

Année 2002

***DONNEES RECENTES SUR L'UTILISATION DES STEROIDES
PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE CHEZ LE CHEVAL :
ANALYSE CRITIQUE ET RETROSPECTIVE DES TRAVAUX
EXPERIMENTAUX SUR 10 ANS (1990-2000)***

THESE

pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement
devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le

par

Valérie, Hélène, Aline AUDINOT-CARLES
née le 13 mars 1970 à Saint Germain-en-Laye (Yvelines)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres :

Directeur : M. DENOIX

Professeur à l'E.N.V.A.

Assesseur : M. MILHAUD

Professeur à l'E.N.V.A.

DONNEES RECENTES SUR L'UTILISATION DES STEROIDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE CHEZ LE CHEVAL : ANALYSE CRITIQUE ET RETROSPECTIVE DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX SUR 10 ANS (1990-2000)

Nom et Prénom : AUDINOT-CARLES Valérie

RESUME :

Les corticostéroïdes ont été et restent très largement employés en médecine vétérinaire équine, notamment par administration intra-articulaire, utilisation pourtant souvent discutée.

Afin de faire le point sur les connaissances actuelles concernant les effets des corticostéroïdes en milieu intra-articulaire, nous avons dans un premier temps fait une étude synthétique sur la nature des stéroïdes utilisés, sur l'articulation et ses mécanismes pathologiques.

La deuxième partie présente une analyse critique des études expérimentales récentes réalisées à l'aide de corticostéroïdes intra-articulaires. Les protocoles expérimentaux *in vivo* sur cartilage articulaire normal et sur cartilage articulaire lésé ainsi que les protocoles expérimentaux *in vitro* sont évalués afin d'en dégager les intérêts et les limites.

Enfin, dans une dernière partie, à partir de ces informations actuelles, les principaux avantages et inconvénients de l'administration intra-articulaire de corticostéroïdes sont dégagés et leurs conditions d'utilisation déterminées.

Les corticostéroïdes demeurent une arme thérapeutique intra-articulaire intéressante. C'est un traitement symptomatique de choix à effet rapide, très prisé par les propriétaires de chevaux de compétition. Si l'effet néfaste des corticostéroïdes sur le cartilage lésionnel est admis aux doses actuellement utilisées, un espoir d'effet chondroprotecteur à des posologies plus faibles pourrait être démontré dans des études expérimentales ultérieures. Avant d'obtenir de nouvelles données, il semble bénéfique d'associer à la corticothérapie intra-articulaire, d'autres substances chondroprotectrices agissant en synergie avec les corticostéroïdes.

Mots-clés : *corticostéroïde, intra-articulaire, chondroprotecteur, cheval.*

JURY

Président	Pr.
Directeur	Pr. DENOIX
Assesseur	Pr. MILHAUD

Adresse de l'auteur :

Mlle Valérie AUDINOT-CARLES
35, rue de la Cressonnière
78930 Vert

RECENT DATA ON THE USE OF STEROIDS BY INTRA-ARTICULAR INJECTION ON HORSES – A CRITICAL ANALYSIS AND REVIEW OF THE EXPERIMENTAL WORK OF THE PAST TEN YEARS (1990-2000).

SURNAME : AUDINOT-CARLES

Given name : Valérie

SUMMARY :

Corticosteroids have been and remain very widely used in equine veterinary medicine, particularly by intra-articular injection, a use which has, however, often been controversial.

In order to review current knowledge concerning the effects of corticosteroids in an intra-articular environment, a synthesis on the nature of steroids and on the articulation and its pathological mechanisms has been prepared.

Secondly, was made a critical analysis of the recent experimental studies concerning intra-articular corticosteroids. *In vivo* experimental procedures on both normal and pathological articular cartilage are assessed, as well as *in vitro* expe

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur

De la faculté de Médecine de Créteil,

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

A Monsieur Jean-Marie DENOIX

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour l'enseignement précieux qu'il nous a transmis et son accueil toujours chaleureux,

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur Guy MILHAUD,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Pour sa grande disponibilité et le temps qu'il a bien voulu consacrer à examiner ce travail,

Sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

A mes Parents,

Qui n'ont cessé de me guider et me soutenir tout au long de mon existence et qui m'ont permis d'exercer un métier qui me passionne.

A François, mon époux,

Pour son amour, son soutien sans faille, sa patience et sa compréhension.

A Raphaël, mon fils,

Qui éclaire ma vie d'un jour tellement nouveau.

A Frantz,

Pour son amitié précieuse et sa contribution à la rédaction de ma thèse qui s'est étendue bien au-delà d'une aide matérielle.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
I. <u>IMPORTANCE DE LA NATURE DES STEROIDES ET DE L'ETAT DU CARTILAGE ARTICULAIRE LORS DE TRAITEMENT INTRA-ARTICULAIRE</u>	7
A. PRINCIPAUX STEROIDES UTILISES EN INTRA-ARTICULAIRE	7
1. <i>NATURE</i>	7
a. <i>Corticostéroïdes naturels</i>	7
b. <i>Stéroïdes synthétiques</i>	9
2. <i>FORMES UTILISABLES EN INTRA-ARTICULAIRE</i>	12
a. <i>Alcools</i>	12
b. <i>Formes estérifiées</i>	12
3. <i>ACTIVITE DES GLUCOCORTICOIDES</i>	12
a. <i>Nature de leur activité</i>	12
b. <i>Durée d'action</i>	14
B. L'ARTICULATION ET SES PRINCIPALES LESIONS	15
1. <i>STRUCTURE ARTICULAIRE</i>	15
a. <i>Les extrémités osseuses</i>	16
b. <i>Le cartilage articulaire</i>	16
c. <i>La membrane synoviale</i>	17
d. <i>Le liquide synovial</i>	18
2. <i>MECANISMES PATHOLOGIQUES DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE ARTICULAIRE</i>	19
II. <u>ANALYSES RETROSPECTIVE DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX SUR L'EFFET DES CORTICOSTEROIDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE : ANALYSE CRITIQUE SUR 10 ANS</u>	23
A. ETUDES DES EFFETS DES CORTICOSTEROIDES IN VIVO SUR LE CARTILAGE SAIN	23
1. <i>PROTOCOLE CHOISI</i>	23
a. <i>Type d'étude</i>	23
b. <i>Modèle expérimental</i>	23
c. <i>Traitement choisi</i>	25
d. <i>Activité des chevaux d'expérimentation</i>	25
e. <i>Tests effectués</i>	25

