

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 décembre 2021 à 18h15

Par Mme LAVOREL Lydie

Les bisphosphonates, une avancée significative dans le
traitement de l'arthrose ?

Exemple de l'utilisation des bisphosphonates dans la
prévention des lésions articulaires chez le cheval de sport.

Membres du jury :

Président : Professeur Philippe CHAVATTE

Membre(s) extérieur(s) : Docteur en pharmacie Patricia FERREIRA
Docteur vétérinaire Alexandra VANDAMME



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques

M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale

M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	<u>Biomathématiques</u>
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale

M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon conseiller de thèse et président de jury :

Professeur Philippe CHAVATTE, je vous remercie pour la supervision de ce travail, pour votre sympathie, votre disponibilité et votre réactivité. Un grand merci également pour avoir accepté de présider ce jury et de juger mon travail. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A mes assesseurs :

Mme Patricia FERREIRA, je te remercie d'avoir répondu présente pour juger mon travail. Je suis ravie que nous puissions conjuguer nos 2 passions, l'équitation et la pharmacie. Merci de m'avoir appris une partie de ce qui me permet d'exercer aujourd'hui.

Mme Alexandra VANDAMME, je te remercie également de ta présence pour ma soutenance, pour les commentaires que nous avons pu partager dans le but d'écrire ce travail et surtout, merci pour toutes les belles aventures que nous avons vécues ensemble.

Pour la lecture :

Docteur vétérinaire Anne Gaëlle Dupays, je vous remercie d'avoir pris de votre temps pour relire cet écrit et corriger certaines inexactitudes. Merci pour votre retour pertinent et très intéressant.

A ma famille :

Merci à mes parents et ma sœur, pour leur soutien sans faille tout au long de ces études de pharmacie.

Je suis consciente que la route a été quelque peu sinueuse, merci encore d'avoir cru en moi et d'être à chaque instant présents.

Merci à mes grands-parents pour leur présence, leur bienveillance, les merveilleux souvenirs que l'on partage et sans oublier la relecture et la correction minutieuse de ce travail,

Aux personnes à qui je tiens :

Merci à Guillaume, qui me supporte et partage aujourd'hui ma vie et ma passion.

Merci à mes divers employeurs et collègues, pour m'avoir fait aimer le métier de pharmacien d'officine.

Merci à tous mes amis qui m'ont aidé de près ou de loin dans cette rédaction.

A mes fidèles compagnons :

Merci à Obéron et Effrontée pour m'avoir donné l'idée de ce sujet et pour m'avoir malheureusement permis d'expérimenter les bisphosphonates et leurs effets.

Table des matières

Remerciements.....	11
Introduction :	15
Qu'est-ce que l'arthrose ?	17
Epidémiologie :	18
Physiopathologie :	18
Articulation saine :	18
Histologie :	19
Une articulation arthrosique :	29
Causes supposées de l'arthrose :	33
Inflammation synoviale	33
Âge	33
Facteurs mécaniques.....	34
Syndrome métabolique	34
Immobilisation.....	34
Maladie génétique	35
Stratégie thérapeutique existante :	35
Les antalgiques :	35
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :	37
Anti-arthrosique symptomatique d'action lente (AASAL) :	39
Les infiltrations :	40
Comment se manifeste l'arthrose chez le cheval ?.....	44
L'arthrose provoquée par une contrainte anormale sur une articulation normale	44
L'arthrose provoquée par une contrainte normale sur une articulation anormale	45
Les traitements existant chez le cheval.....	48
Les bisphosphonates	51
L'os	51
Définition :	51
Le renouvellement osseux	52
L'ostéoporose.....	54
Définition :	54
Différence arthrose/ostéoporose :	55
Les bisphosphonates :	55
Histoire	55
Chimie :	56
Mécanisme d'action :	59

Les différents bisphosphonates	61
Les molécules utilisées chez le cheval en France	65
Le Tiludronate , TILDREN®.....	65
Indication :	65
Posologie :	65
Propriétés pharmacodynamiques :	66
Effets indésirables :	67
Le clodronate, OSPHOS®.....	68
Indications :	68
Posologie :	68
Propriétés pharmacodynamiques :	69
Effets indésirables :	69
Etudes cliniques réalisées sur le cheval.....	71
Tiludronate in horses : tolerance and short-term effects on bone metabolism	71
Personal communication	72
Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebocontrolled clinical trial	73
Seltene diagnose und erfolgreiche therapie	75
Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column	76
Clinical evaluation of the effects of immobilization followed by remobilization and exercise on the metacarpophalangeal joint in horses	77
Bisphosphonate use in the racehorse: Safe or unsafe ?.....	79
Conclusion.....	82
Référence Bibliographique :	84
Tables des illustrations :	88

Introduction :

L'arthrose est une maladie dégénérative et évolutive. Elle touche toutes les structures articulaires et principalement le cartilage des articulations. C'est une pathologie fréquente qui peut devenir invalidante.

Aujourd'hui, nous n'avons malheureusement pas de solution thérapeutique efficace permettant de lutter contre la progression de la maladie. C'est un véritable enjeu de santé publique. En France, on recense 10 millions de personnes souffrant de cette pathologie qui touche principalement les personnes âgées mais peut également handicaper des patients de moins de 40 ans(1). Il semble donc intéressant de trouver un traitement efficace qui retarderait au maximum l'apparition des symptômes. La réflexion est déjà bien avancée dans le milieu équestre. En effet, afin de préserver au maximum les articulations des chevaux de courses et de sports, des traitements curatifs et préventifs par Bisphosphates sont régulièrement mis en place.

Durant ce travail, nous essayerons de répondre à la question initialement posée : les bisphosphonates, une avancée significative dans le traitement de l'arthrose ?

Pour y répondre, nous présenterons dans un premier temps la pathologie.

Dans un deuxième temps, nous présenterons la famille moléculaire potentiellement active sur la pathologie ; Les Bisphosphates.

Enfin, nous présenterons l'efficacité et la sécurité d'utilisations des bisphosphonates chez le cheval.

Qu'est-ce que l'arthrose ?

L'OMS définit en 1994 l'arthrose de la façon suivante : « L'arthrose est la résultante de phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être provoqué par de multiples facteurs : génétiques, congénitaux, métaboliques ou traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation diarthroïdale (c'est une articulation à deux axes qui permet des mouvements dans deux directions). Elle se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral associée à la formation d'ostéophytes et de géodes. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale. »

L'arthrose est un processus pathologique multifactoriel touchant tous les tissus de l'articulation et conduisant à des défaillances structurelles et fonctionnelles(2). Ces altérations sont liées à un déséquilibre entre la dégradation et la réparation tissulaire (3).

Dans un premier temps, nous aborderons l'épidémiologie et la physiopathologie de l'arthrose ainsi que les moyens à notre disposition pour diagnostiquer et traiter la maladie.

Epidémiologie :

L'Arthrose, c'est aujourd'hui l'affection rhumatismale la plus fréquente. Elle concernerait en France entre 9 et 10 millions de personnes, dont 4,6 millions sont symptomatiques et représente la première cause de douleur chronique et de handicap. La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge. On estime qu'elle touche 3% de la population de moins de 40 ans, 40% des personnes de plus de 65 ans et 80% des plus de 80 ans. La prévalence chez les femmes est supérieure à celle des hommes, toutes localisations confondues. On estime que l'arthrose donne lieu en France à 12 millions de consultations annuelles pour un coût d'environ 1,5 milliards d'euros. L'arthrose peut toucher l'ensemble des articulations du corps mais touche principalement les articulations diarthrodiales(1).

Physiopathologie :

Articulation saine :

Avant de parler d'articulation présentant des lésions, nous allons présenter une articulation saine. Une articulation est faite de deux extrémités osseuses, appelées épiphyses. Elles sont recouvertes de cartilage hyalin. Ces structures sont entourées par une capsule articulaire qui est elle-même tapissée par une membrane synoviale. La membrane synoviale sécrète le liquide synovial qui assure la nutrition du cartilage. A l'extérieur de cette capsule, le maintien passif de l'articulation est assuré par les ligaments, le maintien actif est assuré par des muscles dont les tendons se terminent à proximité de l'articulation(4).



Figure 1 structure de l'articulation normale

Cette composition permet la protection des structures, leurs stabilités et leurs mobilités. On peut ainsi définir une articulation comme une entité fonctionnelle qui associe le cartilage, le liquide synovial et l'os sous-chondral. Ce sont les trois principales composantes qui concourent au bon fonctionnement articulaire. La défaillance d'un de ces éléments conduit, à terme, à une altération du cartilage articulaire, et donc de la fonction articulaire. La pathologie que nous étudions dans ce projet, l'arthrose, touche principalement la composante cartilagineuse et l'os sous chondrale.

Histologie :

Le cartilage : il a pour rôle majeur d'assurer un bon glissement des épiphyses osseuses entre elles. Il peut être d'épaisseur variable selon les articulations. On observe logiquement une épaisseur maximale de cartilage dans les zones où la pression subie est la plus forte. Il existe plusieurs types de cartilage : hyalin, élastique et fibreux(5).

-Le cartilage hyalin : c'est le principal constituant du cartilage articulaire. Il doit son nom à son apparence bleuâtre, translucide. La matrice du cartilage hyalin contient

essentiellement du collagène de type II. C'est le cartilage le plus commun dans le corps. Chez l'adulte, le cartilage hyalin est entouré (à l'exception du cartilage articulaire qui lui se nourrit grâce au liquide synovial⁽⁶⁾) d'un périchondre. Le périchondre est constitué d'une couche fibreuse et d'une couche cartilagineuse. Le cartilage hyalin n'a pas de vaisseaux sanguins, il n'est nourri que par diffusion. Le périchondre contient des vaisseaux sanguins et nourrit donc le cartilage par diffusion.

Il est localisé dans la paroi des voies respiratoires (nez-bronches), les extrémités ventrales des côtes, le cartilage articulaire, le squelette temporaire chez l'embryon (squelette primaire), les plaques de croissance épiphysaire (zone de croissance pour l'élongation des os).

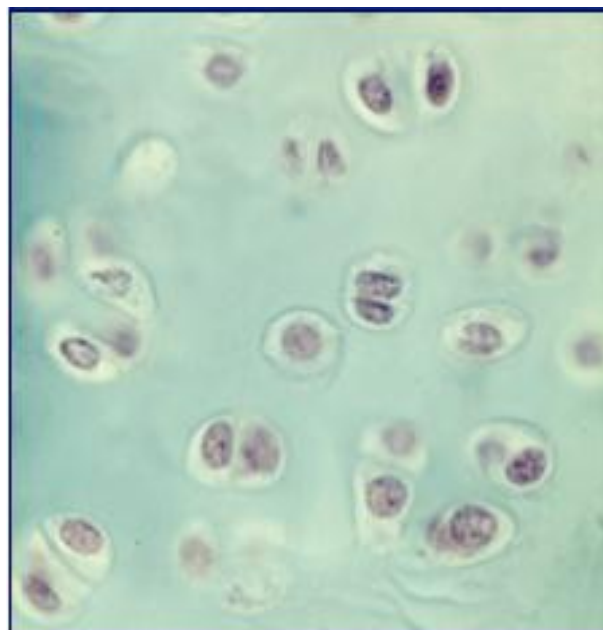


Figure 2 Le cartilage hyalin

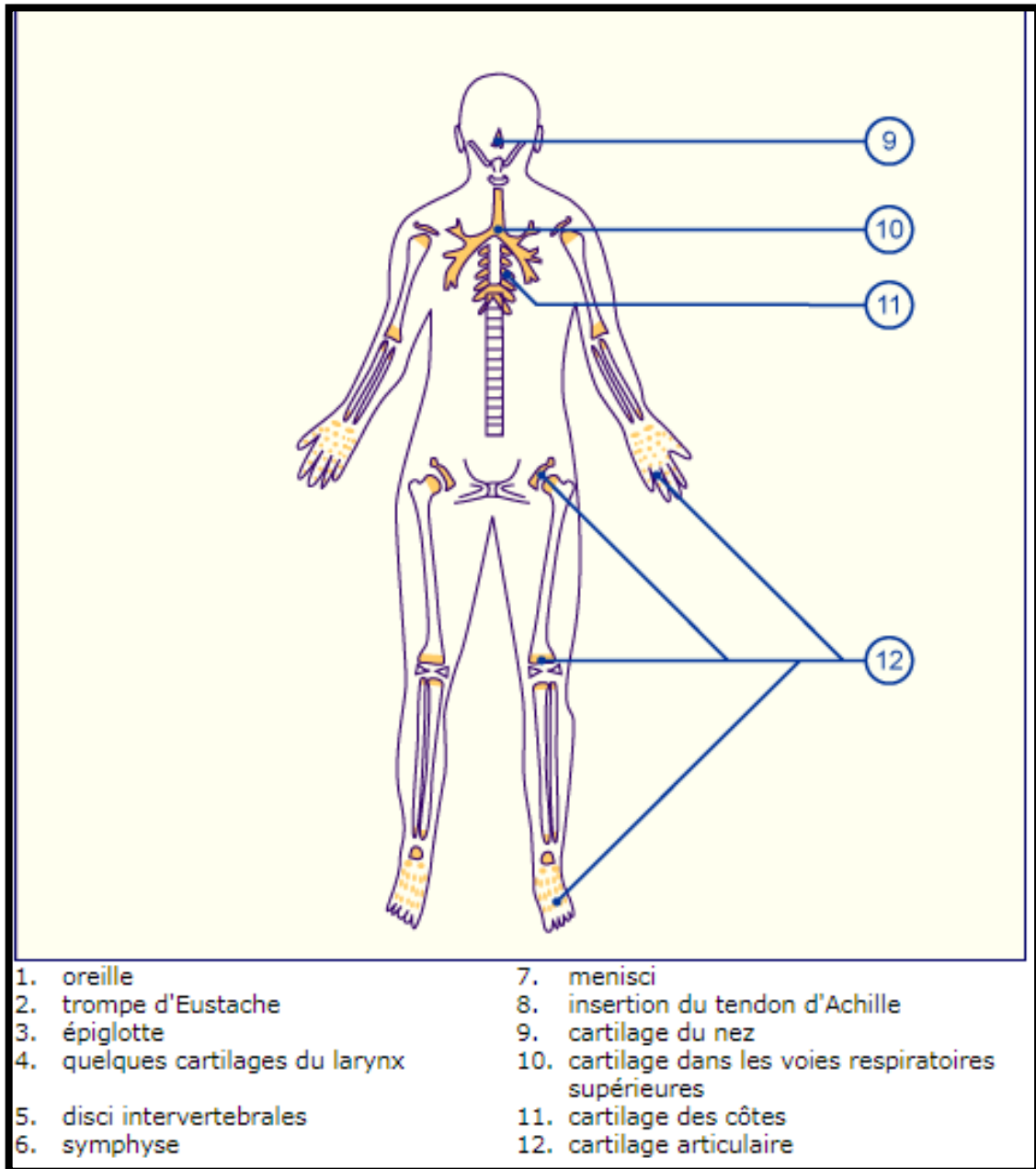


Figure 3 Schéma de la répartition du cartilage hyalin dans le corps humain

-Le cartilage élastique : il possède, mis à part du collagène de type II, des fibres élastiques qui rayonnent dans le périchondre. Ce genre de cartilage est élastique à la pression ainsi qu'aux courbures. On le retrouve dans le pavillon de l'oreille, la trompe d'Eustache, l'épiglotte (séparation entre les voies respiratoires et digestives) et les plus petites bronches dans le but d'assurer l'élasticité des poumons.

