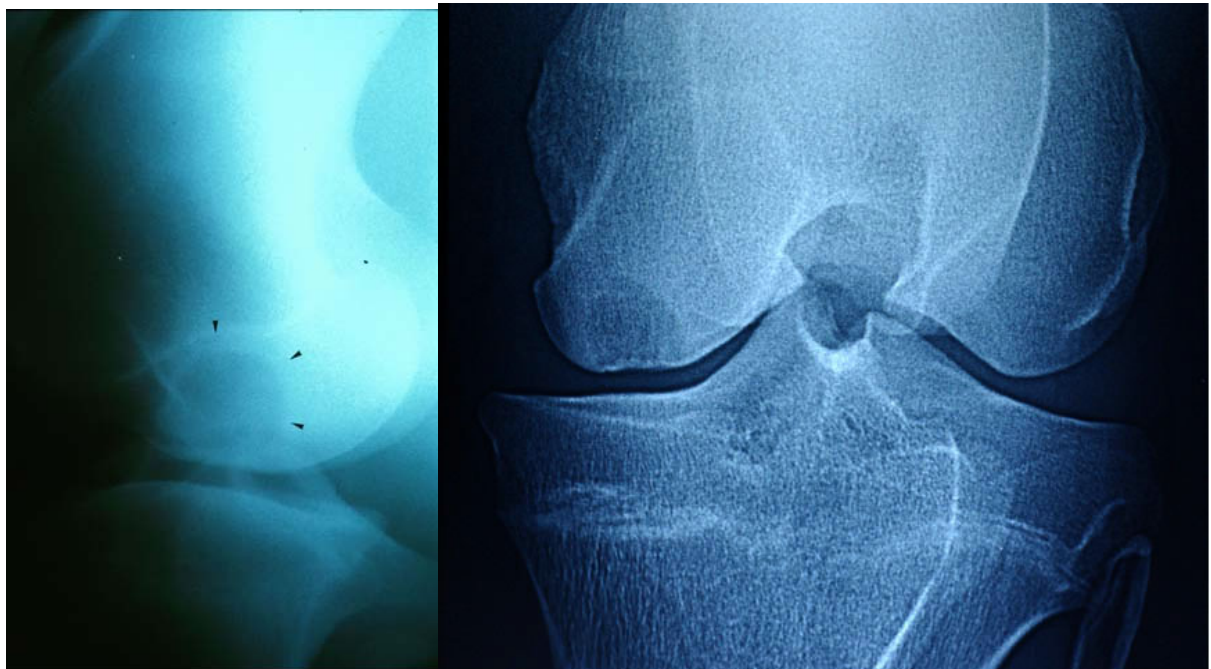


Figure 25: Kyste osseux sous-chondral dans le condyle fémoral médial (cliché CIRALE)

Un exemple de lésion rencontrée est montré sur la figure 24.

Les traitements classiquement utilisés pour les dorsalgies ont pour but d'enlever la douleur et de rendre le cheval aussi confortable que possible, de lui permettre de travailler correctement afin de développer sa masse et sa fonction musculaire. Ces traitements sont essentiellement la mésothérapie (à base d'anesthésiques locaux, de stéroïdes et de myorelaxants) et les infiltrations paravertébrales profondes (à base de stéroïdes et de myorelaxants).

Cependant, aucun traitement ne traite la cause la plus fréquemment rencontrée lors de dorsalgies : les lésions osseuses. Ainsi, le tiludronate pourrait avoir un intérêt tout particulier dans le traitement de ces pathologies en agissant sur le remaniement osseux excessif à l'origine de la douleur.

4 – Les kystes osseux sous-chondraux

Les kystes osseux sous-chondraux sont des manifestations d'ostéochondrose. Il semble que des traumatismes mécaniques peuvent jouer un rôle dans leur développement (McIlwraith 2002). On peut les trouver dans de nombreuses localisations : condyle fémoral médial, extrémité distale du radius et os du carpe, condyle métacarpien, articulations interphalangienne proximale et interphalangienne distale, épaule (cavité glénoïdale et tête humérale), coude, os du tarse. Ils peuvent être asymptomatiques chez certains chevaux, dépendant de leur localisation et de leur développement.