2. RESULTATS	27
<i>a. Etude de CHUNEKAMRAI S. et al. [19]</i>	27
<i>b. Etude de TROTTER G.W. et al. [121]</i>	27
<i>c. Etude de RONEUS B. et al. [103]</i>	27
<i>d. Etude de YOVICH J.V. et al. [139]</i>	28
3. DISCUSSION	31
<i>a. Type d'étude</i>	31
<i>b. Modèle expérimental</i>	31
<i>c. Traitement choisi</i>	35
<i>d. Activité des chevaux d'expérimentation</i>	36
<i>e. Tests effectués</i>	37
4. PROPOSITION D'EVALUATION DE LA VALIDITE DES PROTOCOLES EXPERIMENTAUX	39
<i>a. Proposition d'une grille de notation</i>	39
<i>b. Evaluation de la validité des études sur cartilage normal</i>	41
B. ETUDES DES EFFETS DES CORTICOSTEROIDES SUR DES LESIONS CREEES DU CARTILAGE IN VIVO	47
1. PROTOCOLE CHOISI	47
<i>a. Type d'étude</i>	47
<i>b. Modèle expérimental</i>	47
<i>c. Traitement choisi</i>	51
<i>d. Activité des chevaux d'expérimentation</i>	52
<i>e. Tests effectués</i>	52
2. RESULTATS	53
<i>a. Etude d'OWEN R. et al. [86]</i>	53
<i>b. Etude de SHOEMAKER R.S. et al. [112]</i>	53
<i>c. Etude de SHOEMAKER R.S. et al. [113]</i>	54
<i>d. Etude de CARTER B.G. et al. [16]</i>	54
<i>e. Etude de BERTONE A.L. et al. [7]</i>	54
<i>f. Etude de CARTER B.G. et al. [17]</i>	55
<i>g. Etude de FRISBIE D.D. et al. [37]</i>	55
<i>h. Etude de FRISBIE D.D et al. [33]</i>	56
<i>i. Etude de FRISBIE D.D et al. [36]</i>	56
<i>j. Etude de KAWCAK C.E. et al. [57]</i>	56
<i>k. Etude de FOLAND J.W. et al. [30]</i>	59
3. DISCUSSION	61
<i>a. Type d'étude</i>	61
<i>b. Modèle expérimental</i>	61
<i>c. Traitement choisi</i>	65
<i>d. Activité des chevaux d'expérimentation</i>	66

<i>e. Tests effectués</i>	67
4. PROPOSITION D’EVALUATION DE LA VALIDITE DES PROTOCOLES EXPERIMENTAUX	69
<i>a. Proposition d’une grille de notation</i>	69
<i>b. Evaluation de la validité des études sur cartilage lésionnel</i>	71
C. ETUDE IN VITRO DE L’EFFET DES CORTICOSTEROIDES SUR LE CARTILAGE ARTICULAIRE	85
1. PROTOCOLE CHOISI	85
<i>a. Culture d’explants cartilagineux</i>	85
<i>b. Culture cellulaire</i>	85
2. DISCUSSION	85
III. <u>EFFETS ET UTILISATION DES CORTICOSTEROIDES EN MILIEU INTRA-ARTICULAIRE : RESULTATS</u>	91
A. INCONVENIENTS DE L’UTILISATION DES CORTICOSTEROIDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE	91
1. EFFETS SECONDAIRES SYSTEMIQUES	91
<i>a. Inhibition de l’axe hypothalamo-hypophysaire</i>	91
<i>b. Fourbure</i>	91
2. EFFETS SECONDAIRES NEFASTES LOCAUX	92
B. INTERET THERAPEUTIQUE DES CORTICOSTEROIDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE	97
1. EFFET SUR LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE	97
2. EFFET CHONDROPROTECTEUR DES CORTICOSTEROIDES	98
3. AVANTAGE DE LA VOIE INTRA-ARTICULAIRE	99
4. ASSOCIATION THERAPEUTIQUE DES CORTICOSTEROIDES AVEC D’AUTRES TRAITEMENTS	99
C. PRINCIPES DE LA CORTICOTHERAPIE PAR VOIE INTRA- ARTICULAIRE	103
1. CHOIX DU CORTICOSTEROIDE UTILISE	103
2. CHOIX DE LA POSOLOGIE	104
3. ROLE DU REPOS ET DE L’EXERCICE	106
4. PROTOCOLE D’INJECTION	107
5. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE L’UTILISATION DES CORTICOSTEROIDES	108
CONCLUSION	109
ANNEXES 1 à 10	111
BIBLIOGRAPHIE	131

INTRODUCTION

Les affections articulaires tiennent une place prédominante parmi les causes de boiteries chez le cheval. Ces 25 dernières années ont été les témoins d'une véritable explosion de la connaissance de la structure et du fonctionnement de l'articulation. Les données actuelles nous permettent notamment d'acquérir une meilleure compréhension du métabolisme du cartilage articulaire normal, mais surtout du cartilage articulaire pathologique.