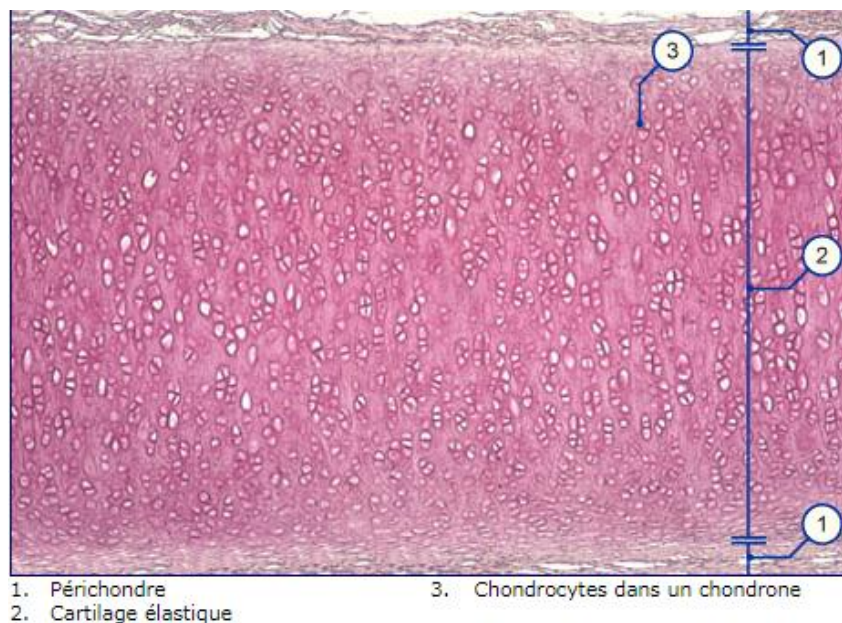


Figure 4 Le cartilage élastique de l'oreille, coloration : Résorcine- Fuchsine

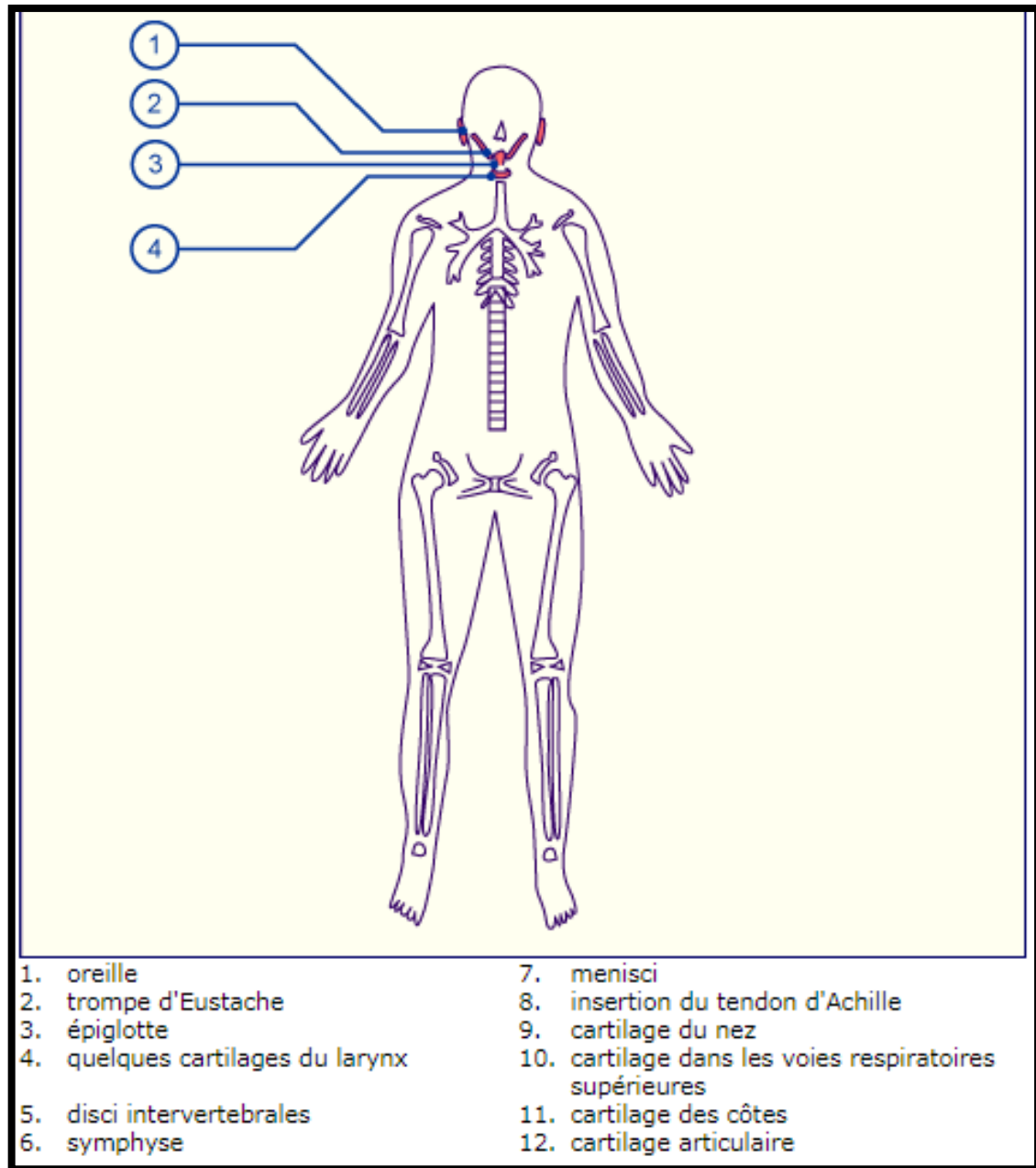
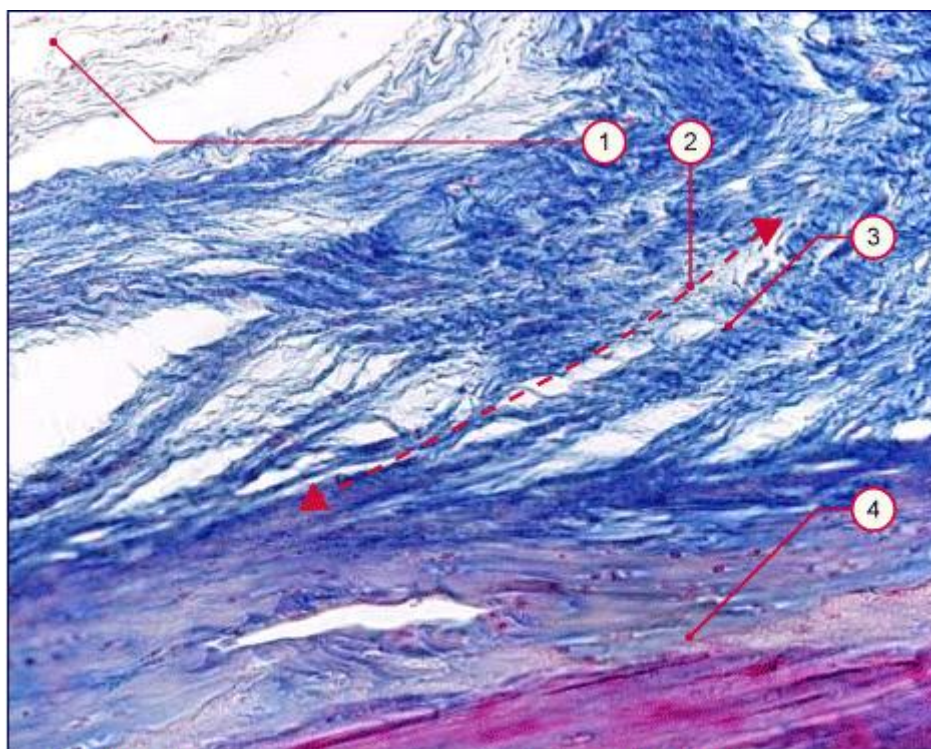


Figure 5 Schéma de la répartition du cartilage élastique dans le corps humain

-Le fibrocartilage ou cartilage fibreux : on observe avec le fibrocartilage une certaine similitude avec le tissu conjonctif dense. A l'inverse de celui-ci, il est dépourvu de vaisseaux. Il contient beaucoup de fibres de collagène de type I. La différence majeure entre le cartilage fibreux et les autres types de cartilage est le fait qu'il ne possède pas de périchondre. Le cartilage fibreux est donc nourri par le tissu conjonctif se situant au-dessus de lui. Le cartilage fibreux combine des propriétés du tissu conjonctif dense (résistance à la traction) et du cartilage hyalin (résistance à la déformation). Entre les fibres de collagène disposées régulièrement se trouvent des chondrocytes.

Il est localisé dans : la symphyse, le ménisque, les anneaux des disques intervertébraux, et, au niveau des insertions ligamentaires et tendineuses dans l'os (fibres de Sharpey)



- | | |
|---|--|
| 1. Nucleus pulposus | 3. Quelques chondrocytes |
| 2. Chondrocytes le long des lignes de contraintes | 4. Synchondrose vers le corps vertebrale |

Figure 6: fibrocartilage, coloration : Azan

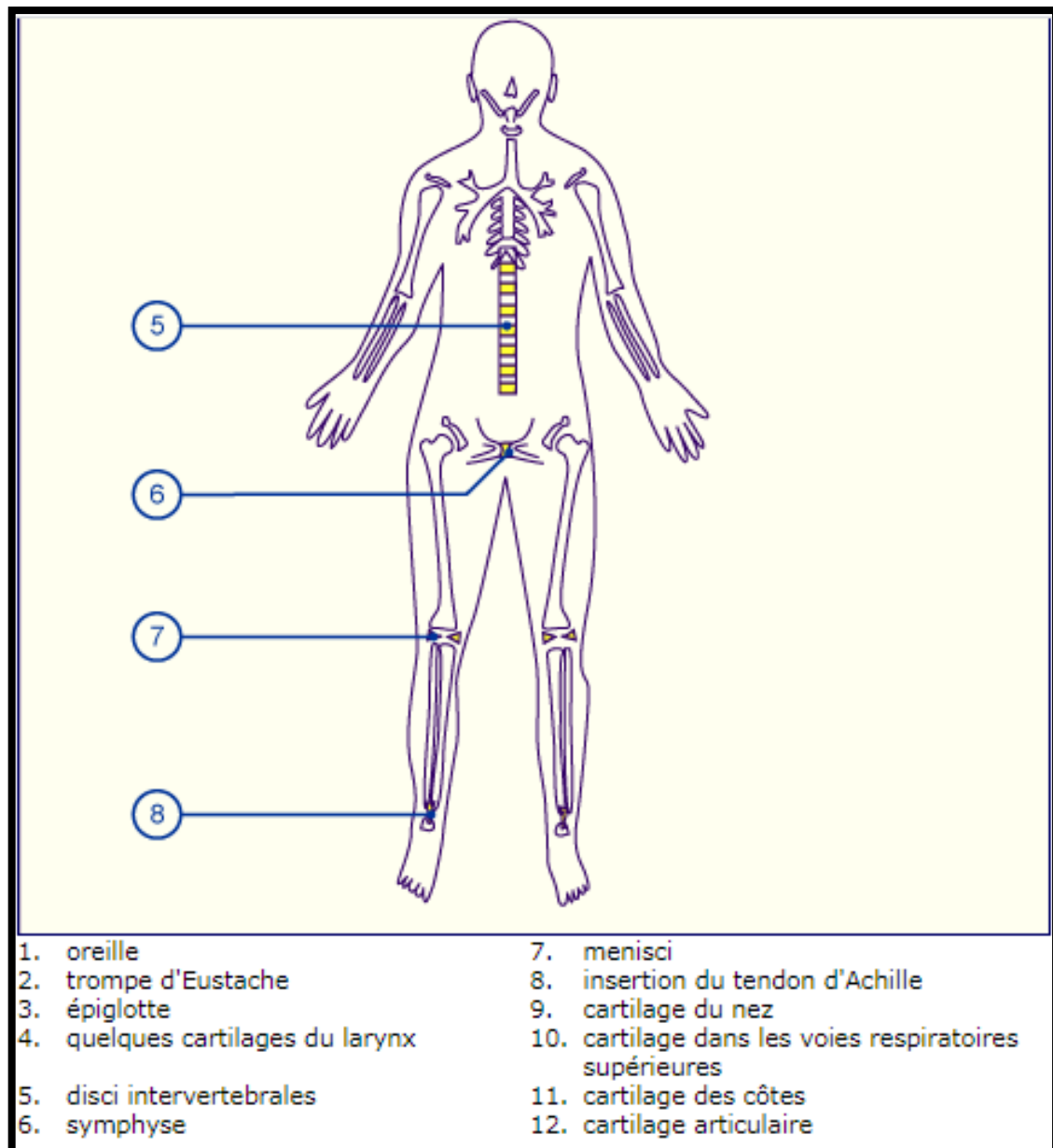


Figure 7 Schéma de la répartition du fibrocartilage dans le corps humain

-les types de collagène :

Type 1 : C'est de loin le type de collagène le plus abondant et presque considéré comme le plus fort que l'on trouve dans le corps humain. On le retrouve dans la plupart des parties du corps, les tendons, les ligaments, les organes et la peau (derme). Le collagène de type 1 aide aussi à former les os et se trouve dans le tube digestif. Il est très important pour la cicatrisation de la plaie, pour donner à la peau sa qualité élastique et extensible, et pour maintenir les tissus ensemble afin qu'ils ne se déchirent pas (tissu conjonctif).

Type 2 : Le collagène de type 2 aide principalement à construire le cartilage qui se trouve dans les tissus conjonctifs. La santé de nos articulations repose sur le cartilage fait de collagène de type 2. En effet, il tapisse les extrémités osseuses, c'est pourquoi il est bénéfique pour prévenir les douleurs articulaires liées à l'âge ou les symptômes de l'arthrite. C'est ce type de collagène qui va ici nous intéresser.

Type 3 : Le collagène de type 3 est composé de fibres réticulaires et constitue un composant majeur de la matrice extracellulaire qui constitue nos organes et notre peau. On la retrouve habituellement avec le type 1 et elle aide à donner à la peau son élasticité et sa fermeté. On retrouve également le collagène de type 3 dans les vaisseaux sanguins et les tissus à l'intérieur du cœur.

Type 4 : Le collagène de type 4 a la fonction importante de former une lame basale, que l'on trouve dans les cellules endothéliales qui forment les tissus qui entourent les organes, les muscles et la graisse. Les lamelles basales sont nécessaires pour diverses fonctions des nerfs et des vaisseaux sanguins. Ils tapissent la majorité de nos organes digestifs et des surfaces respiratoires. La lame basale se trouve dans les espaces entre la couche supérieure de peau/tissu et la couche la plus profonde. Il s'agit d'une mince couche de liquide gélifié qui sert de coussin ou de rembourrage pour les tissus qui se trouvent au-dessus.

Type 5 : Ce type de collagène est nécessaire pour constituer la surface des cellules ainsi que des mèches de cheveux et des tissus trouvés dans les placenta féminins (l'organe qui se développe dans l'utérus pendant la grossesse fournit de l'oxygène et des nutriments au bébé en croissance et élimine les déchets).

Type 10 : Le type 10 aide à la formation de nouveaux os et à la formation du cartilage articulaire. Le cartilage est impliqué dans le processus d'ossification

endochondrale, qui est la façon dont le tissu osseux est créé chez les mammifères. Il s'est avéré bénéfique pour la cicatrisation des fractures osseuses et la réparation des articulations synoviales(7).

-Les chondrocytes, ce sont les cellules spécifiques du tissu cartilagineux. Volumineuses et d'une forme arrondie. Elles sont enchâssées dans des petites loges appelées chondroplastes qui abritent les chondroblastes qui donneront, après différenciation cellulaire, des chondrocytes. Ces cellules ont pour rôle la synthèse et la dégradation des composants de la matrice extra cellulaire.

-La matrice extracellulaire (MEC) Matrice extracellulaire est composée de fibrilles de collagènes, surtout de type II. Elles sont minces et ne possèdent presque pas de striation, à part dans le cartilage articulaire. La part de protéoglycanes se compose essentiellement d'Aggrécane . Celui-ci se lie avec des molécules d'acide hyaluronique pour former d'énormes agrégats de protéoglycanes, dans lesquels les fibrilles collagènes sont interconnectées(8).

Les protéoglycanes sont des molécules à localisation extracellulaire, membranaire ou intracellulaire, constituées d'une protéine appelée core protein sur laquelle sont greffées des chaînes polysidiques dénommées glycosaminoglycanes. Les protéoglycanes participent à l'assemblage de la matrice tout en lui conférant de nombreuses propriétés : hydratation, résistance aux forces compressives, capacité de filtration, transparence. Les protéoglycanes règlent aussi de nombreuses activités cellulaires (prolifération, différenciation, adhérence, migration)(9).

La matrice cartilagineuse : Les protéoglycanes se repoussent grâce à leur charge négative, mais ils sont maintenus ensemble sous tension grâce à des fibrilles collagènes résistant à la traction. Dans la matrice cartilagineuse les protéoglycanes n'occupent que 1/5 de l'espace dont ils auraient besoin et agissent donc comme des ressorts. Le cartilage reçoit de cette manière sa stabilité. L'élasticité se traduit par le fait que les protéoglycanes permettent une compression, mais se détendent directement après la compression tout en attirant à nouveau l'eau expulsée.

Ainsi, La qualité de la fonction du cartilage dépend donc de la composition quantitative et qualitative des protéoglycanes et de leurs chaînes GAG et de la mise en place ordonnée des fibrilles collagènes. Ces deux conditions peuvent devenir insuffisantes avec l'âge et se modifier de manière dégénérative. Dans le cas du cartilage articulaire, cela mène à de l'arthrose, parce qu'il ne possède pas de périchondre pour la régénération de la surface cartilagineuse.

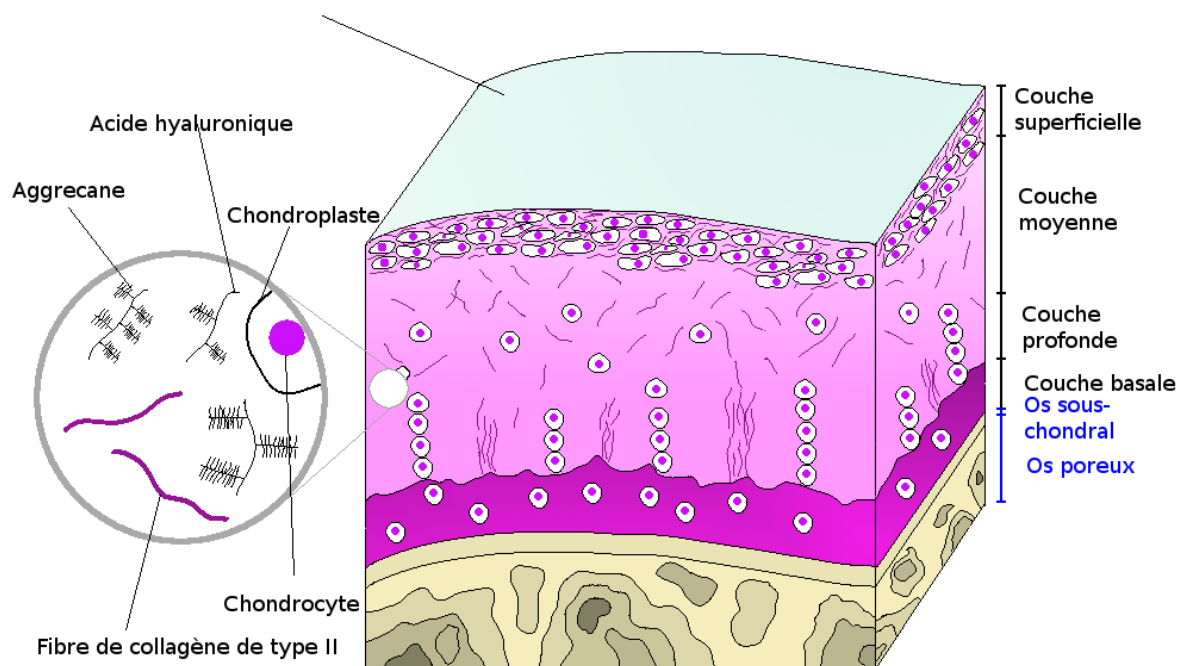


Figure 8 Coupe d'un cartilage(10)

Une articulation arthrosique :

L'arthrose est une maladie du cartilage qui se caractérise par une usure du cartilage, le plus souvent très lente avec une diminution de son épaisseur. Dans l'arthrose, le cartilage se fissure et devient plus fin et fragile. Il a plus de mal à amortir les pressions subies par l'articulation lors des mouvements. Cette augmentation des pressions s'applique localement sur le cartilage qui va continuer à s'user et également sur l'os situé sous le cartilage articulaire (appelé os sous chondral) qui va réagir en formant de l'os que l'on appelle des ostéophytes. Les ostéophytes sont observés sous la forme de nodosités (autour de l'articulation) et principalement au niveau des doigts.