Ils apparaissent à l'examen radiographique par une zone radiotransparente plus ou moins délimitée (figure 25). Ils peuvent être visibles à l'échographie si ils sont accessibles, il faut parfois fléchir l'articulation pour les atteindre. On observe alors une irrégularité de la surface osseuse avec les échos qui vont en profondeur de l'os, témoin d'une ostéolyse.

Une étude récente (Rechenberg et al. 2000) a démontré que le tissu fibreux contenu dans le kyste produisait PGE2 et des métalloprotéinases et que leur concentration était plus élevée dans le tissu fibreux du kyste que dans le liquide synoviale, ce qui laisse penser que ces médiateurs pourraient jouer un rôle dans la résorption osseuse pathologique associée aux kystes osseux sous-chondraux. Il a été montré également que le milieu conditionné par le tissu fibreux était capable de recruter des ostéoclastes et de stimuler leur activité. Cette résorption osseuse active joue certainement un rôle prépondérant dans la pathogénie des kystes osseux sous-chondraux et est certainement responsable de leur expansion et de la difficulté à les traiter. Le tiludronate, qui a une action inhibitrice sur les ostéoclastes et sur la résorption osseuse, trouverait ici une indication très intéressante.

5 – Le remaniement osseux de l'os carpal III

Chez les chevaux allant à grande vitesse comme les galopeurs et les trotteurs, l'os carpal III est soumis à des forces de concussion très importantes (Bertone 2002b). Pendant l'entraînement, l'os carpal III est soumis à un remaniement intense, qui résulte en une densification osseuse et une sclérose. Toute sclérose n'entraîne pas forcément de douleur et de boiterie, mais dans une étude (Ulhorn et al. 2000), il a été montré que le degré de boiterie augmentait avec la sclérose de l'os carpal III. Il a été avancé que cette sclérose prédisposait l'os carpal III à la dégénérescence ischémique et aux fractures. Quoiqu'il en soit, les images radiographiques de l'os carpal III fréquemment rencontrées montrent un important remaniement osseux avec une sclérose de l'os spongieux et une ostéolyse de l'os compact. D'après Bertone (2002b), une étude sur des chevaux de courses présentant une boiterie antérieure sans signe radiographique a révélé une augmentation de l'activité osseuse sur l'os carpal III chez 43% d'entre eux, témoin d'une importante activité osseuse. Cela tend à montrer que le remaniement osseux de l'os carpal III peut engendrer une boiterie. Le tiludronate pourrait donc avoir un effet bénéfique sur cette entité pathologique en inhibant la résorption osseuse et en permettant à l'os carpal III de s'adapter aux contraintes mécaniques exercées sur lui.

6 – Les contusions osseuses (apport de la scintigraphie et de l'IRM)

Les contusions osseuses sont bien décrites chez l'homme et entraînent de la douleur et une boiterie et sont typiquement observée comme un oedème de l'os sous-chondral à l'IRM (imagerie par résonance magnétique). Ces contusions sont la conséquence de traumatismes osseux (Baxter et Turner 2002).

Chez le cheval, les traumatismes osseux sont plus importants et les contusions osseuses sont probablement sous-diagnostiquées.

Lors de contusions osseuses, l'examen radiographique ne montre pas d'anomalie et est intéressant pour documenter l'absence d'autres anomalies articulaires ou osseuses.

La scintigraphie est particulièrement indiquée pour localiser la région atteinte et montrer l'existence d'une activité osseuse anormale. En effet, dans le cas d'une douleur osseuse sous-chondrale due à une contusion, l'examen radiographique et échographique ne montrent pas d'anomalies. De plus, les anesthésies diagnostiques peuvent ne pas préciser la région atteinte avec certitude : les

anesthésies intra-articulaires négatives ne peuvent exclure une douleur osseuse sous-chondrale dans cette région et les anesthésies tronculaires (nerveuses) sont difficilement réalisables dans les régions proximales. La scintigraphie n'est cependant pas spécifique des contusions osseuses.