Parmi les thérapeutiques employées lors d'affections articulaires, la corticothérapie intra-articulaire tient une place privilégiée chez les chevaux. Les corticostéroïdes sont, en effet, utilisés par les vétérinaires praticiens depuis plus de 40 ans. Les corticostéroïdes permettent une gestion des symptômes de l'inflammation, notamment lors de maladie articulaire, ils agissent en soulageant la douleur, en diminuant la chaleur et l'œdème. Cependant s'ils sont très utilisés dans le traitement des boiteries chez le cheval, leur administration intra-articulaire reste très contestée. Effectivement, les conséquences exactes sur le milieu intra-articulaire sont encore imparfaitement définies.

Afin d'éviter un choix thérapeutique uniquement fondé sur une connaissance empirique des effets des corticostéroïdes, de nombreux chercheurs ont mis en place des protocoles d'étude. Ces protocoles ont pour but de définir les effets exacts de ces produits sur le milieu articulaire. Leur objectif est en réalité de déterminer si les corticostéroïdes doivent être uniquement considérés comme des traitements symptomatiques ou s'ils peuvent être inclus dans la famille des chondroprotecteurs ; et si oui, à quelles conditions ?

Nous verrons l'importance d'une bonne connaissance de la nature des corticostéroïdes et de l'articulation normale et pathologique afin de faire ensuite une analyse critique des travaux expérimentaux récents étudiant les effets des corticostéroïdes sur l'articulation. Nous chercherons à évaluer les biais possibles des protocoles choisis par ces chercheurs mais également à comprendre et justifier leurs choix. Nous tenterons également, afin d'être plus concrets, d'établir une grille de notation pour chaque protocole expérimental. Enfin, dans une dernière partie, nous essayerons de faire la synthèse des informations fournies par ces travaux expérimentaux, afin d'apporter une aide au praticien dans le choix d'une thérapeutique la plus adaptée à la gestion d'une affection articulaire.

I. IMPORTANCE DE LA NATURE DES STEROIDES ET DE L'ETAT DU CARTILAGE ARTICULAIRE LORS DE TRAITEMENT INTRA-ARTICULAIRE

A. PRINCIPAUX STEROIDES UTILISES EN INTRA-ARTICULAIRE

1. NATURE

Les stéroïdes regroupent les hormones génitales et corticosurrénales dont la formule chimique dérive du squelette tétracyclique qui caractérise les stérols et qui sont formés à partir du cholestérol.

Dans cette étude, nous ne retiendrons que les stéroïdes d'origine corticosurrénaliennne, les glucocorticoïdes, et les molécules de synthèse qui en découlent.

a. Corticostéroïdes naturels

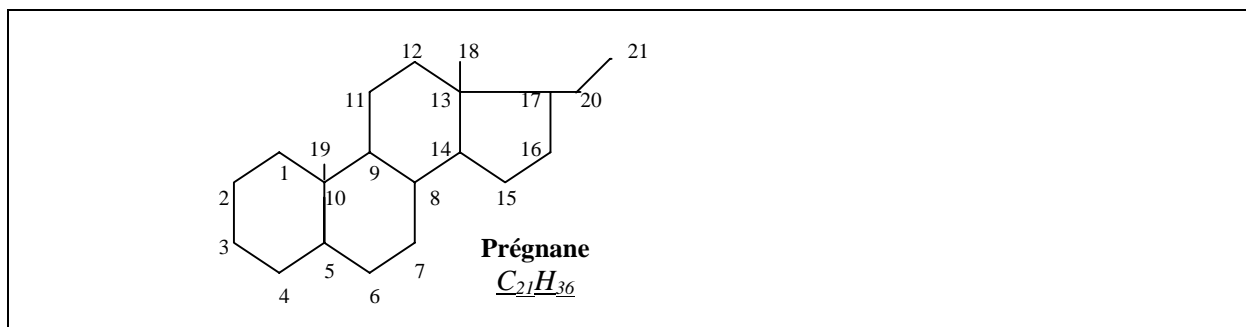
Les hormones stéroïdes secrétées par la cortico-surrénale sont regroupées sous le nom de corticostéroïdes. Ces hormones sont élaborées à partir du cholestérol qui est soit exogène à la cellule et qui le capte dans le sang, soit endogène, synthétisé par le réticulum endoplasmique lisse. Le cholestérol est stocké dans les enclaves lipidiques sous forme estérifiée. La synthèse des hormones est poursuivie par le réticulum endoplasmique lisse et les mitochondries à crêtes tubulaires [4,132].

On limitera le sujet à l'étude des glucocorticoïdes sécrétés par les zones fasciculée et réticulée de la cortico-surrénale. Il s'agit principalement de la cortisone, de l'hydrocortisone (ou cortisol) et de la corticostérone [4,132].

La teneur des tissus en corticostéroïdes est faible car le catabolisme est rapidement effectué dans le tissu hépatique. En revanche, le pouvoir de synthèse de la zone cortico-surrénaliennne est élevé. Chez le cheval, comme chez l'Homme, la teneur plasmatique en cortisol endogène est plus élevée le matin qu'en fin de journée [4,40,132].

Les corticostéroïdes naturels, la corticostérone et le cortisol, possèdent un noyau à 21 atomes de carbone, à structure tétranucléaire, dérivés du cyclopenténophénanthrène et du prégnane [64,95].