La modification du cartilage résulte soit d'un stress mécanique appliqué à un cartilage normal, soit de sollicitations normales sur un cartilage fragilisé.

Elle se produit initialement en surface, au niveau des zones maximales de contraintes mécaniques, particulièrement là où les contraintes de cisaillement sont les plus importantes avec apparition de rugosités, de zones de dégénérescence, et de remodelage de la matrice cartilagineuse. Ces modifications, susceptibles de différer d'un point à un autre d'une même articulation, altèrent la résistance fonctionnelle et ont pour conséquence la disparition d'une barrière protectrice abritant le cartilage de molécules cataboliques ou dysimmunitaires.

La perte de cartilage se fait en trois phases intriquées

-Dans la première phase : il se produit une modification de la matrice au niveau moléculaire avec augmentation du contenu hydrique, modifications qualitatives et quantitatives des protéoglycanes (PG), agrécane et glycosaminoglycanes, tandis que la concentration en collagène type II reste non modifiée.

-Dans une deuxième phase : en réponse aux modifications de l'osmolarité et à des stress physiques ou chimiques, les chondrocytes sécrètent des facteurs

cataboliques et des facteurs anaboliques et prolifèrent. Cette réponse de réparation va entraîner une différenciation aberrante des ostéoblastes, la constitution d'ostéophytes, et une différenciation fibroblastique induisant une fibrose ou un enraidissement articulaire.

-Dans une troisième phase : on observe une perte cartilagineuse, conséquence de l'échec de la tentative de stabilisation dont sont responsables les dégâts mécaniques, la mort cellulaire et la réduction des capacités de synthèse des chondrocytes, avec diminution de la réponse anabolique.

Au fur et à mesure de la progression de la maladie les irrégularités et les rugosités s'accroissent, un processus de fibrillation se développe. Dans le meilleur des cas, le tissu normal situé en périphérie de la lésion tente de fournir des composants matriciels destinés à la réparation. Des fentes et fissures apparaissent, s'approfondissent, puis les lésions atteignent l'os sous-chondral, un caillot sanguin vient alors combler la lésion. Les cellules mésenchymateuses présentes dans ce caillot étant capables de se différencier en chondrocytes, un tissu de réparation fibrocartilagineux se développe donc.

Au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, des fragments cartilagineux tombent dans l'espace articulaire, l'épaisseur du cartilage diminue, sa tenue mécanique se réduit et il tend à se dégrader pour en fin de compte disparaître, laissant place à un os éburné.

Dans l'arthrose le cartilage calcifié subit des altérations marquées de composition et de structure cellulaire avec pénétration par des éléments vasculaires et nerveux à partir de l'os sous-chondral et remplacent la moelle osseuse par un tissu fibrovasculaire exprimant le vascular endothelial growth factor (VEGF) également présent sur les chondrocytes. À la jonction ostéochondrale se retrouvent des canaux contenant vaisseaux et nerfs.

Ostéophyte (ou chondro--ostéophyte) :

C'est un os nouveau formé par un processus d'ossification enchondrale probablement du fait d'une production locale de facteurs de croissance par les chondrocytes. Les facteurs mécaniques ne sont pas indispensables à l'initiation de la formation d'ostéophytes. Ils se développent sur des articulations lésées mais peuvent survenir sans que les lésions soient majeures.

Le fait initial est une prolifération de cellules souches mésenchymateuses du périoste en périphérie de l'articulation avec différenciation en chondrocytes et ossification enchondrale. La localisation des ostéophytes aux zones articulaires où la charge est élevée est un argument pour penser qu'ils contribuent à la stabilité de l'articulation(4).

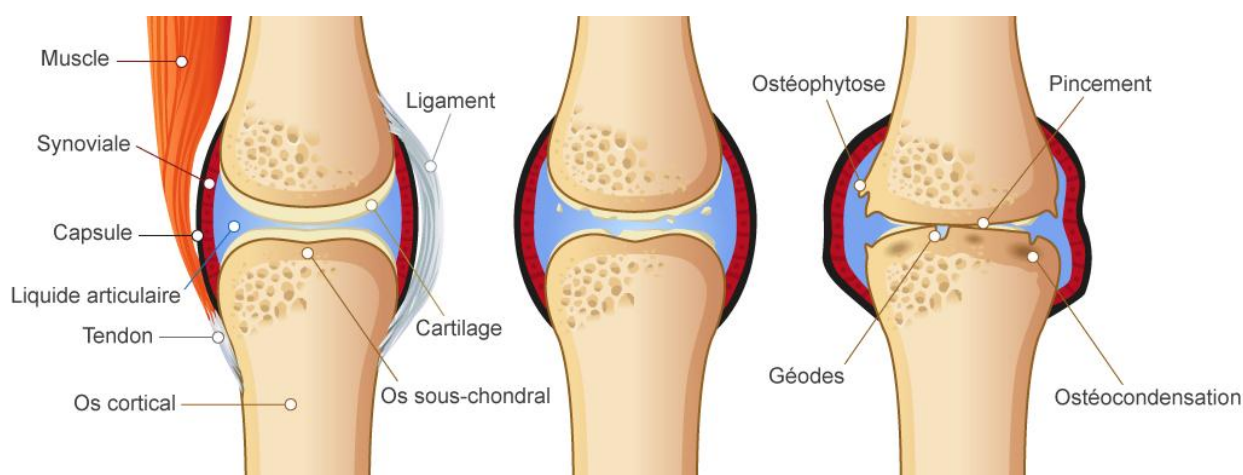


Figure 9 Représentation de l'évolution dans le temps d'une articulation arthrosique

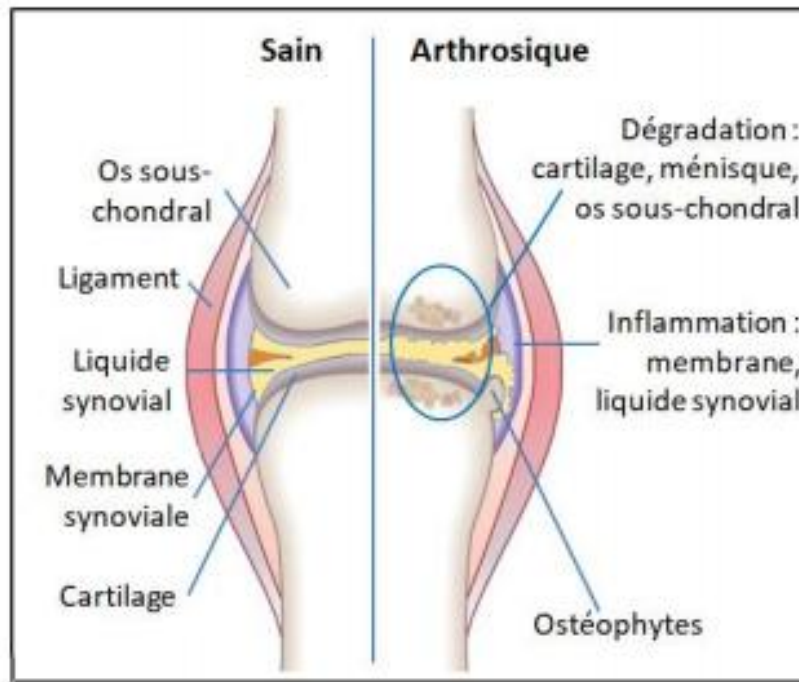


Figure 10 Illustration des effets de l'arthrose sur l'articulation

On observe sur l'illustration précédente, une dégradation des cartilages et de l'os sous-chondral, avec libération de débris dans le liquide synovial, un développement d'excroissances osseuses (ostéophytes) ainsi qu'une inflammation de la membrane et du liquide synovial. Par la suite, on observe un affaiblissement des ligaments, des muscles et tendons(11).



Figure 11 Mains arthrosiques

Causes supposées de l'arthrose :

Inflammation synoviale

Le gonflement des articulations avec présence d'un épaissement synovial et/ou d'un épanchement fait partie de la symptomatologie arthrosique, et la possibilité de poussées douloureuses parfois nocturnes peut permettre un rapprochement avec les atteintes articulaires inflammatoires. L'inflammation synoviale est associée à la douleur et/ou à l'évolution structurale. La synovite précède souvent les lésions radiologiques et l'infiltration cellulaire car la surexpression de médiateurs inflammatoires est précoce.

Des médiateurs inflammatoires sont présents dans le liquide synovial arthrosique ainsi que de nombreuses protéines, dont certaines d'origine plasmatique. Des auto-anticorps contre le cartilage, également présents, peuvent participer à la dégradation du cartilage. Une intervention de l'immunité innée est envisageable. Ces médiateurs peuvent induire des réponses cataboliques dans les chondrocytes et/ou des réactions inflammatoires dans les synoviocytes.

Âge

L'âge, qui constitue le principal facteur de risque de l'arthrose, s'accompagne d'une inflammation à la fois systémique et locale. Un lien âge-inflammation pourrait aussi être la réduction par l'inflammation de l'élimination des protéines oxydées avec pour corollaire l'augmentation de la concentration cellulaire en dérivés réactifs de l'oxygène qui contribuent au stress oxydatif. Or le stress oxydatif est un facteur de sénescence cellulaire, en particulier des chondrocytes avec essentiellement une sénescence de sécrétion. L'augmentation bien établie du risque d'arthrose après la ménopause oriente aussi nécessairement vers une intervention des estrogènes dont on sait qu'ils inhibent l'expression de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Facteurs mécaniques

Ils sont aussi source d'inflammation. L'intervention de mécanorécepteurs dans l'articulation est une évidence avec conversion des contraintes articulaires mécaniques (étirement, compression, cisaillement, pression). Lors de contraintes anormales ces signaux peuvent conduire à la surexpression par les ostéoblastes sous-chondraux de médiateurs inflammatoires et d'une manière générale des gènes concernés par le remodelage osseux, la formation osseuse et l'angiogenèse. Les médiateurs inflammatoires, induits par les lésions du cartilage et le stress oxydatif, compromettent la viabilité des chondrocytes.

Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un des principaux facteurs de risque de l'arthrose. L'inflammation métabolique telle qu'elle est présente au cours du syndrome métabolique joue un rôle important dans la pathogénie de l'arthrose, à l'origine de stress oxydatifs et d'une inflammation qui vont conduire à un dysfonctionnement cellulaire. L'obésité abdominale chronique, avec ses anomalies lipidoglycémiques, Hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie sont associées aux modifications arthrosiques, la cholestérolémie high density lipoprotein (HDL) à une réduction du risque. L'hyperglycémie est associée à un état inflammatoire de bas grade, elle est néfaste pour le cartilage.

Immobilisation

Elle conduit aussi à un amincissement du cartilage, à une perte en PG, à un ramollissement.

Maladie génétique

La contribution de la génétique à l'arthrose est estimée à 30 %, de nombreux gènes sont incriminés dans sa survenue et sa progression, chacun n'ayant qu'une petite influence sur le risque.

La forte composante génétique de l'arthrose touche particulièrement la main, le genou et la hanche. L'héritabilité est estimée de 39 à 79 %, la maladie est polygénique, complexe, avec de multiples loci de risque.

Stratégie thérapeutique existante :

Les antalgiques :

Les antalgiques de palier I :

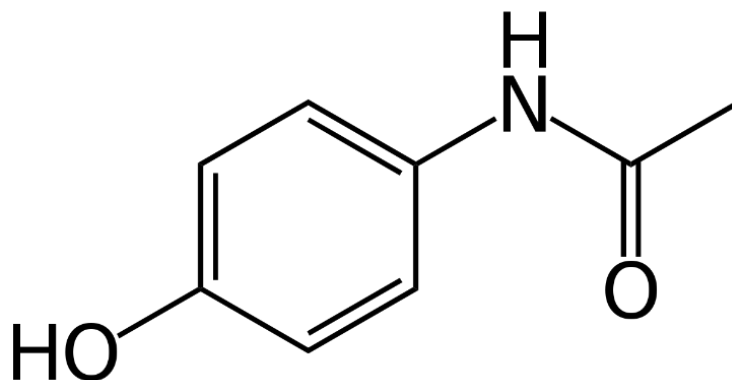


Figure 12 Structure chimique du Paracétamol

Traitement de référence, le paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®...) est considéré comme le traitement de 1ère intention en raison de son rapport efficacité/tolérance. Il est indiqué en cas de douleurs faibles à modérées, à raison de 4g par jour maximum chez l'adulte, chaque prise étant espacée de 4 à 6 heures. La prise d'antalgique doit se calquer sur la douleur : si la douleur est permanente, ils seront pris en plusieurs fois à intervalle régulier au cours de la journée. Alors que son mécanisme d'action reste encore partiellement inconnu, des études récentes ont démontré l'implication de canaux cationiques intervenant dans l'action antalgique du médicament, en plus de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. La durée du traitement par antalgiques doit être la plus courte possible. De plus, le paracétamol possède une action sérotoninergique et noradrénergique, en renforçant les contrôles inhibiteurs descendants de la douleur, issus du tronc cérébral. Ce médicament est bien toléré et ne présente que de rares effets indésirables (réactions allergiques, baisse des plaquettes) et n'est contre-indiqué qu'en cas d'allergie ou de maladies graves hépatiques⁽¹²⁾

[Les antalgiques de palier II :](#)

Indiqués en cas de douleurs modérées à sévères, les antalgiques de palier II sont composés de dérivés opioïdes faibles, codéine, dihydrocodéine et tramadol, souvent associés à du paracétamol dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques. Ils sont à utiliser avec précaution du fait de leurs effets de dépendance physique et psychique qu'ils entraînent

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

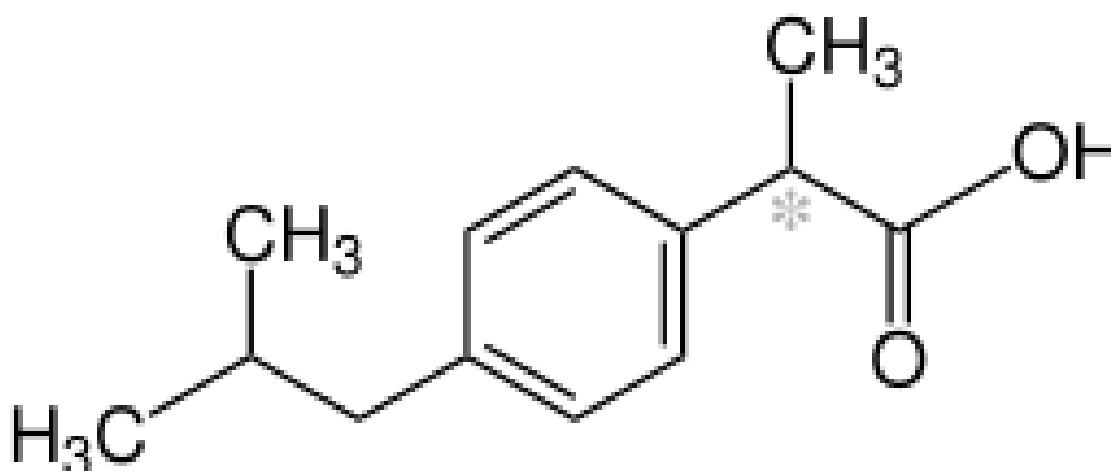


Figure 13 Structure chimique de l'ibuprofène

Les AINS ne doivent être prescrits que lors des poussées douloureuses ne répondant pas au paracétamol. Pour limiter le risque de survenue d'effets indésirables digestifs, mais aussi cardiovasculaires, en particulier chez les sujets âgés, ils ne seront utilisés qu'en cures courtes et à la dose minimale efficace. Ils agissent en inhibant de manière non sélective la cyclooxygénase COX,

-COX-1, catalysant la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂, vasoconstrictrice et proagrégante, par les plaquettes.

-COX-2, conduisant à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation) ce qui entraîne des effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques.

De par leur mécanisme d'action, les AINS sont parfois mal tolérés par les patients à cause de leurs effets gastroduodénaux. Ces risques sont d'autant plus importants chez les sujets âgés, d'où la co-prescription, quasi systématique, d'un protecteur gastrique. En plus de l'effet délétère sur la muqueuse digestive, certains AINS sont associés à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (infarctus

du myocarde, AVC...), une altération de la fonction rénale, des perturbations de la coagulation. On préférera l'utilisation d'AINS de la classe des Coxib agissant majoritairement sur la COX-2(13).

Les AINS en pommade ou gel sont à privilégier par rapport à la forme per os.