L'examen de choix pour le diagnostic des contusions osseuses est l'IRM car il permet de visualiser la présence d'un œdème. Cependant, cet examen se fait sous anesthésie générale chez le cheval et il est donc primordial de connaître la région à examiner afin de ne pas faire durer l'examen trop longtemps. En pratique, cet examen se réalise souvent après la réalisation d'une anesthésie diagnostique positive ou après un examen scintigraphique.

Néanmoins, avec l'arrivée de ces nouveaux moyens d'imagerie, les contusions osseuses peuvent être désormais identifiées. La corrélation entre les images scintigraphiques et d'IRM tend à montrer qu'une augmentation de l'activité osseuse, témoin du remaniement osseux joue un rôle important dans leur pathogénie. Ainsi, le tiludronate apparaît comme un traitement de choix pour les contusions osseuses.

Conclusion

L'os est soumis à de fortes contraintes biomécaniques chez le cheval qui peuvent entraîner un remaniement osseux excessif et être à l'origine d'une douleur osseuse.

Le tiludronate est un biphosphonate qui inhibe la résorption osseuse par une action directe sur les ostéoclastes en inhibant leur activité, mais également par une action sur les ostéoblastes et sur le calcium. Il diminue ainsi l'ostéolyse et augmente la densité osseuse.

Il est très bien toléré chez le cheval et s'administre à la posologie de 1mg/kg par voie intraveineuse en perfusion lente ou en 10 injections quotidiennes. Il est disponible en médecine vétérinaire équine sous le nom déposé de Tildren®.

Le tiludronate est efficace dans le traitement de la maladie naviculaire et de l'éparvin osseux et possède une autorisation de mise sur le marché.

En pathologie locomotrice équine, il existe de nombreuses entités pathologiques caractérisées par un remaniement osseux excessif qui conduit à une ostéolyse, à l'origine de la douleur osseuse, comme il est rencontré dans la maladie naviculaire et l'éparvin. Le tiludronate offre des perspectives très intéressantes dans le traitement des fractures de fatigues, des enthésopathies, du remaniement de l'os carpal III, des kystes osseux sous-chondraux, des arthropathies synoviales intervertébrales épi-axiales et les contusions osseuses.

L'action du tiludronate sur le cartilage, en inhibant la synthèse d'enzymes qui le dégradent, pourrait présenter un intérêt évident dans le traitement des pathologies ostéo-articulaires dégénératives.

Bibliographie

AMMANN P, RIZZOLI R, CAVERZASIO J, SHIGEMATSU T, SLOSMAN D, BONJOUR JP. (1993) Effects of the bisphosphonate tiludronate on bone resorption, calcium balance and bone mineral density. *J. Bone Miner. Res.* **8**, 1491-1498

BANKS WJ. (1993) Supportive Tissues-Bone. *In* : Reinhardt WJ (ed.): *Applied Veterinary Histologie*, 3rd ed., St Louis: Mosby Year Book, 527p

BARBIER A, ROQUE C, MURAKAMI H, NYS M, TIRODE F, MARTEL C et al. (1995) Bone localization of ^{14}C -tiludronate in rats. *Bone*, **16** (suppl.), 228S

BARON R. (1989) Molecular mechanisms of bone resorption by the osteoclast. *Anat. Rec.* **224**, 317-324

BARON R, CHAKRABORTY M, CHATTERJEE D, HORNE W, LOMRI A. (1993) Biology of the osteoclast. *In*: MUNDY GR and MARTIN TJ. (eds): *Handbook of experimental pharmacology*, **107**, Berlin: Springer, 111-146