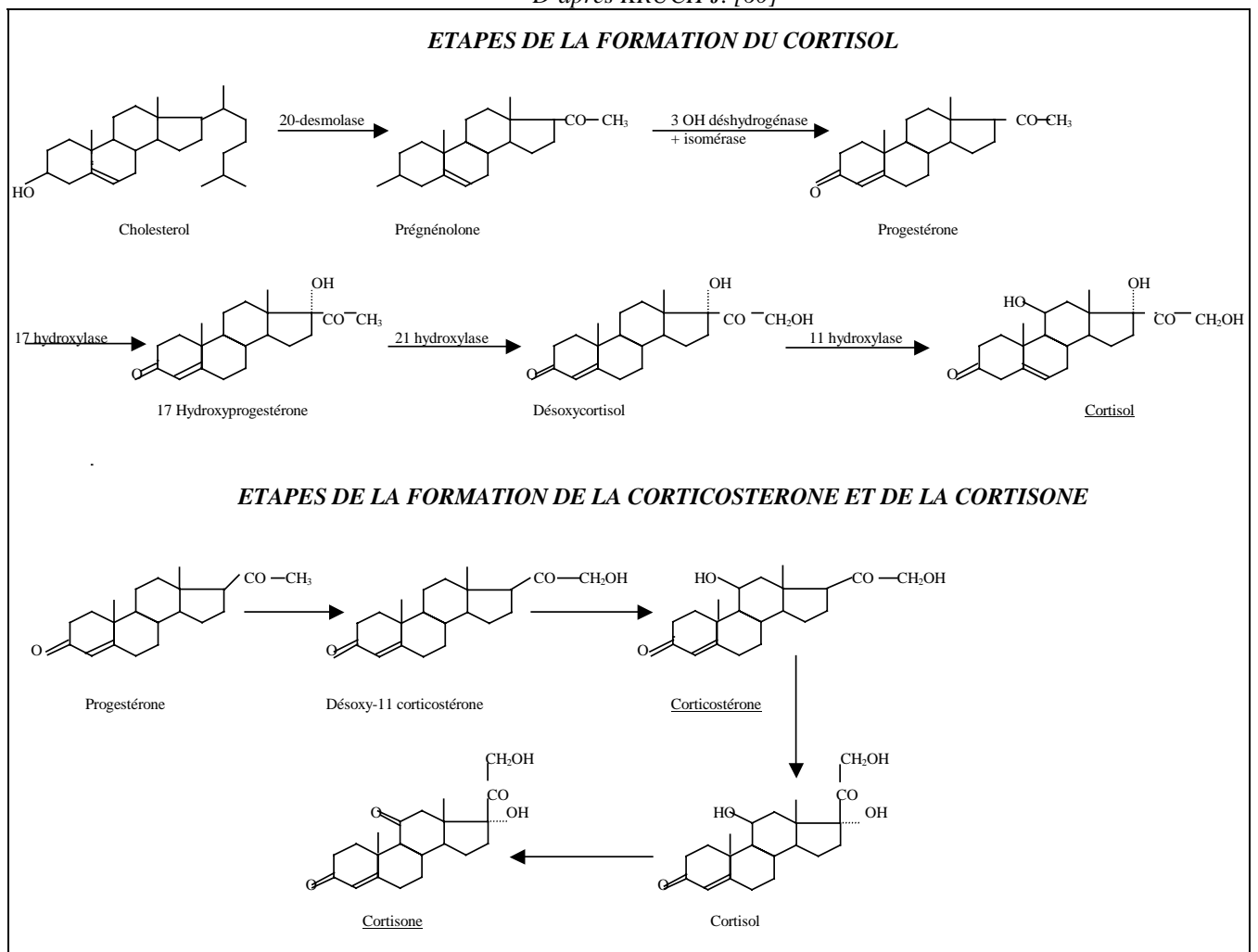
Figure 1
STRUCTURE DU PREGNANE
D'après BAUP B. [5] et LECLERC J. [64]



La progestérone, synthétisée à partir du cholestérol, est un des précurseurs de la plupart des autres hormones stéroïdes. Les glucocorticoïdes sont synthétisés à partir de la progestérone, sous l'action de systèmes enzymatiques, les hydroxylases. Les hydroxylases sont des enzymes qui fixent l'oxygène, donnant naissance à des radicaux hydroxyles. Dans les surrénales les hydroxylases 11, 17, 18 et 21 oxydent les carbones situés en ces positions. Le NADPH_2 est leur coenzyme. Ces hydroxylases sont situées dans les mitochondries et les microsomes [132].

La progestérone sous l'action d'une 17 hydroxylase, se transforme en 17 hydroxyprogestérone dans les zones fasciculées et réticulées du cortex. La chaîne latérale est oxydée en présence de 21 hydroxylase, il se forme alors le désoxycortisol. Ce dernier se transforme en cortisol par une oxydation catalysée par la 11 hydroxylase [59]. La corticostérone et la cortisone sont également synthétisées à partir de la progestérone [59,132].

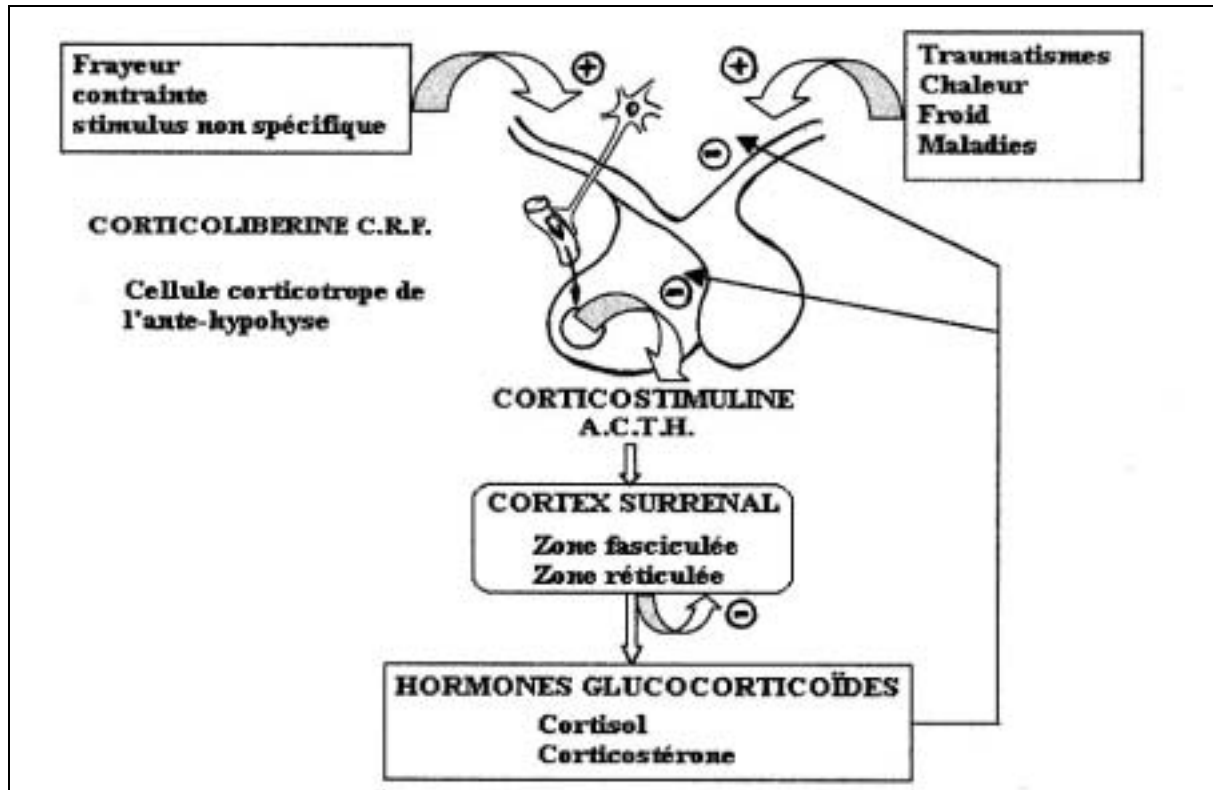
Figure 2
D'après KRUCH J. [60]