Ces produits ont une bonne tolérance en général, ils peuvent néanmoins déclencher des irritations locales ou bien entraîner des réactions lors de l'exposition au soleil

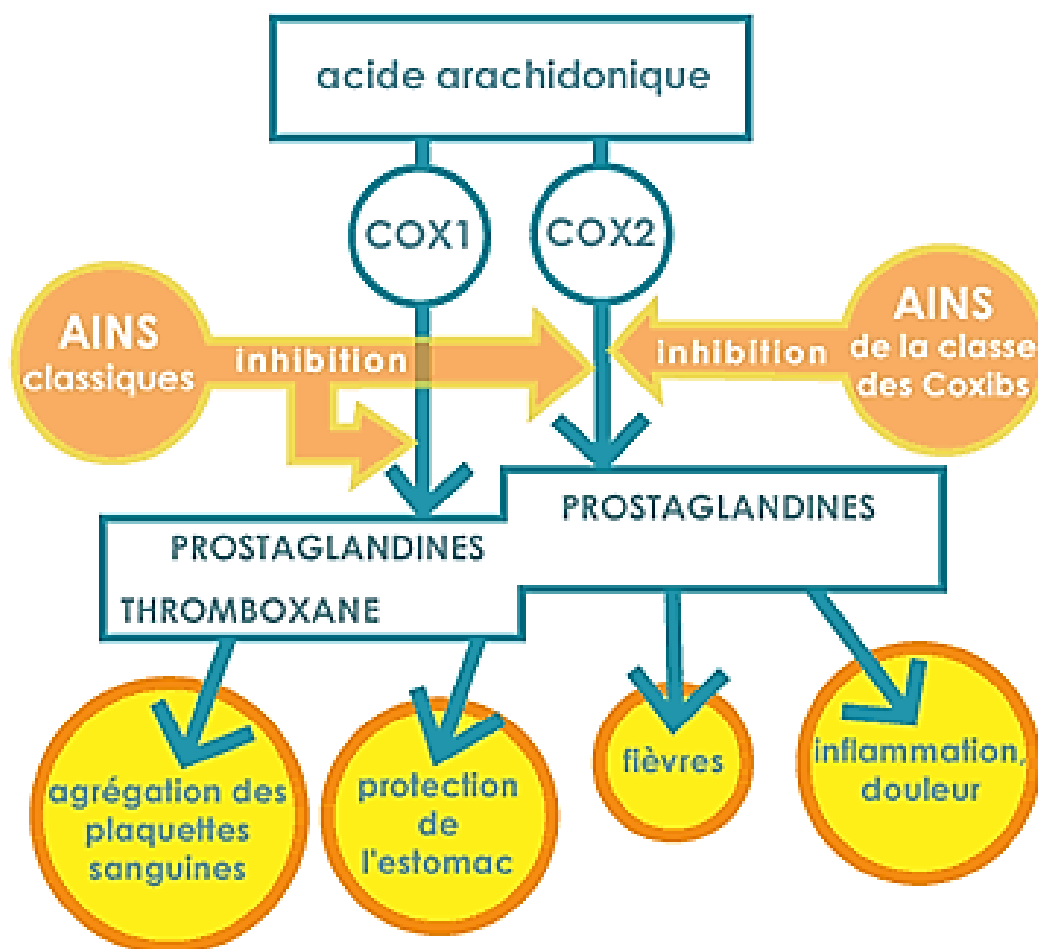


Figure 14 Mécanisme d'action des AINS

Anti-arthrosique symptomatique d'action lente (AASAL) :

Déremboursés le 1er mars 2015, les AASAL ne permettaient pas, d'après la HAS, de réduire la consommation d'AINS, et n'avaient qu'un effet minime sur la douleur et la gêne fonctionnelle liées à l'arthrose. Pourtant, pour un certain nombre de patients, une prise quotidienne apporte une amélioration notable au long terme sur le nombre de poussées douloureuses, ce qui amène à une diminution de la consommation des traitements antalgiques et anti-inflammatoires, retarde la pose d'une prothèse, et n'entraîne que de rares effets indésirables. La famille des AASAL comprend 4 molécules :

-L'insaponifiables d'huile de soja et d'huile d'avocat (IAS) Composés en particulier de phytostérol, ils diminueraient la production de certaines métalloprotéases. De plus, ils stimuleraient la synthèse d'agrécannes. Les principaux effets secondaires observés sont de rares régurgitations à odeur de graisse, et des troubles digestifs. Les IAS sont commercialisés sous forme de gélules, dosées à 300mg, sous le nom Piascledine® (14)

- La diacérhéine est un dérivé anthraquinonique qui possède une activité anti-inflammatoire modérée. Elle agirait en réduisant l'action de l'Interleukine-1, une protéine intervenant dans le processus de destruction du cartilage articulaire et de l'inflammation synoviale. Son action est significative après 45 jours de traitement. Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs avec diarrhées et douleurs abdominales et des cas d'atteinte du foie ont été rapportés(15). Le produit était commercialisé sous le nom de ART 50® ou Zondar 50®.

- Le sulfate de chondroïtine (CS) Il appartient à la famille des glycosaminoglycanes. Ces composés chimiques assurent la structure et l'élasticité d'une grande partie de nos cartilages, notre peau, nos tendons. In vivo, elle a une action inhibitrice sur l'élastase, médiateur de la dégradation du cartilage. Elle stimule également la synthèse des protéoglycanes par les chondrocytes en culture. En pharmacologie, la source de sulfate de chondroïtine utilisée est le cartilage de requin. Les éventuels effets indésirables sont des nausées, des diarrhées ou des aigreurs d'estomac. On

le retrouve commercialisé sous différent nom de marques : Chondrosulf®, Structum®...

-La glucosamine C'est une aminomonosaccharide synthétisée de façon endogène chez l'homme. On la retrouve dans de nombreux tissus, notamment le cartilage articulaire et le liquide synovial. Elle stimulerait la production de protéoglycanes, préviendrait la dégradation du cartilage en diminuant la production des métalloprotéases et aurait une activité anti-inflammatoire. Les effets indésirables sont peu notables, les plus fréquemment rapportés sont d'ordre digestifs⁽¹⁶⁾. On le retrouve commercialisé sous différents noms de marques : Flexea®, Dolenio®...

On retrouve sur le marché de nombreux compléments alimentaires regroupant un mélange de ces différents composés souvent associé à des plantes aux vertus anti-inflammatoires et divers oligo-éléments. On retrouve parmi tant d'autres : Chondrostéo® (EA pharma), Chondroflex® (Urgo), Chondro-aid® (Arkopharma)...

Les infiltrations :

-Les infiltrations de corticoïde

Elles peuvent être réalisées lorsque les traitements par voie orale, antalgique ou anti-inflammatoire, n'ont pas réussi à soulager une poussée inflammatoire. Elles se réalisent au cabinet médical et permettent d'avoir une concentration locale importante de produit actif, et ainsi diminuer la prise orale de médicaments. Les infiltrations de corticoïdes sont surtout utilisées au niveau des genoux et de la hanche. Le liquide articulaire en excédent dans l'articulation infiltrée sera retiré avant.

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens permettant donc de réduire l'inflammation, par synthèse de lipocortine-1 et qui possèdent une activité anti-phospholipase A2. Ils empêchent également la dégradation du cartilage, réduisent les ostéophytes et améliorent la fonction articulaire. Il arrive parfois que la douleur

soit majorée dans les heures qui suivent l'infiltration ; il est ainsi conseillé de ne pas trop solliciter l'articulation dans les 48 heures⁽¹⁷⁾.

Les infiltrations d'acide hyaluronique

Aussi appelée viscosupplémentation, cette technique consiste à injecter un gel à base d'acide hyaluronique (AH), généralement utilisée pour la gonarthrose mais dont l'emploi semble de plus en plus prometteur dans la rhizarthrose, l'omarthrose et l'arthrose de cheville. L'acide hyaluronique fait partie de la famille des GlycosAminoGlycanes. Présent dans le liquide synovial et dans la matrice cartilagineuse, cette substance visqueuse et élastique lubrifie les surfaces cartilagineuses, les protège des chocs et offre la viscosité du liquide synovial. Chez le patient arthrosique, le liquide synovial est appauvri en AH, et celui-ci voit son poids moléculaire diminuer, ce qui rend le cartilage plus vulnérable aux forces de friction et de compression. Ainsi, un apport en AH par injection intra-articulaire entrainerait une diminution de l'inflammation et de la douleur, un effet chondroprotecteur, une augmentation de la synthèse d'AH endogène, et une restauration de la viscosité du liquide synovial. Bien tolérée, l'injection d'acide hyaluronique peut entraîner une douleur ou un gonflement au point d'injection. L'effet antalgique est retardé (de 1 à 3 mois selon le type d'AH utilisé) et rémanent (6 mois à 1 an). Il est d'autant plus efficace que l'arthrose est à un stade précoce, ce qui en fait un excellent traitement de prévention de l'aggravation de l'arthrose. Ce traitement ne nécessite pas d'hospitalisation, possède peu d'effets secondaires et permet de rallonger le délai avant une éventuelle intervention chirurgicale.

En juin 2017, la viscosupplémentation a subi à son tour un déremboursement de toutes les spécialités pour service médical rendu jugé insuffisant⁽¹⁸⁾.

Les injections des concentrés plaquettaires (PRP)

Les plaquettes sont des composantes du sang responsables de la coagulation et de la cicatrisation. Le sang ne contient que 4% de plaquettes (contre 93% de globules rouges). La centrifugation permet d'obtenir du plasma concentré en plaquettes avec des facteurs de croissance qui vont stimuler la cicatrisation et d'autres biomolécules qui possèdent des propriétés anti inflammatoires et antalgiques.

Les facteurs de croissance libérés en grand nombre par les plaquettes stimulent les cellules souches locales ce qui permet la cicatrisation des tissus lésés et réduit inflammation et hémorragie(19).

Traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical n'est utilisé que dans 10 % des cas, surtout dans certaines localisations notamment la hanche et le genou lorsque la gêne fonctionnelle est trop importante.

Pour les arthroses de hanche et de genou, la prise en charge chirurgicale est discutée dès lors que la marche n'est plus possible pour assurer son quotidien et/ou que les douleurs sont trop importantes. Le plus souvent il y aura par le chirurgien une proposition pour la hanche ou le genou d'une prothèse(20).

En conclusion, l'arthrose, c'est la troisième cause d'incapacité totale ou partielle en France chez les personnes âgées. L'arthrose n'évolue pas d'une manière parallèle sur les plans cliniques et radiologiques si bien que les chiffres de prévalence et d'incidence varient selon les critères retenus. On estime donc la prévalence générale des formes symptomatiques à 17% en France, alors que la prévalence radiologique quelle que soit sa localisation atteint environ 80% chez les patients âgés de plus de 75 ans. Jusqu'à la cinquantaine, l'homme et la femme sont atteints de manière équivalente. Mais après la ménopause, la fréquence augmente beaucoup plus chez la femme. Il existe de nombreuses localisations de l'arthrose. On rencontre, chez les patients arthrosiques, l'arthrose des mains dans 75% des cas, l'arthrose des genoux dans 35% des cas, l'arthrose des hanches dans 20% des cas et l'arthrose du rachis dans 60% des cas. Enfin il existe une forte progression en France des coûts de prise en charge de l'arthrose. En 1993, une première évaluation des coûts socio-économiques l'estimait à moins d'1 milliard d'euros. En 2003, ce chiffre est porté à 1,8 milliard d'euros soit une progression de 8% par an. En 2002, il y a eu 13 millions de consultations, 17 millions de prescriptions médicamenteuses et 5 millions de journées d'arrêt de travail accordées pour la prise en charge de l'arthrose. Cette année-là les coûts directs de

l'arthrose représentaient 1,7% des dépenses de l'assurance maladie en France⁽²¹⁾⁽²²⁾.

L'arsenal thérapeutique utilisé dans le traitement et la prévention de la maladie s'avère aujourd'hui décevant. Initialement remboursés par la sécurité sociale. Les médicaments ont été tour à tour déremboursés à cause d'un service médical rendu jugé insuffisant. L'arthrose est une maladie dont la sévérité semble sous-estimée et dont les possibilités de traitement ne semblent pas évoluer.

Comment se manifeste l'arthrose chez le cheval ?

Comme chez l'humain, on observe que l'étiologie de l'arthrose n'est pas complètement déterminée à l'heure actuelle. Certains facteurs prédisposants sont tout de même mis en avant. L'arthrose résulterait d'un système complexe d'interactions mécaniques, biologiques et moléculaires. Les contraintes mécaniques semblent cependant être la cause principale d'arthrose chez le cheval et aboutissent à la dégénérescence du cartilage articulaire. D'un point de vue mécanique, nous allons voir que deux grands systèmes sont présentés. Il s'agit soit d'une contrainte « anormale » sur une articulation saine ou alors d'une contrainte « normale » sur une articulation pathologique. Dans la majorité des cas, l'arthrose est causée par une augmentation des forces physiques sur une articulation saine (23).



Figure 15 Os de la patte d'un cheval

L'arthrose provoquée par une contrainte anormale sur une articulation normale

On observe, chez les chevaux travaillant à grande vitesse une sclérose sous-chondrale dans les articulations soumises à d'importants chocs et forces de cisaillement, plus principalement le carpe et les boulets. Cette surcharge articulaire (stress mécanique), en particulier de l'os sous-chondral, produit des microtraumatismes, un remodelage, un durcissement et un déplacement de la ligne de ostéochondrale⁽²⁴⁾. La capacité élastique du cartilage articulaire se retrouve ainsi altérée. La capacité de dissipation d'énergie au cours de la locomotion du cheval tend alors à disparaître. Par conséquent, le tissu lésé ne parvient pas à guérir. Les résultats de ces forces sont des lésions mécaniques qui affectent le tissu articulaire et sa matrice extracellulaire. Dans ce contexte, nous pouvons donc expliquer le nombre important de cas d'arthrose recensés dans les articulations du boulet chez les chevaux de haut niveau au même titre que dans les articulations du genou chez les athlètes humains.

L'arthrose provoquée par une contrainte normale sur une articulation anormale

Chez les chevaux, on observe différents défauts d'aplombs pouvant être angulaires, rotatoires ou sagittales. La présence de ces défauts, peut entraîner des lésions plus au moins prononcées.

Les déviations angulaires :

Elles sont des modifications de l'alignement osseux des membres dans le plan frontal. On observe soit un valgus (déviation latérale vers l'extérieur d'un segment osseux par rapport au segment distal à celui-ci) ou un varus (déviation médiale vers l'intérieur d'un segment osseux par rapport au segment distal à celui-ci). Lorsque ces défauts d'alignement persistent au-delà de la croissance, une charge inégale apparaît au niveau de l'articulation déviée, ainsi que pour les articulations qui lui sont distales.

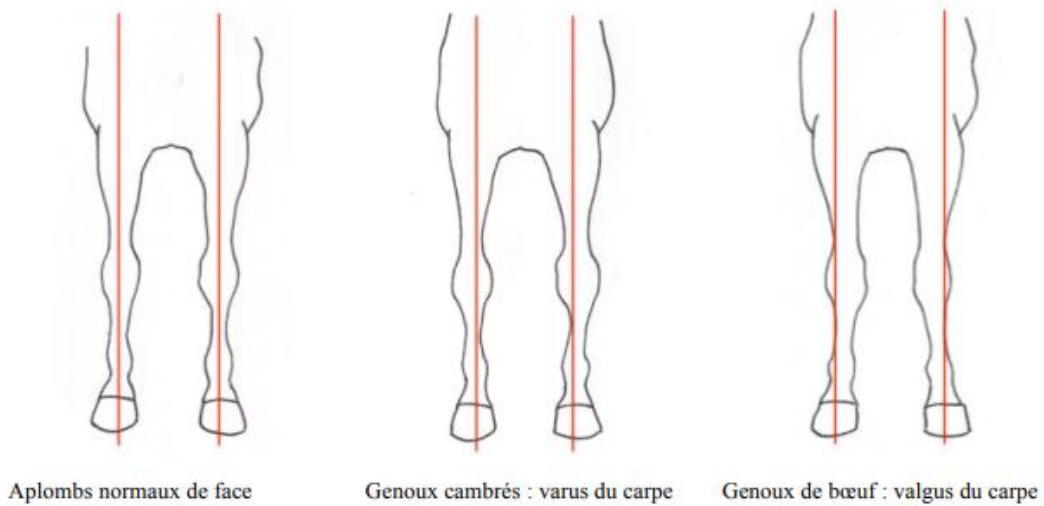


Figure 16 Exemple de défaut d'aplombs, les déviations angulaires

Les déviations rotatoires :

Elles correspondent, quant à elles, à une rotation de l'intégralité ou d'une partie du membre autour de son axe proximo-distal. Un membre est dit panard lorsque la pince du pied pointe vers l'extérieur, il s'agit donc d'une rotation latérale. À l'opposé, un membre est dit cagneux lorsque la pince du pied pointe vers l'intérieur ; il s'agit donc d'une rotation médiale. Comme nous l'avons vu précédemment, ces déviations rotatoires sont souvent associées à des déviations angulaires chez le poulain et ont tendance à persister chez l'adulte contrairement aux déviations angulaires.