BARONE R. (1986) Ostéologie. *In Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Tome 1, 3^e éd., Paris : Vigot, 49-61

BAXTER GM, TURNER AS. (2002), Diseases of bone and related structures. *In*: STASHAK TS (ed) *Adams Lameness in Horse*, 5th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 401-458

BERTONE AL. (2002a), The metacarpus and metatarsus. *In*: STASHAK TS (ed) *Adams Lameness in Horse*, 5th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 800-830

BERTONE AL. (2002b), The carpus. *In*: STASHAK TS (ed) *Adams Lameness in Horse*, 5th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 830-861

- BONJOUR JP, AMMANN P, BARBIER A, CAVERZASIO J, RIZZOLI R. (1995) Tiludronate :bone pharmacology and safety. *Bone*, **17**, 473S-477S
- BOSKEY AL, BOYAN BD, WIDDER JS. (1997) Matrix vesicles promote mineralization in a gelatine gel. *Calcif. Tissue Int.*, **60**, 309-315
- DAVI H, TRONQUET C, CAIX J, SIMIAND J, BRIOT C, BERGER Y et al. (1999) Disposition of tiludronate (Skelid ®) in animals. *Xenobiotica*, **29**(10), 1017-1031
- DAVID P, NGUYEN H, BARBIER A, BARON R. (1996) The biphosphonate tiludronate is a potent inhibitor of the osteoclast vacuolar H⁺-ATPase. *J. Bone Miner. Res.* **11**, 1498-1507
- DELAISSE JM, LEDENT P, VAES G. (1991) Collagenolytic cysteine proteinase of bone tissue. *Biochem. J.* **279**, 167-174
- DENOIX JM. (1998) Diagnosis of the cause of back pain in horses. In: *Conference on Equine Sports Medicine and Science*. Cordoba, Spain, 97-110
- DENOIX JM. (1999) Spinal biomechanics and fonctionnal anatomy. *Vet. Clin. North Am.: Equine Pract*, **15** (1), 27-60
- DENOIX JM. (2002) Efficacy of tiludronate, a new bisphosphonate, in the treatment of navicular disease and bone spavin. A multicentric european clinical trial. *Ippologia*, **13** (4), 7-9
- DENOIX JM, THIBAUD D, RICCIO B. (2003) Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double blind placebo-controlled clinical trial. . *Equine Vet. J.*, **35** (4), 407-413
- EDMONDS-ALT X, BRELIERE JC, RONUCCI R. (1985) Effects of 1-hydroxyethylidene-1,1 bisphosphonate and (chloro-4 phenyl)thiomethylene bisphosphonic acid (SR41319)on the mononuclear cell factor-mediated release of neutral proteinases by articular chondrocytes and synovial cells. *Biochem. Pharmacology*, **34**(22), 4043-4049

- ERIKSEN EF, VESTERBY A, KASSEN M, MELSEN F, MOSEKILDE L. (1993) Bone remodeling and bone structure. In: MUNDY GR and MARTIN TJ. (eds): *Handbook of experimental pharmacology*, **107**, Berlin: Springer, 67-105
- FLEISCH H, RUSSEL RGG, BISAZ S, CASEY PA, MUEHLBAUER RC. (1968) The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calcif. Tissue Res.* **2** (suppl.), 10-10A
- FONTAINE JJ, BERNEX F, CORDONNIER N (2001) Les tissus squelettiques. In : *Cours d'histologie générale*. ENVA, 22-34
- FRITH JC, MÖNKKÖNEN J, BLACKBURN GM, RUSSEL RGG, ROGERS MJ. (1996) Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'B,G-(dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J. Bone Miner. Res.* **12**, 1358-1367
- FRITH JC, COXON FP, AURIOLA S, MÖNKKÖNEN J, YU X, SCHEVEN B et al. (1998) The molecular mechanism of action of clodronate in osteoclasts. *J. Bone Miner. Res.* **23** (suppl.), S551
- ISHIMI Y, MIYAWA C, JIN CH, AKATSU T ABE E, NAKAMURA H et al. (1990) Il-6 is produced by osteoclasts and induces bone resorption. *J. Immunol.*, **145**, 3297-3303
- KLEIN-NULEND J, VELDHUIJZEN JP, VAN STRIEN ME. (1990) Inhibition of osteoclastic bone resorption by mechanical stimulation in vitro. *Arthritis Rheum.*, **33**, 66-72
- LIN JH (1996) Bisphosphonates : a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, **18**, 75-85
- MCILWRAITH CW. (2002), Diseases of joints, tendons, ligaments, and related structure. In: STASHAK TS (ed) *Adams Lameness in Horse*, 5th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 459-644
- MARCONE E. (2002) *La douleur osseuse en pathologie locomotrice chez le cheval*. Thèse méd. Vét., Alfort, 74p.