La sécrétion de ces glucocorticoïdes est stimulée par l'ACTH adéno-hypophysaire, dont la libération est elle-même déclenchée par la corticolibérine hypothalamique (CRF = Corticotropin Releasing Factor) sous l'influence de facteurs multiples, notamment le stress et l'hypoglycémie. La sécrétion de l'ACTH est sous l'influence de la concentration du sang en corticostéroïdes, la diminution du taux sanguin en corticostéroïdes stimule la synthèse de

l'ACTH et inversement un excès de corticostéroïdes sanguins déprime la synthèse de l'ACTH et entraîne la diminution de la synthèse des corticostéroïdes [4,124,132].

Figure 3
REGULATION DU CORTEX SURRENAL
D'après BATTUT I. [4] et UPSON D.W. [124]



Les corticostéroïdes sont transportés dans le sang sous une forme liée avec une α_1 globuline plasmatique. Le complexe est nommé « transcortine » [132].

Enfin, les corticostéroïdes sont détruits dans le tissu hépatique de façon permanente et rapide. Leur biotransformation se fait de deux sortes, par oxydation ou par hydrogénation. Les corticostéroïdes ainsi transformés en conjugués glucuroniques, dépourvus d'activité corticoïde, sont alors éliminés par les urines [124,132].

b. Stéroïdes synthétiques

Devant le faible rendement de l'extraction des corticostéroïdes surrénaux et afin d'améliorer le pouvoir anti-inflammatoire et diminuer les effets minéralocorticoïdes des corticostéroïdes, la synthèse de corticostéroïdes artificiels a été développée [5,132]. Les dérivés sont synthétisés par des techniques industrielles permettant l'obtention de produits d'activité thérapeutique supérieure et aux effets secondaires atténués. Ces produits de synthèse sont effectivement 5 à 30 fois plus actifs que le cortisol et ont une activité minéralocorticoïde moindre [25,132].

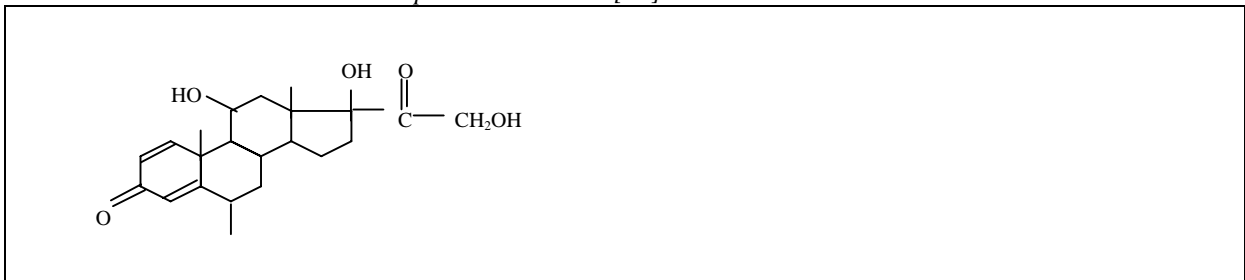
Cinq séries de dérivés synthétiques de la cortisone et de l'hydrocortisone regroupent les principaux glucocorticoïdes de synthèse les plus utilisés [64].

• **Dérivés porteurs d'une double liaison en 1,2 : série des Delta :**

- Deltacortisone ou **Prednisone**
- Deltahydrocortisone ou **Prednisolone**
- Méthyl deltahydrocortisone ou **Méthylprednisolone**

La deltacortisone et la deltahydrocortisone diffèrent de la cortisone et de l'hydrocortisone par la présence d'une double liaison en 1,2 obtenue par déshydrogénation sélective. Ces dérivés possèdent une activité anti-inflammatoire cinq fois supérieure à celle de la cortisone et quatre fois supérieure à celle de l'hydrocortisone. L'acétate de méthylprednisolone, molécule très utilisée lors de traitement intra-articulaire appartient à cette catégorie.