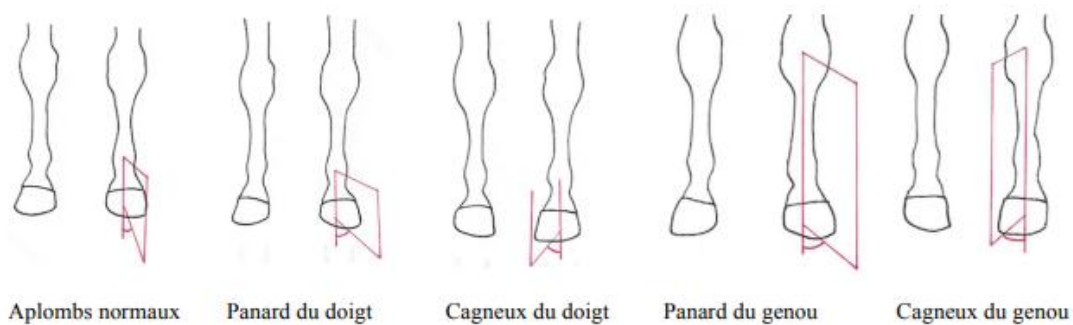


Figure 17 Exemple de défaut d'aplombs, les déviations rotatoires

Les déviations sagittales :

Elles correspondent à un degré anormal d'angulation au niveau d'une articulation, dans le plan sagittal du membre. On observe donc un excès de flexion ou d'extension. Dans ces défauts d'aplomb, une incompatibilité entre la longueur des segments musculo-tendineux et celle des segments ostéo-articulaires se manifeste. La contracture de l'articulation interphalangienne distale amène à la formation d'un pied bot, un défaut d'extension de l'articulation du boulet se nommera « droitjointé ». Un défaut d'extension de l'articulation du carpe que l'on nomme « brassicourt ». Le cheval est dit : « bas-jointé » lors d'hyperextension digitale légère, et « talus » lors d'hyperextension digitale plus marquée.

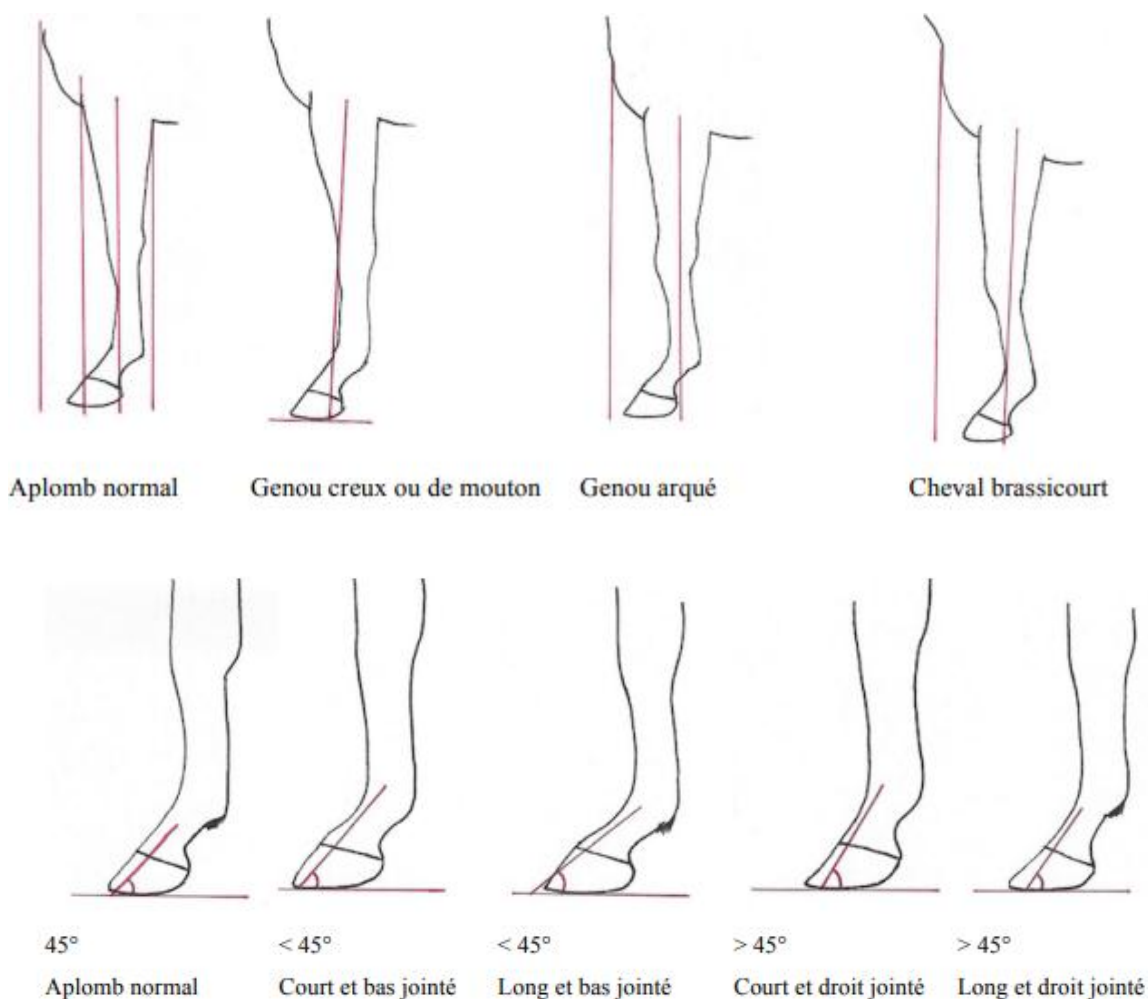


Figure 18 Exemple de défaut d'aplombs, les déviations sagittales

Il n'est pas rare de voir un enchevêtrement de ces trois défauts d'aplomb sur le même individu.

Outre les conséquences fonctionnelles que présentent ces déviations sur l'aplomb des pieds ou encore sur la biomécanique, les conséquences lésionnelles ne sont pas moindres. Les déformations du membre créent à la fois des compressions dans la région surchargée du membre, mais également des tractions des tissus du côté opposé. La conséquence est l'apparition de forces inégales sur les articulations, créant ainsi des contraintes inégales entre les différentes faces. Deux dominantes pathologiques en résulteront. Elles ont une implication dans les affections ostéo articulaires juvéniles (anciennement appelées ostéochondrose) qui se caractérisent par la présence d'un fragment ostéo-cartilagineux au sein de l'articulation. Cependant les AOAJ sont multifactorielles et l'ensemble des mécanismes d'action n'est pas aujourd'hui entièrement connu. Elles sont essentiellement présentes chez le poulain. L'ostéo-arthrose, quant à elle, est plutôt présente chez l'adulte.

Dans cette partie nous avons vu les points les plus déterminants pour la survenue de l'arthrose chez le cheval. Le poids est également un élément déterminant dans les facteurs de risque puisque la contrainte est proportionnelle au poids (500 kg versus 80 kg).

Une multitude d'autres facteurs peuvent également interagir, ce sont les mêmes que nous retrouvons chez l'homme : l'Age, l'influence hormonale, les causes génétiques...(25)

Les traitements existant chez le cheval

Les traitements classiques :

On remarque que finalement, la thérapeutique équine dans le traitement de l'arthrose est quasiment identique à la thérapeutique humaine. Les traitements médicaux préférentiellement utilisés pour traiter les arthropathies aiguës et chroniques du cheval de sport sont la phénylbutazone (AINS) associée à l'acide hyaluronique(26). On retrouve également un grand nombre de compléments

alimentaires disponibles sur le marché, à la composition similaire aux produits référencés chez l'homme.

Cependant, de nouvelles thérapeutiques voient peu à peu le jour pour lutter contre la dégénérescence articulaire chez le cheval.

Les nouvelles thérapeutiques :

- L'IRAP ou « Interleukin Receptor Antagonist Protein », est un traitement intra-articulaire récent dans le traitement des pathologies articulaires. Ce procédé a été développé en Allemagne et est aujourd'hui utilisé fréquemment dans le monde pour les chevaux de sport. L'utilisation commune vis-à-vis des professionnels du monde du cheval remonte à 20 ans environ. C'est un sérum autologue, du fait de son prélèvement sur le cheval à traiter, enrichi en IL-1Ra. L'IL-1, qui est un des plus importants médiateurs pro-inflammatoire, va ainsi être bloqué de manière compétitive inhibant le processus inflammatoire et, de ce fait, la dégradation du cartilage.

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

- Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) dérivées de la moelle sont capables de se diviser et leur descendance est capable de se différencier en plusieurs phénotypes mésenchymateux telles que des ostéoblastes, des chondrocytes, des myocytes, des cellules stromales de la moelle, des fibroblastes et des adipocytes. En outre, ces cellules souches mésenchymateuses sécrètent

une variété de cytokines et de facteurs de croissance qui ont à la fois des activités paracrine et autocrine. Ces facteurs bio-actifs sécrétés suppriment la réponse immunitaire locale, inhibent la fibrose (cicatrisation) et l'apoptose, améliorent l'angiogenèse et stimulent la mitose et la différenciation des tissus intrinsèques de réparation ou des cellules souches. Ces effets trophiques sont distincts de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses directement dans les types cellulaires nécessaires à la réparation des tissus. Le traitement par cellules souches mésenchymateuses a été appliqué pour la réparation du cartilage et pour le traitement de l'arthrose équine.

-La thérapie génique

-Les bisphosphonates : Tildren® (acide Tiludronique) la principale propriété pharmacologique des bisphosphonates est d'inhiber la résorption osseuse. Son utilisation dans des cas d'arthrose équine date d'une vingtaine d'années. L'acide tiludronique exerce son action inhibitrice de la résorption osseuse en bloquant certaines voies métaboliques de l'ostéoclaste. Ainsi, le tiludronate aide à réguler le remodelage osseux. L'acide tiludronique a également montré des propriétés anti-inflammatoires dans un modèle de polyarthrite chez le rat. In vitro, il a été mis en évidence des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'enzymes dégradant la matrice cartilagineuse produite par les chondrocytes et les cellules synoviales.

C'est sur ce traitement, à base de bisphosphonates que nous allons arrêter notre travail. Nous essayerons de voir à travers différentes études réalisées sur le cheval, les bénéfices mais aussi les risques que nous pouvons tirer de ces molécules dans les pathologies articulaires et plus précisément dans l'arthrose⁽²⁷⁾.

Les bisphosphonates

Nous ne pouvons pas parler des Bisphosphates sans présenter préalablement la structure sur laquelle ils agissent, l'os et la pathologie pour laquelle ils sont utilisés chez l'homme et dont ils ont l'autorisation de mise sur le marché, l'ostéoporose.

L'os

Définition :

L'os est un tissu vivant qui se reconstruit en permanence pour conserver sa solidité. Chez l'adulte, le tissu osseux est dit lamellaire, parce que la matrice osseuse est disposée en lamelles superposées où les microfibrilles de collagène sont arrangées parallèlement selon une direction qui se modifie dans chaque lamelle successive⁽²⁸⁾.

Les os, principalement constitués de tissu osseux, contiennent également du tissu hématopoïétique, du tissu adipeux, des vaisseaux, des nerfs, du tissu cartilagineux et du tissu conjonctif.

Il existe 3 variétés anatomiques d'os : les os longs (comme le tibia, le fémur), courts (comme les os du carpe) et plats (comme le sternum, les côtes). La surface externe des épiphyses ou surface articulaire est composée de cartilage hyalin, tandis que la surface externe de la diaphyse est recouverte d'un tissu conjonctif fibreux dense ou périoste.

Il existe deux grands types de tissu osseux :

Le tissu osseux compact qui forme les parois denses du corps cylindrique creux de la diaphyse.

Le tissu osseux spongieux qui tapisse la cavité médullaire centrale de la diaphyse et constitue la partie interne des épiphyses

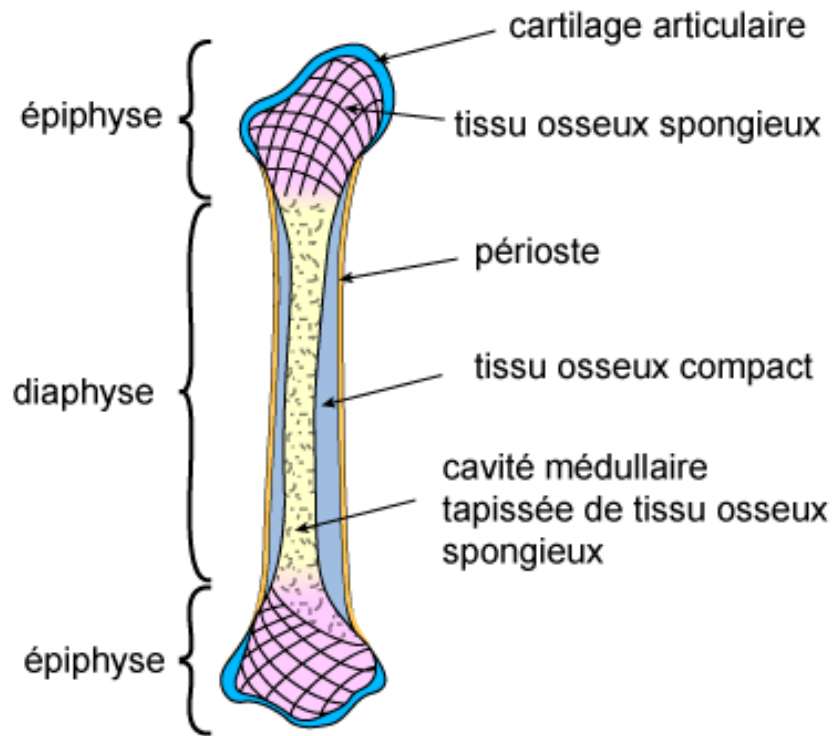


Figure 19 Coupe longitudinale d'un os long

Lorsque l'os devient trop ancien ou est endommagé, il est remplacé par un nouvel os sain. C'est le processus de remodelage osseux. Ce renouvellement est le fruit du travail de deux types de cellules :

Les ostéoclastes qui détruisent l'os ancien, c'est la résorption osseuse. Les ostéoblastes fabriquent le nouvel os, c'est la formation osseuse.

L'os se renouvelle en permanence. C'est un cycle permanent de formation et de destruction de l'os qui est un tissu vivant(29).

Le renouvellement osseux

Dans un premier temps, les ostéoclastes arrivent et creusent de véritables « trous » appelés lacunes : c'est la phase de résorption. Ensuite, les ostéoblastes arrivent dans les lacunes creusées précédemment. Ces cellules vont alors combler avec un jeune tissu osseux sans calcium (appelé tissu ostéoïde), c'est la phase de formation. Enfin, sur ce jeune tissu osseux ostéoïde, le calcium va venir se fixer : c'est la phase de minéralisation.

Le remodelage osseux se fait en permanence. Il permet d'acquérir un os solide et résistant. Le remodelage s'effectue dans les deux types d'os : os spongieux et cortical. Dans l'os spongieux, le taux de renouvellement est de 25% par an. Il est plus lent dans l'os cortical, de l'ordre de 3 à 4% par an.

Si l'os formé est inférieur à l'os résorbé, il y a une déminéralisation et un risque de fracture.

Si le remodelage osseux ne se fait pas normalement (formation osseuse insuffisante), l'os spongieux, qui a besoin de se renouveler plus vite que l'os cortical, sera le plus rapidement exposé au risque d'ostéoporose.

Jusqu'à environ 45 ans, les activités de résorption et de formation s'équilibrent et permettent le renouvellement de la structure osseuse. Avec le vieillissement, tant chez la femme que chez l'homme, il y a une diminution « naturelle » de la masse osseuse(28).

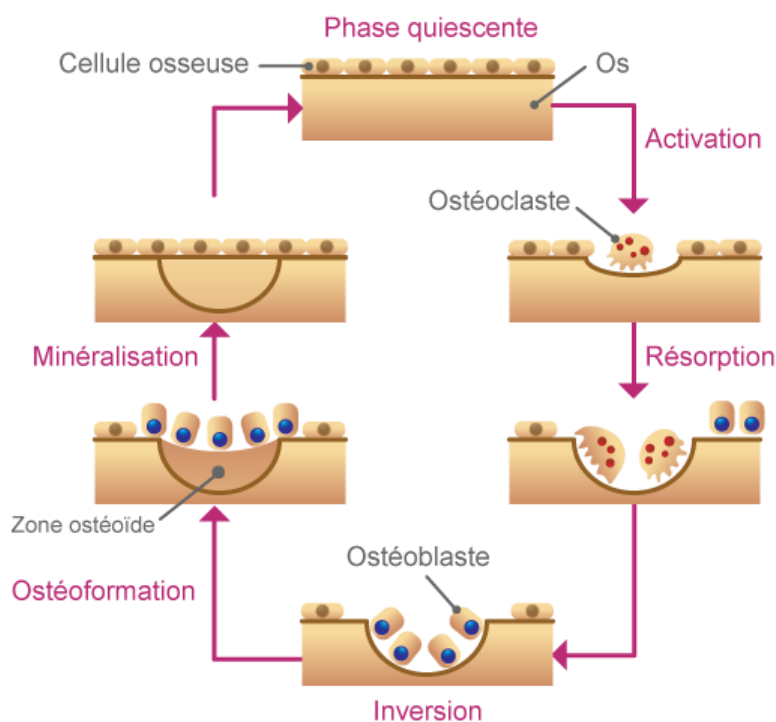


Figure 20 Schémat de remodelage osseux

De nombreux facteurs interviennent dans cette régulation, les plus connus sont :

-les hormones sexuelles (notamment les œstrogènes et les androgènes). En effet, ces hormones contrôlent le remodelage osseux et favorisent la formation d'os jeune.

-La vitamine D. Un manque de vitamine D peut perturber cet équilibre.

Chez certaines personnes, cette perte de masse osseuse est sans conséquences graves. Mais, chez d'autres, l'accélération pathologique de la résorption osseuse non compensée par une formation osseuse suffisante conduit à une perte excessive de la masse osseuse et de sa résistance. Une ostéoporose apparaît.

L'ostéoporose

Définition :

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la densité osseuse et des altérations de la micro-architecture des os. Ces altérations rendent l'os plus fragile et augmentent le risque de fracture.

L'ostéoporose est une maladie osseuse qui associe à la fois une diminution de la densité de l'os et des modifications de sa micro-architecture. L'os est plus fragile, moins résistant et, par conséquent, le risque de fracture augmente (fractures du col du fémur, du poignet, des vertèbres...)