- MARIE PJ. (1989) Le remodelage osseux normal et sa régulation. *In* : TEOT L, VIDAL J and DOSSA J. (eds): *Le tissu osseux*, Montpellier : Sauramps Médical, 113-136
- MARKS SC Jr, POPOFF SN. (1988) Bone cell biology: The regulation of development, structure, and fonction in the skeleton. *Amer. J. Anat.* **183**, 1-44
- MARTIN TJ, FINDLAY DM, HEATH JK, NG KW. (1993) Osteoblast differentiation and fonction. *In*: MUNDY GR and MARTIN TJ. (eds): *Handbook of experimental pharmacology*, **107**, Berlin : Springer, 3-67
- MEUNIER P, VAUZELLE JL, VIGNON G. (1969) Structure du tissu osseux. *In* : *Documents histologiques. Les ostéoses décalcifiantes diffuses*, Paris : Sandoz, 3-13
- MURAKAMI H, TAKAHASHI N, SASAKI T, UDAGAWA N, TANAKA S, NAKAMURA L et al. (1995) A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts : Tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone*, **17**, 137-144
- MURAKAMI H, TAKAHASHI N, TANAKA S, NAKAMURA L, UDAGAWA N, NAKAJO S et al. (1997) Tiludronate inhibits protein tyrosine phosphatase activity in osteoclasts. *Bone*, **20**, 399-404
- OHNISHI H, NAKAMURA T, NARUSAWA K, MURAKAMI H, ABE M, BARBIER A, SUZUKI K. (1997) Bisphosphonate tiludronate increases bone strength by improving mass and structure in established osteopenia after ovariectomy in rats. *Bone*, **21**, 335-343
- ØSTBOLM L, LUND C, MELSEN F. (1989) Navicular bone disease: a comparative histomorphometric study. *Equine Vet. J.*, **21**, 431-433
- PALMER N. (1993) Bones and joints. *In* JUBB KVF, KENNEDY PC, PALMER N, (eds) *Pathology of domestic animals*. 4th éd., San Diego: Academic Press, Vol. **1**, 4-12

- PARFITT AM, MUNDY GR, ROODMAN GD, HUGUES DE, BOYCE BF. (1996) A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J. Bone Miner. Res.* **11** (2), 150-159
- PELOSO JG et al. (1993) Bilateral stress fractures of the tibia in a racing American Quarter Horses. *JAVMA*, **203**, p.802
- POIRIER J, RIBADEAU DUMAS JL. (1995) *Histologie*. 4^{ème} éd., Paris : Masson, 273p
- POOL RR, MEAGHER DM, STOVER SM. (1989) Pathophysiology of navicular syndrome. *Vet. Clin. North Am.:Equine Pract*, **5** (1), 109-129
- ROGERS MJ, WATTS DJ, RUSSEL RGG, JI X, XIONG X, BLACKBURN GM et al. (1994) Inhibitory effects of bisphosphonates on growth of amoeba of the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*. *J. Bone Miner. Res.* **9**, 1029-1039
- ROGERS MJ, BROWN RJ, HODKIN V, RUSSEL RGG, WATTS DJ. (1996) Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human amino-acyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **224**, 863-869
- ROGERS MJ, FRITH JC, LUCKMAN SP, COXON FP, BENFORD HL, MÖNKKÖNEN J et al. (1999) Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Bone*, **24** (5), 73S-79S
- ROHANIZADEH R, LEGEROS RZ, BOHIC S, PILET P, BARBIER A, DACULSI G. (2000) Ultrastructural properties of bone mineral of control and tiludronate-treated osteoporotic rat. *Calcif. Tissue Int.*, **67**, 330-336
- RUSSEL RGG, MUEHLBAUER RC, BISAZ S, WILLIAMS DA, FLEISCH H. (1970) The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomized rats. *Calcif. Tissue Res.* **6**, 183-196