Figure 4
STRUCTURE DE LA METHYLPREDNISOLONE
d'après LECLERC J. [64]



• **Dérivés porteurs d'un atome d'halogène sur le carbone en 9 : 9 α fluorohydrocortisone**

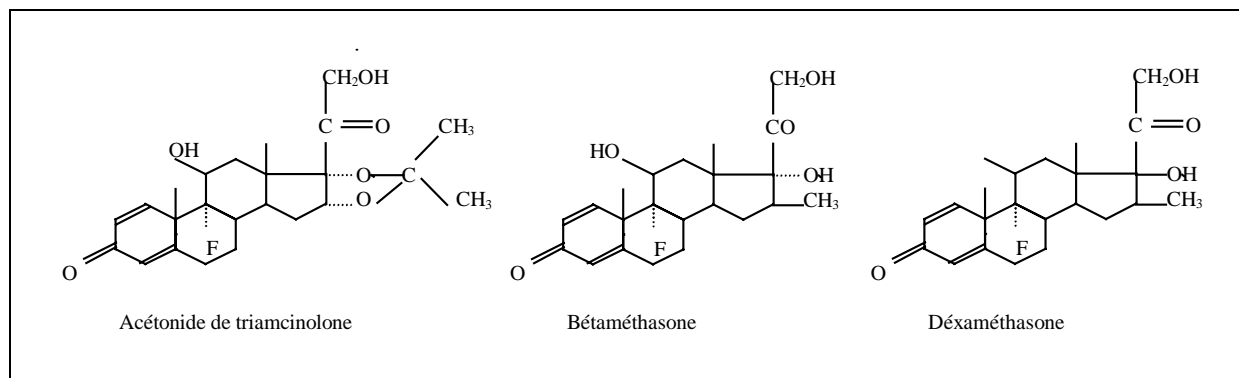
L'activité du dérivé de l'hydrocortisone, obtenu en introduisant sur le carbone 9 un atome d'halogène, est inversement proportionnelle au poids atomique de l'halogène. Le fluor a donc été choisi. Cependant les effets minéralocorticoïdes sont multipliés par 100, ce qui explique l'utilisation de ce produit préférentiellement pour des applications externes et non pas en injections intra-articulaires.

• **Dérivés porteurs de la double liaison en 1,2 et d'un atome de fluor en position 9 :**

- 9 α Fluoro 16 α delta hydrocortisone ou **Triamcinolone**
- 9 α fluoro 16 β méthyl-deltahydrocortisone ou **Bétaméthasone**
- 9 α fluoro 16 α méthylprednisolone ou **Dexaméthasone**

La position d'un atome de fluor en position 9 multiplie par 10 le pouvoir anti-inflammatoire du dérivé mais les effets secondaires sont limités par la déshydrogénation en 1,2 et l'ajout d'un OH ou d'un CH₃ en position 16. La triamcinolone, et plus exactement l'acétonide de triamcinolone est une molécule fréquemment utilisée en injection intra-articulaire.

Figure 5
STRUCTURE DE L'ACETONIDE DE TRIAMCINOLONE-DE LA BETAMETHASONE-DE LA DEXAMETHASONE
 D'après LECLERC J. [64]



- **Dérivés porteurs de la double liaison en 1,2 et d'un atome de fluor en position 6 :**
 - **Paraméthasone**
 - **Fluocortolone**

L'acétate de paraméthasone est peu utilisé en injections intra-articulaire et la fluocortolone n'existe que sous forme de topiques.

- **Dérivés porteurs de la double liaison en 1,2 et de deux atomes de fluor en position 6 et 9 :**
 - **Fluocinonide**
 - **Fluméthasone**
 - **Flucinolone**

Ces dérivés sont essentiellement utilisés comme des anti-inflammatoires locaux sous formes de topiques et ne sont pas utilisés en injections intra-articulaires.

Tableau I

PUISSANCE RELATIVE DES DIFFERENTS COMPOSES

D'après BAUP B. [5]

CORTICOIDES	Activité Anti-inflammatoire	Activité Réétion sodée	Activité freinage H.H.S*
Cortisone	1	1	1
Hydrocortisone(Cortisol)	1	1	1
Prednisone	4	0,8	4
Prednisolone	4	0,8	4
Méthylprednisolone	5	0,5	5
Triamcinolone	5	0	5
Paraméthasone	10	0	10
Dexaméthasone	25-30	0	50
Bétaméthasone	25-30	0	50
9 α -fluorohydrocortisone	10-15	125	0

*Activité freinage H.H.S. = inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien.

Que les corticostéroïdes soient naturels ou synthétiques, ils présentent tous les mêmes particularités structurales nécessaires à leur activité anti-inflammatoire, qui sont [5]:

- Un groupement cétone en C3 (mise à part pour le cortivazol)
- Une double liaison en C4-C5
- Une double liaison en C1-C2 (multiplie par 4 l'action anti-inflammatoire)
- Un groupement hydroxyle en C11 (l'absence de ce groupement chez la cortisone et la prednisone les rend inactives avant leur transformation hépatique en cortisol et prednisolone respectivement)
- Un groupement hydroxyle en C17
- Un groupement hydroxyle en C21 (ce groupement alcool est nécessaire à l'effet biologique de la molécule)

2. FORMES UTILISABLES EN INTRA-ARTICULAIRE

a. Alcools

La forme alcool, caractérisée par la présence d'un groupement hydroxyle en C21, est la seule structure du corticostéroïde biologiquement active. Cependant, les corticostéroïdes sous forme d'alcools sont peu solubles dans l'eau. Fréquemment, les corticostéroïdes utilisés en milieu intra-articulaire seront des esters [5].

b. Formes estérifiées

L'estérification des corticostéroïdes permet d'obtenir des molécules complètement insolubles ou au contraire très solubles. L'estérification d'une ou plusieurs fonctions alcool aboutit à des molécules insolubles dans l'eau (acétate, phényl-propionate, dipropionate), alors que l'estérification sur le carbone C21 permet à la molécule de conserver plusieurs groupements hydroxyles conférant au corticostéroïde sa forte solubilité. Bien évidemment ces esters devront obligatoirement subir une hydrolyse, une fois administrés, pour acquérir leur pouvoir anti-inflammatoire[5]. Les corticostéroïdes sous formes d'esters sont donc en réalité des pro-drogues qui sont actifs une fois hydrolysés en alcool libre ou en base [77,95].