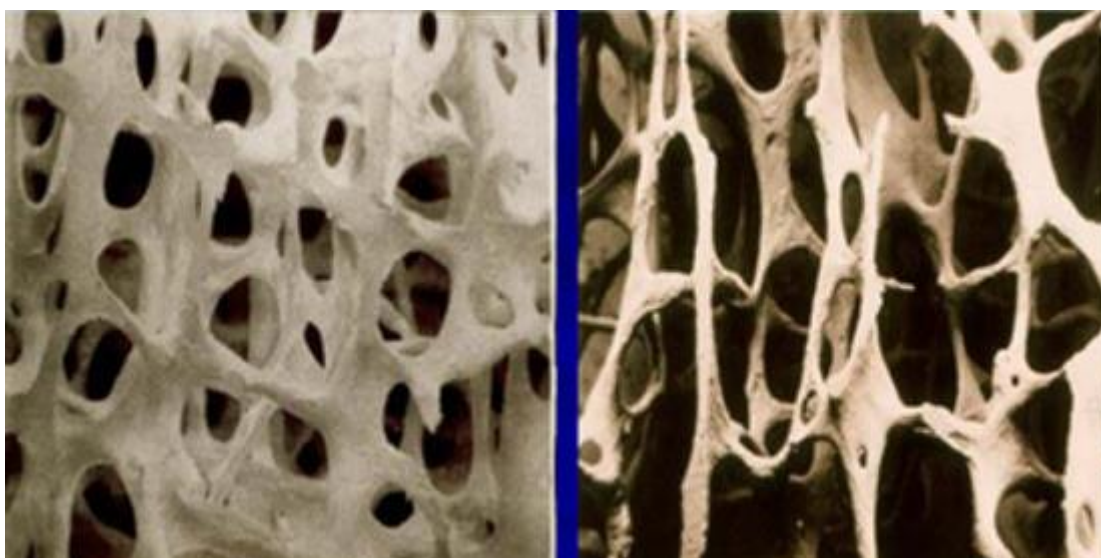


Figure 21 Un os sain versus un os atteint d'ostéoporose

Les fractures ostéoporotiques (ou fractures de fragilité) surviennent à la suite d'un faible traumatisme équivalant au plus à une chute de sa propre hauteur en marchant(30).

Différence arthrose/ostéoporose :

Il ne faut pas confondre ostéoporose et arthrose, deux maladies fréquentes mais différentes survenant après 50 ans :

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la densité des os et donc de la résistance osseuse. Elle peut entraîner des fractures.

L'arthrose est une usure puis une destruction du cartilage des articulations. Elle est douloureuse et diminue la mobilité articulaire.

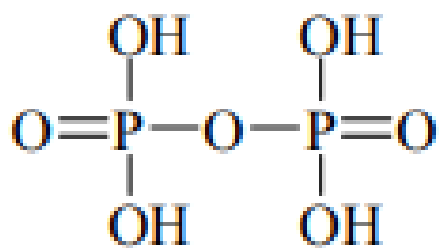
Les bisphosphonates :

Histoire

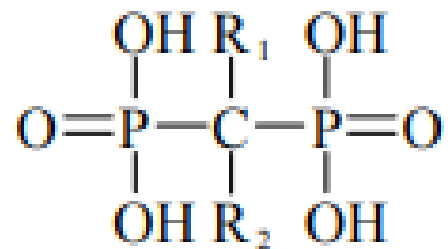
Les bisphosphonates sont connus des chimistes depuis le milieu du 19^{ème} siècle. La première synthèse a été obtenue par le russe N.A. Menshutkin en 1865. C'est à partir de 1950 que la principale propriété de ces composés fut exploitée pleinement par l'industrie. En effet, les Bisphosphonates possèdent une forte capacité à complexer les métaux. Ils se lient avec Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ou Fe^{2+} par coordination d'un atome de dioxygène (O_2) lié à chaque groupe phosphate (H_3PO_4) avec le cation. A la base, ils ont été développés comme agent détartrant, anti-corrosif, agent complexant dans le textile, fertilisant ou encore comme adoucisseurs d'eau(31).

Chimie :

Les bisphosphonates sont, comme leur nom l'indique, composés de deux groupes phosphonates H_3PO_4 . Elles simulent, par leurs formes, la molécule de pyrophosphate qui se trouve dans l'os et pour lesquelles la liaison P-O-P est remplacée par une liaison P-C-P. Cependant, à la différence du pyrophosphate, elles ne sont que très difficilement résorbées par les ostéoclastes, cellules qui comme vu précédemment résorbent l'os ancien pendant que les ostéoblastes en fabriquent du nouveau⁽³²⁾. On peut observer deux chaînes latérales reliées à ce pont P-C-P.



Pyrophosphate



Bisphosphonate

Figure 22 structure chimique des pyrophosphates et des Bisphosphonates

Relation structure-activité :

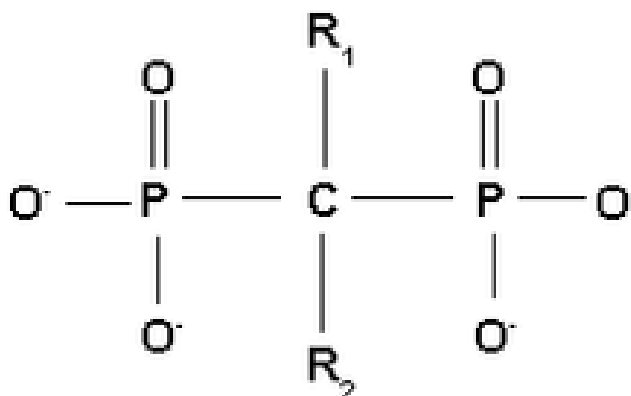


Figure 23 Structure chimique d'un bisphosphate : on peut remarquer les deux groupes phosphate et les deux chaînes latérales (R1 et R2)

La structure P-C-P : Contrairement à la nature instable des liaisons P-O-P, la structure P-C-P est stable à la chaleur, à la plupart des réactifs chimiques et hautement résistante à l'hydrolyse en conditions acides ou par des pyrophosphatases, notamment par la phosphatase alcaline⁽³³⁾. Les bisphosphonates forment des complexes avec le calcium de la fraction osseuse. Tout comme le pyrophosphate inorganique, ils forment une structure tridimensionnelle capable de chélater les ions métalliques divalents comme le calcium (Ca²⁺), le magnésium (Mg²⁺) et le fer (Fe²⁺) par coordination d'un atome d'oxygène de chaque groupement phosphonate avec le cation divalent.

Les analogues contenant un motif P-C-C-P ont une faible affinité pour le Ca²⁺. Cette structure P-C-P semble aussi être essentielle pour le mécanisme d'action moléculaire anti-résorptif. En effet, les analogues contenant une structure P-C-C-P, P-N-P ou P-C-P-C-P sont inactifs dans les cultures cellulaires reflétant les puissances antirésorptives des bisphosphonates⁽³⁴⁾.

Le groupement phosphonate : Les deux groupements phosphonates sont à la fois nécessaires pour le ciblage du tissu osseux et pour le mécanisme moléculaire de l'action anti-résorptive. La conversion d'un groupement hydroxyle (OH) en groupement méthyle (CH₃) sur l'un des groupements phosphonates (pour former un phosphonophosphinate) réduit l'affinité de celui-ci pour le minéral osseux ainsi que sa puissance antirésorptive. La même conversion sur les deux groupements phosphonates, pour former un bisphosphonate, entraîne une perte complète de l'affinité osseuse ainsi qu'une incapacité à inhiber la résorption osseuse ⁽³²⁾.

La chaîne latérale R1 : L'affinité pour le calcium et donc pour le minéral osseux peut varier selon la nature de la chaîne latérale R1. La liaison à l'hydroxyapatite de l'os est augmentée lorsque le groupement R1 est un groupement hydroxyle (OH) ou un groupement amine primaire (NH₂). Ceci permet la formation d'une liaison capable de se lier au Ca²⁺ plus efficacement . Il semble que la chaîne latérale R1 influence aussi la puissance antirésorptive des aminobisphosphonates. En effet, la substitution de l'hydroxyle en R1 par une amine primaire diminue ou abolit leur puissance bien que l'affinité pour le minéral osseux reste la même. Ceci indique que la chaîne latérale R1 est aussi importante pour l'activité biologique des aminobisphosphonates, et que des altérations de cette chaîne peuvent empêcher l'interaction de ces composés avec des protéines cibles.

La chaîne latérale R2 : Une fois le bisphosphonate localisé à l'intérieur de l'os, la structure et la conformation tridimensionnelle de la chaîne latérale R2 deviennent le déterminant critique de la puissance antirésorptive et de l'activité biologique des bisphosphonates. Les bisphosphonates contenant un groupement amine primaire sur le domaine R2 sont plus puissants que les bisphosphonates portant des groupements non aminés . Les composés qui contiennent un atome d'azote tertiaire dans la chaîne latérale R2 sont des inhibiteurs encore plus puissants de la résorption osseuse. Les bisphosphonates les plus puissants sont ceux contenant un atome d'azote dans un hétérocycle au niveau de la chaîne latérale R2 tels que le risédronate ou le zolédronate⁽³²⁾.

En conclusion, la longue chaîne latérale détermine les propriétés chimiques, le mode d'action et la puissance du médicament. La courte chaîne latérale est responsable des propriétés chimiques et pharmacocinétiques du composé.

L'important d'un point de vue chimique est fonction de l'absence ou de la présence d'un atome d'azote en formule structurale. On observe donc respectivement bisphosphates non azotés et bisphosphates azotés.

Mécanisme d'action :

Les molécules de bisphosphonate simulent, par leurs formes, la molécule de pyrophosphate qui se trouve dans l'os. Cependant, à la différence du pyrophosphate, elles ne sont que très difficilement résorbées par les ostéoclastes, cellules qui habituellement résorbent l'os ancien pendant que les ostéoblastes en fabriquent du nouveau

Le mécanisme d'action exact des bisphosphonates est encore à l'étude dans les laboratoires de recherche, mais certains détails moléculaires ont été élucidés.

Les Bisphosphonates semblent en mesure d'augmenter la densité osseuse par l'inhibition des ostéoclastes, cible principale de ces médicaments. Après l'activation des ostéoclastes et de la dissolution de l'hydroxyapatite (c'est un phosphate de calcium qui appartient à la famille des apatites), elle représente jusqu'à 50% de la masse osseuse. Lorsque le médicament entre en contact avec les ostéoclastes, il en inhibe leurs actions.

Les mécanismes sous-jacents de ce phénomène semblent être différents en fonction des divers types de bisphosphonates, même ceux contenant de l'azote.

Les bisphosphonates non azotés dit de 1^{ère} génération :

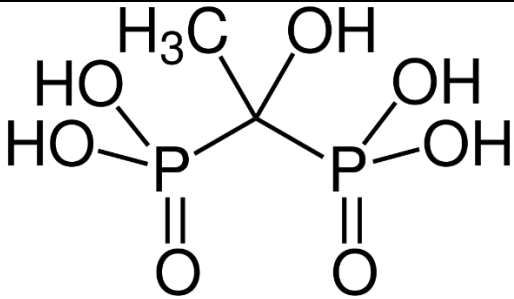
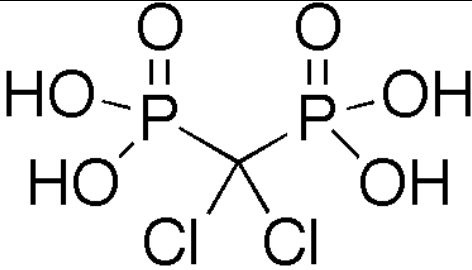
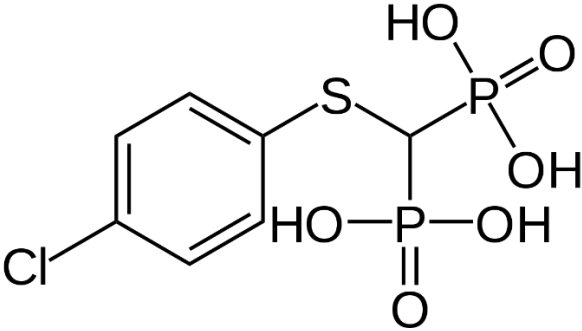
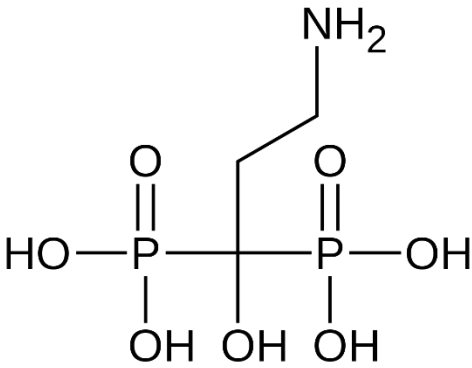
Les bisphosphonates qui ne contiennent pas d'azote sont métabolisés, au niveau cellulaire, dans un composé capable de rivaliser avec l'adénosine triphosphate (ATP), responsable du métabolisme énergétique de la cellule. Il devient un analogue non hydrolysable (Pseudo-pyrophosphate, ainsi, l'ostéoclaste subit un épuisement par perte d'énergie et par conséquent son apoptose.

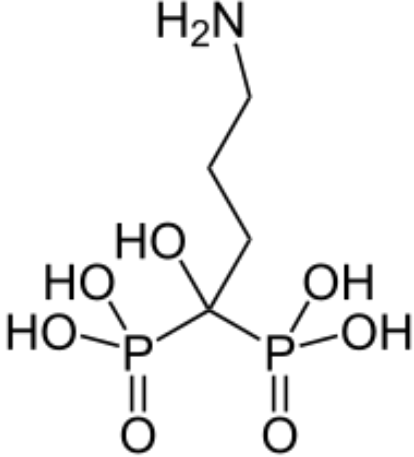
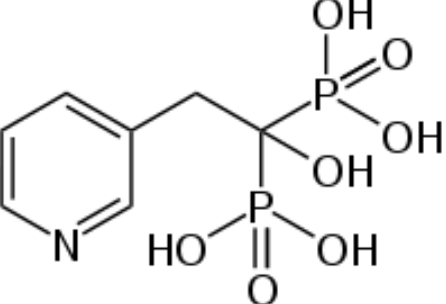
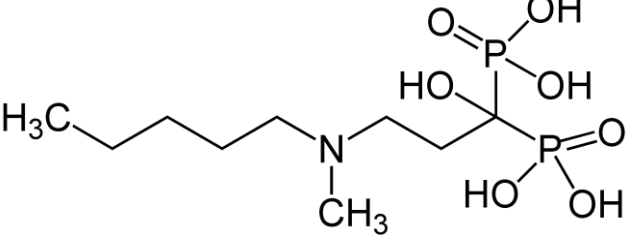
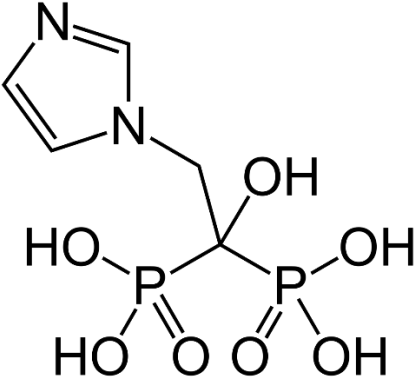
Les bisphosphonates azotés dit de 2nd génération :

Les bisphosphonates contenant de l'azote sont capables de bloquer l'enzyme Farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) et donc, on observe un blocage de la voie métabolique du mévalonate. Certains métabolites (Pyrophosphate

farnésyl et Pyrophosphate géranylique) ne seront donc pas synthétisés. Ils sont pourtant essentiels pour permettre post-traductionnelle la prénylation des petites protéines G (la proto-oncogène H-Ras et le régulateur du cytosquelette A Rho). Les protéines analogues ne peuvent être ancrés à la membrane cellulaire pour stimuler les kinases activées par les mitogènes. Cela interfère dans la transmission des événements cellulaires nécessaires à la prolifération, entraînant des altérations morphologiques des cellules et donc la mort cellulaire par apoptose⁽³⁵⁾.

Les différents bisphosphonates

Substance active	Administration	Puissance	Molécule
Étidronate ou acide étidronique	orale	1	
Clodronate ou acide clodronique	orale ou parentérale	10	
Tiludronate ou acide tiludronique	orale	10	
Pamidronate ou acide pamidronique	parentérale	100	

Alendronate ou acide alendronique	orale	1 000	
Risédronate ou acide risédronique	orale	1 000- 5 000	
Ibandronate ou acide ibandronique	orale ou parentérale	10 000	
Zolédronate ou acide zolédronique	parentérale	15 000	

On constate que les molécules ne contenant pas d'atome d'azote sont nettement moins puissantes que les autres.

En conclusion, les bisphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils peuvent l'inhiber par différentes voies, mais l'effet direct sur les ostéoclastes matures paraît être le plus probable. Internalisés dans l'ostéoclaste, ils perturbent fortement le métabolisme cellulaire. À l'échelon moléculaire, ils induisent l'apoptose des ostéoclastes, soit par la voie du mévalonate pour les amino-bisphosphonates, soit par la formation de groupements ATP non hydrolysables pour les non-aminobisphosphonates. Au cours de l'ostéoporose, ils protègent les ostéoblastes et les ostéocytes de l'apoptose⁽³⁶⁾.

Les molécules utilisées chez le cheval en France

Le Tiludronate , TILDREN®



Figure 24 : TILDREN®

L'autorisation de mise sur le marché du TILDREN a été obtenue le 09/01/2002(37). Il est commercialisé par le laboratoire AUDEVARD.

C'est le premier bisphosphonates disponible sur le marché français en médecine vétérinaire équine. C'est encore aujourd'hui la molécule de référence.