- RUSSEL RGG, ROGERS MJ, FRITH JC, LUCKMAN SP, COXON FP, BENFORD HL et al. (1999) The Pharmacology of Bisphosphonates and New Insights Into Their Mechanisms of Action. *J. Bone Miner. Res.*, **14**, suppl 2, 53-65
- SATO M, GRASSER W, ENDO N, AKINS R, SIMMONS H, THOMPSON DD et al. (1991) Bisphosphonate action. Alendronate localisation in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J. Clin. Invest.*, **88**, 2095-2105
- SHINODA H, ADAMEK G, FELIX R, FLEISCH H, SCHENK R, HAGAN P. (1983) Structure-activity relationships of various biphosphonates. *Calcif. Tissue Int.*, **35**, 87-99
- SUDA T, NAKAMURA I, JIMI E, TAKAHASHI N. (1997) Regulation of osteoclast function. *J. Bone Miner. Res.*, **12**(6), 869-879
- SULLINS KE. (2002), The tarsus. In: STASHAK TS (ed) *Adams Lameness in Horse*, 5th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 931-986
- TANABE M, OCHI T, TOMITA T. (1994) Remarkable elevation of interleukin 6 and interleukin 8 levels in the bone marrow serum of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, **21**, 830-835
- THIBAUD D et al. (2002) Tildren (tiludronate) : le premier biphosphonate pour les boiteries à composante osseuse. *CEVA Santé Animale*, n°53420
- TOKUDA H, KOZAWA O, HARADA A, UEMATSU T. (1998) Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts : inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. *J. Cell. Biochem.*, **69**, 252-259
- TROTTER G. (2001) The biomechanics of what really causes navicular disease. *Equine Vet. J.*, **33** (4), 334-336
- UHLHORN H, EKSELL P, SANDGREN B, CARLSTEN J. (2000) Sclerosis of the third carpal bone. A prospective study of its significance in a group of young standardbred trotters. *Acta vet. Scand.*, **41** (1), 51-61

- VAN BEEK E, HOEKSTRA M, VAN DER RUIT M, LÖWIK C, PAPAPOULOS S. (1994) Structural requirements for bisphosphonate actions in vitro. *J. Bone Miner. Res.*, **9**, 1875-1882
- VARELA A, LEPAGE OM, DOUCET M, MARCOUX M, GARNERO P. (2002) Tiludronate chez le cheval: Tolérance et effets à court terme sur le métabolisme osseux. *Ann. Méd. Vét.*, **147**, 123-130
- VON RECHENBERG B, GUENTHER H, MCILWRAITH CW, LEUTENEGGER C, FRISBIE DD. (2000) Fibrous tissue of subchondral cystic lesions in horses produce local mediators and neutral metalloproteinases and cause bone resorption in vitro. *Vet. Surg.*, **29** (5), 420-429
- WILSON AM, MCGUIGAN MP, FOURACRE L, MCMAHON L. (2001) The force and contact stress on the navicular bone during trot locomotion in sound horses and horses with navicular disease. *Equine Vet. J.*, **33**, 159-165
- WUTHIER RE. (1985) Mechanisms of matrix vesicle-mediated mineralization. *Bone*, **6** (6), 469