3. ACTIVITE DES GLUCOCORTICOIDES

a. Nature de leur activité

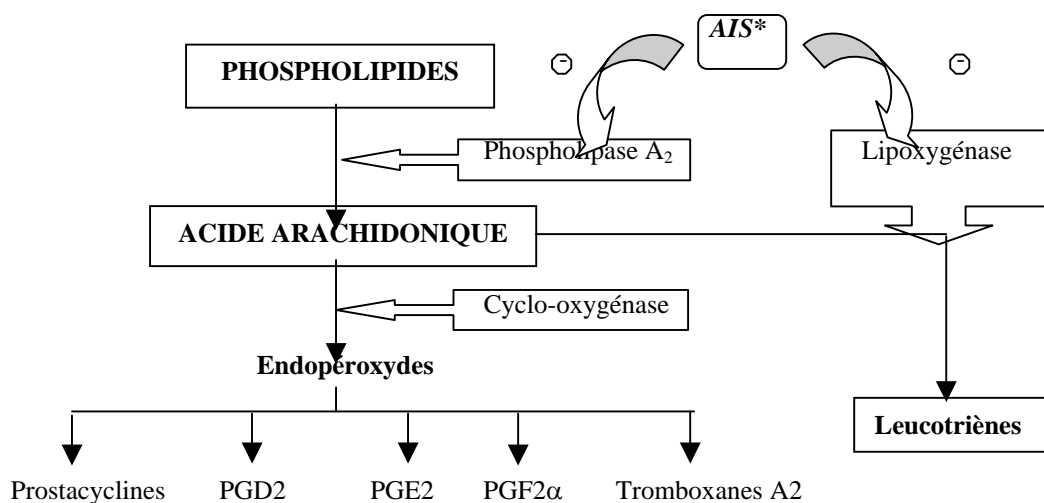
Le cortisol est une hormone stéroïde dont les organes cibles sont très nombreux (foie, rein, cellules lymphoïdes, poumons). Le cortisol agit en se liant à un récepteur, le complexe formé s'associe à des séquences spécifiques d'ADN en stimulant la transcription [60].

Les corticostéroïdes et donc le cortisol ont de multiples effets dont les principaux sont les suivants [45,60,69,124,132] :

- Le catabolisme protidique est favorisé par les corticostéroïdes, notamment dans le muscle et également dans la trame osseuse où le cortisol a une action décalcifiante. Le corticostéroïde intervient dans la dégradation de certains acides aminés en synthétisant des enzymes dans le foie.

- Les corticostéroïdes ont une action minéralo-corticoïde, ils agissent effectivement sur la résorption tubulaire rénale des ions K^+ et Na^+ , en favorisant une rétention du sodium et une excrétion de potassium.
- Le corticostéroïde stimule la glycogénéonéogenèse et inhibe la glycogénolyse, il favorise la synthèse du glycogène, du glucagon et celle du glucose à partir de composés non glucidiques.
- Les corticostéroïdes interviennent dans le métabolisme des lipides en provoquant le ralentissement de la synthèse des acides gras et augmentent la lipogénèse par le foie et donc la lipémie.
- Les corticostéroïdes sont responsables de la dépression des tissus lymphoïdes, des fibroblastes et des éosinophiles. Notamment, ils provoquent l'involution des cellules lymphoïdes du thymus en induisant la synthèse d'une protéine inhibitrice de la pénétration du glucose dans les cellules.
- Les corticostéroïdes inhibent la production d'anticorps et influent ainsi sur la réponse immunitaire
- Enfin, l'activité des corticostéroïdes qui nous intéresse ici est son action anti-inflammatoire. Le cortisol intervient en effet dans la synthèse de médiateurs de la réaction inflammatoire, les prostaglandines et les leucotriènes. Les prostaglandines et les leucotriènes sont synthétisés par la membrane de nombreuses cellules. Les phospholipides de membrane sont hydrolysés par une phospholipase A_2 calcium-calmoduline dépendante. Ils libèrent des acides gras à 20 carbones, notamment l'acide arachidonique. Cette biosynthèse est inhibée par le cortisol par stabilisation des phospholipides de membrane, ce qui lui confère son activité anti-inflammatoire, base de l'utilisation thérapeutique des corticostéroïdes.

Figure 6
MECANISME D'ACTION DES CORTICOSTEROÏDES
 D'après KRUCH J. [60]



*AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien

b. Durée d'action

Les corticostéroïdes sous forme d'alcool et sous forme estérifiée sont utilisés en injection intra-articulaire. Comme nous l'avons dit précédemment, les formes estérifiées peuvent être hydrosolubles, ce sont des solutions aqueuses mais ces esters peuvent être également insolubles dans l'eau, ce sont des suspensions aqueuses, amorphes ou microcristalline [5].

Classiquement, les suspensions aqueuses sont considérées comme ayant une action retard et prolongée et les solutions aqueuses comme ayant une action courte. La solubilité des corticostéroïdes est inversement proportionnelle à leur durée d'action. Ainsi l'hexacétonide de triamcinolone est un des corticostéroïdes le moins soluble et a une durée d'action longue [77]. Il a donc été fréquent qu'une association de deux esters soit utilisée pour permettre un effet rapide mais également prolongé [5].

Cependant, l'effet local du corticostéroïde dépend surtout de son taux d'hydrolyse au sein de l'articulation. Ainsi l'acétate de méthylprédnisolone a un temps d'absorption long lorsqu'il est administré par voie intra-musculaire et est hydrolysée en sa forme active dans le plasma. Par contre, injecté en milieu intra-articulaire l'acétate de méthylprédnisolone est hydrolysé rapidement en méthylprednisolone, forme active qui elle peut demeurer détectable dans l'articulation pendant plus d'un mois [14,77].