Indication :

Le tildren est indiqué chez les chevaux âgés de plus de 3 ans, dans l'aide au traitement des boiteries associées à des processus ostéolytiques observés dans l'éparvin et dans le syndrome naviculaire de moins de 6 mois.

Posologie :

La posologie recommandée est de 0,1 mg d'acide tiludronique par kg poids vif et par jour pendant 10 jours consécutifs par injection intraveineuse lente, soit 1 ml pour 50 kg de poids vif par jour d'une solution reconstituée contenant 5 mg/ml d'acide tiludronique. La solution reconstituée est obtenue en ajoutant le solvant à la poudre dans des conditions aseptiques, et en les mélangeant doucement. - Le produit doit être administré sur une période de 20 à 30 secondes pour 10 ml.

Propriétés pharmacodynamiques :

Les effets pharmacodynamiques du tiludronate ont été étudiés principalement in vitro et sur animaux de laboratoire.

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

Comme la résorption et la formation osseuse sont deux mécanismes couplés responsables du remodelage osseux, le contrôle de la résorption osseuse par le tiludronate est suivi par un contrôle de la formation. En conséquence, le tiludronate aide à réguler le remodelage osseux dans toutes les situations où existe un excès de résorption osseuse (ex: augmentation de l'activité ostéoclastique). Chez les animaux de laboratoire, cet effet régulateur ne s'accompagne pas d'effets négatifs sur la formation et la minéralisation osseuses aux doses préconisées en thérapeutique.

Des données pharmacodynamiques chez des chevaux non boiteux ont montré qu'après administration par voie intraveineuse à la dose de 1mg/kg, le tiludronate entraîne immédiatement des effets inhibiteurs de la résorption osseuse, comme le montre la chute prononcée du marqueur sanguin CTX (cross-laps) 24 heures après l'administration.

Dans une autre étude, sur une période de 4 mois après le traitement, le tiludronate prévient l'augmentation de la porosité osseuse consécutive à une activité physique réduite. L'ostéolyse est un processus douloureux. Chez le cheval, l'éparvin et le

syndrome naviculaire représentent 2 pathologies où des lésions ostéolytiques se développent dans l'os, ce qui contribue aux symptômes cliniques.

L'acide tiludronique a également montré des propriétés anti-arthritiques dans un modèle de polyarthrite chez le rat. In vitro, il a été mis en évidence des effets inhibiteurs sur la sécrétion d'enzymes dégradant la matrice cartilagineuse produite par les chondrocytes et les cellules synoviales

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables en relation avec le traitement par l'acide tiludronique sont des signes de colique (exprimés par une perte d'appétit, un inconfort abdominal, le grattage du sol, de l'inquiétude), des trémulations musculaires et une sudation.

Ces effets indésirables ont été observés chez moins de 5% des chevaux traités avec le schéma thérapeutique recommandé et pourraient être corrélés à un léger effet hypocalcémiant. Ces signes de colique apparaissent dans les quelques heures qui suivent le traitement ; ils sont modérés et transitoires et disparaissent en général spontanément sans nécessiter de traitement spécifique. Dans le cas où les signes persisteraient, les traitements habituels peuvent être administrés. Les interactions avec ces traitements n'ont pas été évaluées.

Les trémulations musculaires peuvent être stoppées par l'administration de gluconate de calcium ou toute autre solution contenant du calcium.

Une phlébite peut apparaître chez moins de 9% des chevaux, consécutive à une réaction locale au site d'injection. Cela a été observé surtout à partir de la 5ème injection.

De l'excitation, une hypertonie de la queue et de la salivation peut également être observées. Une fatigue, parfois exprimée par le couchage, peut être observée après l'injection. Cet effet indésirable peut aussi être en relation avec l'effet hypocalcémiant modéré. Il faut s'assurer que le cheval puisse se coucher librement dans un espace confortable.

Dans de rares cas (moins de 1 sur 10 000 chevaux) des réactions semblables à un choc anaphylactique ont été rapportées(38)

Le clodronate, OSPHOS®



Figure 25 : OSPHOS®

L'autorisation de mise sur le marché de l'OSPHOS a été obtenue le 27/07/2015. Il est commercialisé par le laboratoire DECHRA.

C'est la deuxième molécule utilisable en France, elle s'utilise en injection intramusculaire. Le traitement a l'avantage d'être monodose.

Indications :

L'OSPHOS est indiqué chez les chevaux adultes dans le soulagement de la boiterie clinique des membres antérieurs associée aux processus de résorption osseuse du sésamoïde distal (os naviculaire).

Posologie :

Voie intramusculaire uniquement, 1,53 mg d'acide clodronique / kg de poids vif, soit 3 mL de produit pour 100 kg de poids vif. Diviser le volume total en parts égales pour une administration au niveau de 2 ou 3 sites d'injection séparés. La dose maximale est de 765 mg d'acide clodronique pour chaque cheval (soit un flacon de 15 mL par cheval de plus de 500 kg). Ne pas dépasser la dose recommandée.

Propriétés pharmacodynamiques :

L'acide clodronique est un bisphosphonate géminé.

Il inhibe la résorption osseuse : par ses liaisons à des cristaux d'hydroxyapatite (empêchant leur formation et leur dissolution) ; et par des effets cellulaires directs sur les ostéoclastes (inhibant leur fonction cellulaire).

Il a une forte affinité pour le phosphate de calcium en phase solide et il s'accumule par conséquent dans l'os où il inhibe la formation, l'agrégation et la dissolution des cristaux de phosphate de calcium. En se liant à la matrice osseuse, l'acide clodronique pénètre dans les ostéoclastes responsables de la résorption, altère leur morphologie et réduit le nombre d'ostéoclastes actifs, quelle que soit leur activité.

L'acide clodronique augmente la masse osseuse en inhibant le remodelage osseux et en retardant le renouvellement osseux.

Effets indésirables :

Dans une étude clinique terrain, l'administration d'acide clodronique à la dose de 1,19 mg/kg à 142 chevaux a entraîné les fréquences d'effets indésirables suivantes : nervosité, léchage des lèvres, bâillements et coliques étaient fréquents ; balancement de la tête, gonflement transitoire et/ou une douleur au niveau du site d'injection, piétinement du sol, urticaire et prurit étaient peu fréquents.

Des épisodes d'insuffisance rénale ont été rapportés, rarement, dans la période ayant suivi la mise sur le marché, et ont été observés plus fréquemment chez les

animaux simultanément exposés aux AINS. Dans ces cas-là, une fluidothérapie adéquate devrait être instaurée et les paramètres rénaux vérifiés⁽³⁹⁾.

Etudes cliniques réalisées sur le cheval

Nous avons précédemment présenté les deux molécules utilisées en France et par extension dans une grande partie du monde en médecine vétérinaire. Il semblerait que le tiludronate ouvre des perspectives très intéressantes dans le domaine de la thérapeutique des pathologies locomotrices du cheval. Nous allons explorer cette hypothèse en analysant les différentes études menées sur le produit.

Tiludronate in horses : tolerance and short-term effects on bone metabolism(40)

Varela A, Lepage OM, Doucet M, Marcoux M, Garnero

2001

Dans cette étude, cinq chevaux ont été étudiés pour les effets à court terme du tiludronate à la dose de 1,0 mg/kg par voie intraveineuse lente.

Les principaux effets indésirables observés sont une légère augmentation de la fréquence cardiaque chez certains chevaux à 30 et 120 minutes après l'injection. Une transitoire hypocalcémie a été observée chez chaque animal 30 minutes après l'injection.

Les biomarqueurs de la formation osseuse et de la résorption ont été surveillés. Aucun changement dans les marqueurs de formation n'a été vu, mais il y avait une diminution de 72,4% de la résorption osseuse, des marqueurs télopeptide ou de réticulation carboxy-terminale des collagène de type 1. Par conséquent, une diminution de la résorption osseuse avait lieu 24 heures après l'injection de tiludronate.

Personal communication(41)

Lepage O

2005

Une série d'études non publiées a été réalisée en utilisant le tiludronate dans un cadre de recherche. Elles étudiaient des chevaux normaux en bonne santé. Ils ont reçu du tiludronate sous forme de 0,1 mg/kg de tiludronate administré quotidiennement pendant 10 jours ou 1,0 mg/kg en une perfusion intraveineuse.

Les données ont montré que le tiludronate augmentait la densité osseuse corticale du troisième métacarpien par rapport au placebo. Cette observation a été déterminée par absorptiométrie à rayons X (DEXA) 4 mois après le traitement. Dans cette étude, on remarque également qu'il n'y a pas de différence significative dans la densité osseuse corticale ni dans le score DEXA entre l'administration d'injections intraveineuses de 0,1 mg/kg répétées sur 10 jours versus 1,0 mg/kg de tiludronate en une seule perfusion intraveineuse lente.

Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo controlled clinical trial(42)

Denoix J-M, Thibaud D, Riccio B

2003

Il s'agit de l'étude la plus connue sur le tiludronate chez les chevaux. Dans cette étude, 39 chevaux atteints de maladie naviculaire ont été traités par 0,1 mg/kg de tiludronate pendant 5 ou 10 jours

(0,5 mg/kg ou 1,0 mg/kg dose totale). Le reste, 11 chevaux étaient dans le groupe placebo.

L'ensemble des chevaux de l'étude était diagnostiqué avec une maladie naviculaire par des vétérinaires Français, Italiens et Allemands.

Les cas ont été répartis en deux groupes : récents (les signes cliniques ont commencé depuis moins de 6 mois avant l'inclusion dans l'étude) et chroniques (signes cliniques débutés plus de 6 mois avant l'étude).

Chaque cas était documenté par vidéo et ni le vétérinaire ni l'observateur ne savaient dans quel groupe de traitement le cheval était.

Les résultats ont été concluants pour l'injection de tiludronate à la dose de 1,0 mg/kg. La dose de 0,5 mg/kg avait des scores très similaires à ceux du groupe placebo.

Les résultats du groupe récents ont montré que 8/12 (66,7 %) des chevaux du groupe traités à 1,0 mg/kg ont eu une réponse positive au traitement par rapport à 1/8 (12,5 %) du groupe placebo à la fin de l'étude à 192 jours.

6/12 (50 %) du groupe traité et 1/8 (12,5 %) du groupe placebo n'avaient pas de boiterie reconnaissable à la fin de l'étude.

Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans le score moyen de boiterie entre les deux groupes à la fin de l'étude. Aucune différence n'a été

observée entre les groupes avec les tests de flexion et d'extension, ni sur les radiographies.

Les résultats pour le groupe chronique n'ont montré aucune amélioration avec un cycle de traitement de 1,0 mg/kg de tiludronate. Certains des chevaux de ce groupe ont été retirés de l'étude en raison du manque d'amélioration. Trois chevaux ont été à nouveau traités avec 1,0 mg/kg de tiludronate, un des trois chevaux a reçu trois traitements. Ces trois chevaux traités à plusieurs reprises ont montré une amélioration dans leur boiterie 2 mois après le dernier traitement au tiludronate.

Le degré d'amélioration n'a pas été indiqué bien que l'étude montre certains effets positifs. L'inconvénient de cette étude est le faible nombre de chevaux utilisés et la caractérisation incomplète de la boiterie. Le syndrome de la maladie naviculaire peut provenir de nombreux endroits anatomiques différents, la source de boiterie pourrait se situer dans l'os naviculaire, la bourse naviculaire, le tendon fléchisseur profond, ou dans l'un des autres tissus mous entourant l'os naviculaire.

En effet, le pied peut être le siège de plusieurs blessures. Les lésions ostéolytiques observées sur les radiographies ne peuvent pas certifier que la boiterie se situe au niveau de l'os naviculaire⁽⁴³⁾.

Ainsi, les résultats ne peuvent pas montrer la véritable efficacité du tiludronate sur la pathologie naviculaire. A l'inverse, cette étude peut démontrer les effets anti-inflammatoires du tiludronate car dans bon nombre de ces cas l'inflammation des tissus mous peut avoir été la principale cause de boiterie.

Seltene diagnose und erfolgreiche therapie(44)

Schulze T. Fallbericht

2005

Cette étude repose sur l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique pour déterminer l'efficacité du traitement. Une jument Belgian Warmblood de 12 ans avec une boiterie antérieure gauche de 2-3/5 avait été traitée par des injections intra-articulaires et intrabursales de glucocorticoïdes associés à l'acide hyaluronique dans l'articulation et au niveau de la bourse naviculaire. Neuf mois après le début du traitement, l'amélioration n'était pas assez conséquente. une IRM a été réalisée. Une grande zone d'infiltration de fluide a été observée au niveau de la partie de l'os P2 en sous-chondrale. Le cheval a été traité avec deux perfusions lentes de 1,0 mg/kg de Tildren à intervalle de 8 semaines. Quatre mois après le premier traitement, la jument a été réexaminée, elle a été jugée cliniquement saine et une IRM a été répétée. Il n'y avait plus d'œdème, la structure osseuse était homogène et apparaissait saine. Le cheval a commencé à s'entraîner, et aucune rechute n'a été observée dans les 2 mois suivants.

Bien que l'amélioration de la structure osseuse coïncide avec le traitement, on ne peut pas affirmer que l'amélioration est attribuable au traitement car seul un nombre élevé de cas montrant une diminution constante dans l'œdème et la lyse osseuse peut conduire à la conclusion que le tiludronate a causé les changements observés à l'IRM.

Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column(45)

Coudry V, Thibaud D, Riccio B, Audigie F, Didierlaurent D, Denoix J-M

2007

Il s'agit ici de la seule étude à considérer l'effet du tiludronate sur le squelette axial. Le but était d'observer l'amélioration de la flexibilité chez les chevaux avec des lésions aux vertèbres thoraco-lombaire. Ces lésions avaient été diagnostiquées sur des radiographies et une scintigraphie nucléaire.

29 chevaux ont terminé l'étude, avec 15 dans le groupe traité par 1 mg/kg de tiludronate et 14 dans le groupe témoin. Les examinateurs n'avaient pas connaissance du groupe d'appartenance des chevaux.

Les chevaux sur lesquels il n'y a eu aucune amélioration à J60 ont été considérés comme des échecs.

Les données ont montré que le tiludronate améliorait la flexibilité dorsale dans plus de la moitié des cas.

Au soixantième jour, 3/15 (20 %) des chevaux traités et 7/14 (50 %) des chevaux témoins ont échoué.

Les trois chevaux du groupe traité, dont le traitement a échoué à J60, ont été à nouveau traités avec le tiludronate, et 2/3 ont montré une amélioration à J120.

Les tests ont été réalisés sur la flexibilité dorsale au galop.

On en conclut donc que le tiludronate améliore la flexibilité à 60 jours après le traitement et stabilise l'état 120 jours après le traitement.

Clinical evaluation of the effects of immobilization followed by remobilization and exercise on the metacarpophalangeal joint in horses(46)

Buckingham et Jeffcott, 1991; van Harreveld et al.

2002

Cette étude a été menée sur un modèle expérimental d'ostéopénie induite par immobilisation sous plâtre d'un membre antérieur, suivie par un retour à l'entraînement. Seize hongres adultes sains ont été immobilisés pendant 8 semaines. Huit d'entre eux ont reçu un placebo et les 8 autres du tiludronate à raison de deux perfusions intraveineuses de 1 mg/kg, l'une en début et l'autre à mi-immobilisation, soit à 4 semaines d'intervalle.

Contrairement à l'administration de placebo, chaque administration de tiludronate a induit une chute significative du CTX-1 (peptide réticulés produits par la dégradation du collagène de type 1 au cours de l'ostéolyse) sérique de l'ordre de 50 % en 24 heures. Tandis que les taux de ce marqueur sont restés supérieurs à leur valeur basale pendant les 6 premières semaines d'immobilisation chez les animaux ayant reçu le placebo.

Les taux de CTX-1 des chevaux traités au tiludronate sont restés sous leur niveau basal pendant la quasi-totalité de l'étude. La différence entre les deux groupes de traitements était significative pendant au minimum 1 semaine après chaque administration.

Par contre, aucun effet du traitement sur la bone ALP (Bone-specific alkaline-phosphatase) n'a été mis en évidence, suggérant l'absence d'effet indésirable du tiludronate sur la formation osseuse à cette dose.

Le traitement au tiludronate a également permis de prévenir la chute de densité moyenne osseuse (DMO) observée à long terme (soit 12 semaines après la fin de l'immobilisation) sur le métacarpien principal du membre plâtré. Ainsi, une chute de presque 10 % de la DMO moyenne a été constatée dans le groupe placebo, contre une diminution de 2 % dans le groupe traité au tiludronate. Par contre, cet effet préventif ne s'est pas marqué au niveau du membre controlatéral, où une chute

modérée de DMO (de l'ordre de 5 %) a été constatée aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe traité, confirmant l'affinité plus importante du tiludronate pour les sites subissant un processus de résorption plus intense.

Aucun effet de l'immobilisation ni du traitement n'a par contre été mesuré sur la face latérale du métacarpien principal, suggérant l'absence de remaniement significatif dans le cortex osseux superficiel de cet os.

Aucun effet significatif du traitement sur les scores de boiterie n'a pu être mis en évidence au travers de cette étude, malgré les hypothèses d'effet analgésique des bisphosphonates en général et d'effet anti-inflammatoire des non-amino-bisphosphonates dont fait partie le tiludronate.

Bisphosphonate use in the racehorse: Safe or unsafe ?(47)

McLellan, J

2017

Dans cette étude, les auteurs se sont interrogés sur les potentiels effets indésirables des bisphosphonates chez les jeunes chevaux, en particulier les chevaux de course de moins 3 ans. Cette étude vise à établir un rapport sur le bénéfice/risque de l'utilisation des bisphosphonates sur le squelette juvénile du cheval de sport.

Dans cette étude, le clodronate et le tiludronate sont étudiés.

L'utilisation de ces molécules chez le cheval, est initialement hors AMM puisqu'elles ne sont autorisées que dans les troubles ostéoporotiques chez l'homme. Chez le cheval, l'utilisation de ces molécules va être dévié puisqu'on va les utiliser dans le but d'améliorer des pathologies locomotrices.

Dans l'arthrose, on observe un effet positif des bisphosphonates sur les signes cliniques (arthrose des articulations inférieures du jarret) (48). Il existe de nombreux mécanismes d'action thérapeutique dans l'arthrose(49): les bisphosphonates peuvent stabiliser l'os sous-chondral ou même protéger les chondrocytes de l'apoptose(50). Ils chélatent le zinc nécessaire à la fonction pro-inflammatoire des métalloprotéases et réduisent les concentrations de cytokines inflammatoires dans l'articulation. Il existe une réponse dose-dépendante, de faibles doses diminuent l'apoptose et la libération de glycosaminoglycanes sulfatés, tandis que des doses plus élevées entraînent une augmentation de la libération de glycosaminoglycanes sulfatés. A l'heure actuelle, on considère que l'utilisation du tiludronate peut conduire à des concentrations potentiellement dommageables pour le cartilage, bien que de très faibles doses puissent être protectrices.

En conclusion de ce travail de recherche sur les différentes études, l'évaluation objective de l'efficacité d'un traitement aux bisphosphonates représente un défi, particulièrement chez le cheval, pour plusieurs raisons.

- Aucun modèle expérimental permettant la standardisation des études n'existe pour les pathologies cibles du tiludronate, à savoir le syndrome podotrochléaire et l'arthropathie dégénérative du tarse.

- Les moyens d'évaluation clinique de ces entités pathologiques, principalement les examens de boiterie et les radiographies, sont de sensibilité limitée et leurs résultats potentiellement subjectifs. Ainsi, s'ils permettent en général de poser le diagnostic de la pathologie, ils ne permettent pas d'en suivre étroitement l'évolution. Des techniques plus sensibles, tels que le scanner ou la résonance magnétique, peuvent être utilisées mais nécessitent une anesthésie générale de l'animal. Aujourd'hui, les scanner et IRM peuvent se pratiquer debout. Malheureusement l'argent pour la recherche n'est pas suffisant pour mener à bien d'autres études.

Il en découle que les bisphosphonates peuvent être utiles dans le traitement d'affections orthopédiques spécifiques chez le cheval et plusieurs produits ont été évalués, considérés comme sûrs à court terme.

Le tiludronate semble être sans danger chez le cheval. Les effets indésirables observés dans les études sont jusqu'à présent transitoires, se terminant dans les 6 heures suivant l'administration pour des doses de 1,0 mg/kg. L'effet du tiludronate sur la croissance et le remodelage osseux chez les jeunes chevaux n'a pas été étudié.

Les résultats cliniques montrent que le tiludronate peut améliorer la boiterie chez les chevaux atteints de maladie naviculaire et d'arthrose du tarse distal. Des résultats positifs ont été observés à 6 mois post-traitement, bien qu'aucun résultat à long terme (plus de 7 mois après le traitement) ne soit disponible. On ne sait pas si le tiludronate peut potentiellement guérir une boiterie.

L'amélioration de la boiterie en corrélation avec l'augmentation de la minéralisation osseuse a été documentée une fois par IRM. Une caractérisation plus poussée des maladies à l'aide de diagnostics IRM est nécessaire pour déterminer si ces résultats sont attribuables à la résorption osseuse ou s'ils sont attribuables à d'autres facteurs.

Les chevaux de sport sont exposés à d'énormes contraintes squelettiques qui nécessitent une modélisation et un remodelage osseux. Tenter de « contrôler » le métabolisme osseux d'une manière aussi empirique, en particulier avec un médicament à très longue durée d'action, pourrait potentiellement créer plus de mal que de bien.

Il existe également un dilemme éthique à l'utilisation d'un médicament qui a des effets analgésiques qui de plus est difficile à détecter avec les méthodes médico-légales conventionnelles. Ce produit reste lié et potentiellement actif dans les tissus squelettiques pendant de longues périodes et doit être pris en compte.

C'est pour cela que le Tildren® et l'Osphos® sont inscrits sur la liste des substances prohibées et des médications contrôlées de la fédération équestre internationale. L'utilisation chez le cheval de sport est autorisée mais les produits doivent être administrés 30 jours au minimum avant la compétition, et leur utilisation est interdite chez les chevaux de moins de 4 ans. Ces substances sont dosées dans le plasma. Il est cependant difficile de calculer une concentration plasmatique efficace compte tenu du mécanisme d'action de ces molécules.

Conclusion

Pour conclure ce travail, nous sommes conscients que l'arthrose est une pathologie touchant principalement le cartilage. Cependant, l'os sous-chondral a également une implication dans le développement de l'arthrose. En effet, on observe sur cette zone osseuse, dans les phases avancées de la maladie, une ostéocondensation, des remaniements médullaires sous-chondraux et le développement d'ostéophytes. Nous supposons donc qu'il y a bien une anomalie du métabolisme des ostéoblastes et donc potentiellement une ostéoporose locale périarticulaire au cours de l'arthrose.

Dans ces conditions, l'utilisation d'agents freinant la résorption osseuse tels que les bisphosphonates pourrait donc avoir un effet bénéfique sur l'arthrose comme en témoigne les études réalisées sur le cheval. De plus, nous avons vu que les bisphosphonates présentent d'importantes propriétés anti-inflammatoires en inhibant la production d'oxyde nitrique, de cytokines, et ont un effet toxique cellulaire pro-apoptotique. Les bisphosphonates amélioreraient donc les symptômes douloureux.

En raison de leurs propriétés, les bisphosphonates possèdent théoriquement toutes les qualités requises pour une efficacité dans l'arthrose. Pourtant, peu d'études chez l'homme ont été réalisées.

Une étude réalisée sur l'utilisation d'acide alendronique dans la lombarthrose par T Neogi en 2008 est encourageante(51). A l'inverse, une étude menée en 2018, ZAP 2 réalisé par Cai G sur l'utilisation de l'acide zolédronique dans la gonarthrose s'est avérée non concluante avec en plus un nombre important d'effets indésirables observés(52).

Chez l'homme, les bisphosphonates provoquent les effets indésirables suivants : des symptômes pseudo-grippaux, affecte la fonction rénale, on peut rarement observé des ostéonécroses de la mâchoire. Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation, à long terme voir à très long terme, de ces molécules pour une finalité orthopédique ; ni chez le cheval, ni chez l'homme.

Des études doivent aujourd'hui être menées sur des suivis plus longs et sur des paramètres plus sensibles que la radiographie (par exemple l'IRM). Il semblerait que chez l'homme les bisphosphonates ne soient pas les candidats médicaments privilégiés pour traiter l'arthrose. Ils sont cependant très utilisés dans le monde équin, pour diverses pathologies locomotrices et présentent un faible taux d'évènements indésirables. Il semble donc intéressant d'étudier les données transmises par les vétérinaires sur les années à venir.

Référence Bibliographique :

1. PERROT S. Arthrose.Rhumatologie. In 2004. p. 171-7.
2. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. In: Br.Med.J. 332apr. J.-C.
3. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. In: Br. Med. Bull. 2013. p. 105, 185-99.
4. Roux C-H. Physiopathologie de l'arthrose. Wwwem-Premiumcomdatatraitesspg027-943926 [Internet]. 15 avr 2020 [cité 11 nov 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1359975/resultatrecherche/2>
5. Constantin A, Mazières B. Le cartilage articulaire : du cartilage normal au cartilage arthrosique, de la physiologie au traitement. Toulouse. 2015;
6. U.N.S.E.D - Les Cartilages [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://unsed.org/pages/sed-et.../les-cartilages.php>
7. Les différents types de collagène - Leurs principaux bienfaits [Internet]. Nuville. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nuville.fr/info/collagene-marin/collagene-une-source-de-jouvence-pour-les-cheveux/les-differents-types-de-collagene/>
8. Université de Fribourg, section medecine. Plateforme pédagogique d'histologie, Cartilage. 2019 janv.
9. Praillet C, Grimaud J, Lortat-Jacob H. Les protéoglycanes. (I) Molécules aux multiples fonctions... futures molécules thérapeutiques ? médecine/sciences. 1998;14(4):412.
10. Conflit de Hanche: Cartilage hyalin et fibrocartilage [Internet]. Conflit de Hanche. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://conflitdehanche.blogspot.com/p/cartilage-hyalin-et-fibrocartilage.html>
11. Qu'est-ce que l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>
12. Arthrose : le paracétamol en 1re intention lors des crises douloureuses [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974704/fr/arthrose-le-paracetamol-en-1re-intention-lors-des-crisis-douloureuses
13. Masson E. Pharmacologie des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et pathologies ORL [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/92113/pharmacologie-des-anti-inflammatoires-non-steroidi>
14. Henrotin YE, Labasse AH, Jaspar JM, De Groote DD, Zheng SX, Guillou GB, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases,

- cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. Clin Rheumatol. 1998;17(1):31-9.
15. Anonymous. Diacerein-containing medicines for oral administration [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diacerein-containing-medicines-oral-administration>
 16. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. Int J Rheumatol. 2011;2011:969012.
 17. Jomier JS. Coxarthrose: l'infiltration intra articulaire de corticoïdes constitue-t-elle une thérapeutique complémentaire des traitements médicaux et de l'arthroplastie? À propos d'une série de 301 cas. :47.
 18. 01/12/2017 : Déremboursement des acides hyaluroniques dans l'arthrose du genou (gonarthrose) | SNMR [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://snmr.org/01122017-deremboursement-des-acides-hyaluroniques-dans-larthrose-du-genou-gonarthrose/>
 19. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. World J Orthop. 18 juill 2014;5(3):351-61.
 20. Comment se traite aujourd'hui l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/comment-se-traite-aujourd'hui-larthrose>
 21. Mazières B. Généralités sur l'arthrose. In: Guide pratique de rhumatologie. 2002. p. 299-331.
 22. Solignac M. [COART France 2003 report on new socioeconomic data on osteoarthritis in France]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 22 mai 2004;33(9 Pt 2):S4-6.
 23. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. Osteoarthritis Cartilage. 1 janv 2013;21(1):10-5.
 24. Joint disease in the horse [Internet]. Contura Vet. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://conturavet.com/papers/joint-disease-in-the-horse/>
 25. LE DIAGNOSTIC DE L'ARTHROSE DU MEMBRE DU CHEVAL.pdf [Internet]. Disponible sur: https://oatao.univ-toulouse.fr/1136/1/celdran_1136.pdf
 26. Lamprecht ED. JOINT SUPPLEMENTS AND EFFECTS ON EQUINE PERFORMANCE. :12.
 27. Maatar M. Actualité sur la prise en charge pharmacologique de l'arthrose chez le cheval de sport. :101.
 28. Remodelage ou renouvellement osseux | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/remodelage-ou-renouvellement-osseux>

29. FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.3.html>
30. Comprendre l'ostéoporose [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
31. Williams K. The Bisphosphonate Story: From Detergents to Bone Disease. *J Chem Educ - J CHEM EDUC*. 1 oct 2004;81.
32. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 15 juin 2000;88(12 Suppl):2961-78.
33. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont*. oct 1998;11(5):391-401.
34. Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren. *Clin Pediatr (Phila)*. déc 1999;38(12):687-702.
35. Russell RGG, Watts NB, Ebtino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. juin 2008;19(6):733-59.
36. Breuil V, Euller-Ziegler L. Mécanismes d'action des bisphosphonates. 2002;3.
37. Index des RCP [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur:
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/fiche.aspx?NomMedicament=TILDREN>
38. Med'Vet - Médicament TILDREN® [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur:
<https://www.med-vet.fr/medicament-tildren-p2901>
39. Med'Vet - Médicament OSPHOS® 51 mg/mL Solution injectable pour chevaux [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.med-vet.fr/medicament-osphos-51-mg-ml-solution-injectable-chevaux-p2792>
40. Varela A, Lepage O, Doucet M, Marcoux M, Garnerio P. Tiludronate in horses: Tolerance and short-term effect on bone metabolism. *Ann Med Veterinaire*. 1 avr 2002;146:123-30.
41. Kamm L, McIlwraith W, Kawcak C. A Review of the Efficacy of Tiludronate in the Horse. *J Equine Vet Sci*. 1 avr 2008;28(4):209-14.
42. Denoix JM, Thibaud D, Riccio B. Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Equine Vet J*. juin 2003;35(4):407-13.
43. Blunden A, Dyson S, Murray R, Schramme M. Histopathology in horses with chronic palmar foot pain and age-matched controls. Part 1: Navicular bone and related structures. *Equine Vet J*. janv 2006;38(1):15-22.
44. Schulze T. Fallbericht: Seltene Diagnose und erfolgreiche Therapie. *Pferde Spieg*. mars 2005;8(3):140-5.

45. Coudry V, Thibaud D, Riccio B, Audigié F, Didierlaurent D, Denoix J-M. Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column. *Am J Vet Res.* mars 2007;68(3):329-37.
46. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 1 janv 2001;28(1):144-55.
47. McLellan J. Science-in-brief: Bisphosphonate use in the racehorse: Safe or unsafe? *Equine Vet J.* juill 2017;49(4):404-7.
48. Gough MR, Thibaud D, Smith RKW. Tiludronate infusion in the treatment of bone spavin: A double blind placebo-controlled trial. *Equine Vet J.* 2010;42(5):381-7.
49. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, McLane J, Bone A, Destefano J, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum.* avr 2004;50(4):1193-206.
50. Duesterdieck-Zellmer KF, Driscoll N, Ott JF. Concentration-dependent effects of tiludronate on equine articular cartilage explants incubated with and without interleukin-1 β . *Am J Vet Res.* 1 oct 2012;73(10):1530-9.
51. Neogi T, Nevitt MC, Ensrud KE, Bauer D, Felson DT. The effect of alendronate on progression of spinal osteophytes and disc-space narrowing. *Ann Rheum Dis.* oct 2008;67(10):1427-30.
52. Aitken D, Laslett LL, Cai G, Hill C, March L, Wluka AE, et al. A protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the effect of annual infusions of zoledronic acid to placebo on knee structural change and knee pain over 24 months in knee osteoarthritis patients – ZAP2. *BMC Musculoskelet Disord.* 18 juill 2018;19(1):217.

Tables des illustrations :

Figure 1 structure de l'articulation normale	19
Figure 2 Le cartilage hyalin	20
Figure 3 Schéma de la répartition du cartilage hyalin dans le corps humain.....	21
Figure 4 Le cartilage élastique de l'oreille, coloration : Résorcine- Fuchsine	22
Figure 5 Schéma de la répartition du cartilage élastique dans le corps humain....	23
Figure 6: fibrocartilage, coloration : Azan	24
Figure 7 Schéma de la répartition du fibrocartilage dans le corps humain	25
Figure 8 Représentation de l'évolution dans le temps d'une articulation arthrosique	31
Figure 9 Illustration des effets de l'arthrose sur l'articulation	32
Figure 10 Mains arthrosiques	32
Figure 11 Structure chimique du Paracétamol	35
Figure 13 Structure chimique de l'ibuprofène	37
Figure 15 Mécanisme d'action des AINS	38
Figure 21 Os de la patte d'un cheval	44
Figure 22 Exemple de défaut d'aplombs, les déviations angulaires	46
Figure 23 Exemple de défaut d'aplombs, les déviations rotatoires.....	46
Figure 24 Exemple de défaut d'aplombs, les déviations sagittales	47
Figure 25 Coupe longitudinale d'un os long	52
Figure 26 Shémat de remodelage osseux.....	53
Figure 27 Un os sain versus un os atteint d'ostéoporose	54
Figure 28 structure chimique des pyrophosphates et des Bisphosphonates.....	56
Figure 29 Structure chimique d'un bisphosphate : on peut remarquer les deux groupes phosphate et les deux chaînes latérales (R1 et R2)	57
Figure 30 : TILDREN®	65
Figure 31 : OSPHOS®	68



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : L. AVORCE L. D. I. E. INE :

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 | 11 | 2021 à 18 h.15. Amphithéâtre ou salle : CURIE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : CHAVATTE Prénom : Philippe

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/11/2021
Signature:



Avis du président du jury

Nom : CHAVATTE Prénom : Philippe

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/11/2021
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le 02/12/21
Le Doyen

D. ALLORGE

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

Nom : LAVOREL

Prénom : Lydie

Titre de la thèse : Les bisphosphonates, une avancée significative dans le traitement de l'arthrose ?

Exemple de l'utilisation des bisphosphonates dans la prévention des lésions articulaires chez le cheval de sport.

Mots-clés :

Arthrose : physiopathologie, os et remodelage osseux, traitements
Bisphosphonates : ostéoporose, mécanisme d'action, effets indésirables
Etudes cliniques vétérinaires : arthrose chez le cheval, utilisation des bisphosphonates chez le cheval

Résumé :

L'arthrose est une maladie dégénérative et évolutive. Elle touche le cartilage des articulations. C'est une pathologie fréquente qui peut devenir invalidante.

Aujourd'hui, nous n'avons malheureusement pas de solution thérapeutique efficace permettant de lutter contre la progression de la maladie.

Durant ce travail, nous présenterons dans un premier temps la pathologie, dans un deuxième temps, nous présenterons la famille moléculaire potentiellement active sur la pathologie ; Les Bisphosphates et, enfin, nous présenterons l'utilisation des bisphosphonates chez le cheval.

Membres du jury :

Président : Professeur Phillipe CHAVATTE

Membre(s) extérieur(s) : Docteur en pharmacie Patricia FERREIRA

Docteur vétérinaire Alexandra VANDAMME