Tableau II

SUSPENSIONS AQUEUSES INJECTABLES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE

D'après MANIGAN G. [68]

SUSPENSION	DENOMINATION	SPECIALITE
AMORPHE	Prednisolone	HYDROCORTANCYL®
	Méthylprednisolone	DEPOMEDROL®
	Triamcinolone	CANITEDAROL Injectable®
	Dexaméthasone	DECADRON T Butyl®
	Cortivazol	ALTIM®
CRISTALLINE	Acétonide de triamcinolone	KENACORT retard® HEXATRIONE®
	Hexacétonide de triamcinolone	
	Paraméthasone	
	Betaméthasone	CELESTENE Chronodose®

B. L'ARTICULATION ET SES PRINCIPALES LESIONS

L'articulation est un complexe permettant le mouvement entre deux os et le transfert des contraintes de charge entre les os [5,67,77]. Il existe plusieurs types d'articulation :

- Les SYNARTHROSES ou articulations immobiles (os du crâne, jonction chondro-costale).
- Les AMPHIARTHROSES ou la mobilité est permise par une épaisseur de fibrocartilage séparant les éléments osseux (disque intervertébral, symphyse pubienne).
- Les DIARTHROSES ou articulations synoviales.

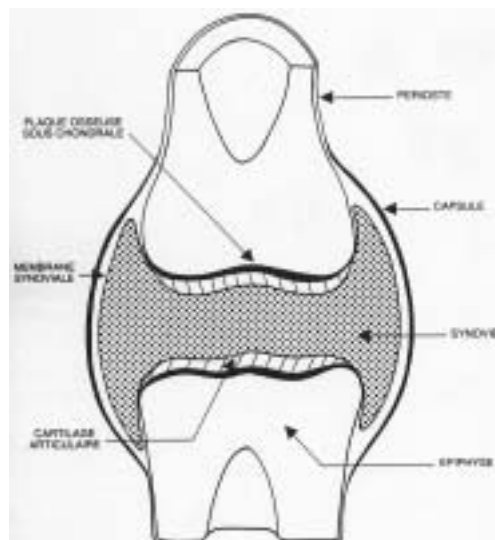
Ce sont ces dernières qui nous intéressent dans notre étude.

1. STRUCTURE ARTICULAIRE

L'articulation synoviale possède deux fonctions essentielles : le mouvement et le transfert de charge [5,77].

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

Figure 7
STRUCTURE SCHEMATIQUE D'UNE DIARTHROSE
D'après FAYOLLE P. [29]



a. Les extrémités osseuses

Les extrémités osseuses de l'os ou épiphyses sont formées d'os spongieux condensé au niveau de l'os sous-chondral qui les sépare du cartilage articulaire. Une zone de cartilage calcifié effectue la transition entre l'os sous-chondral et le cartilage articulaire hyalin [67]. L'os sous-chondral joue un rôle non négligeable dans le support de charge par l'articulation. Il a été montré que celui-ci est capable d'atténuer des charges [77].

b. Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire doit être capable de résister et de redistribuer les forces mises en jeu pendant le mouvement de l'articulation [9]. Cette fonction est permise par les propriétés du cartilage articulaire qui est un cartilage hyalin, tissu doué d'élasticité et de résistance à la pression. Le cartilage articulaire se compose, en effet, d'une substance fondamentale intercellulaire, de fibres et de chondrocytes qui élaborent les deux premiers éléments. La matrice cartilagineuse renferme un réseau de fibres de collagène et de fibres élastiques qui emprisonne des agrégats de protéoglycanes, macromolécules de poids moléculaire élevé [67,77]. Les fibres confèrent au cartilage sa résistance à l'étirement. Les protéoglycanes, protéines axiales associées à des sulfates de chondroïtine ou de kératane, sont amarrés à des chaînes d'acide hyaluronique. Le reste de la matrice cartilagineuse est composé d'électrolytes et d'eau [67,77]. Les agrégats de protéoglycanes sont hydrophiles, en effet les sucres de glycosaminoglycanes sulfatés fixent un grand nombre de molécules d'eau qui remplissent les interstices de la matrice cartilagineuse. L'expansion des protéoglycanes est limitée par le réseau de collagène et confère au cartilage articulaire une tension interne et une résistance à la compression. Cette structure fibrillaire à travers laquelle diffuse un gel de substance fondamentale assure l'amortissement et la répartition des pressions exercées sur le cartilage articulaire [67]. Ainsi un cartilage articulaire mature de bonne qualité contient 70% d'eau et sa matière sèche se répartie en 50% de collagène, 35% de protéoglycanes, 10% de glycoprotéines (notamment protéinases et leurs inhibiteurs, facteurs de croissance, lysozymes, fibronectine, chondronectine), 3% de minéraux et 1% de lipides. Il contient également en volume 1 à 12% de chondrocytes [77].

Figure 8

COMPOSITION DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE ARTICULAIRE

D'après CARON J.P. et al. [14]

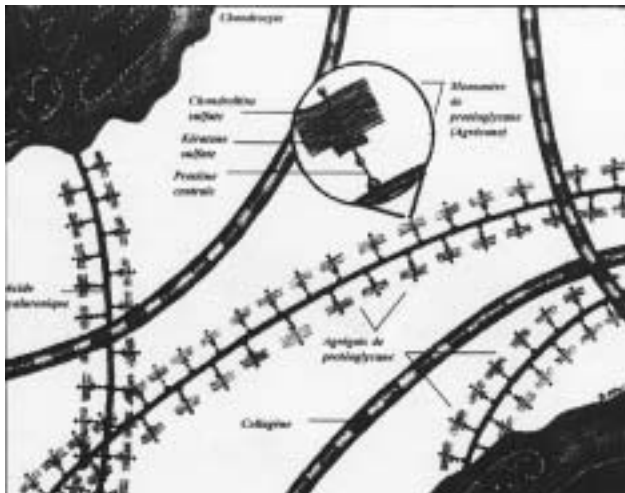


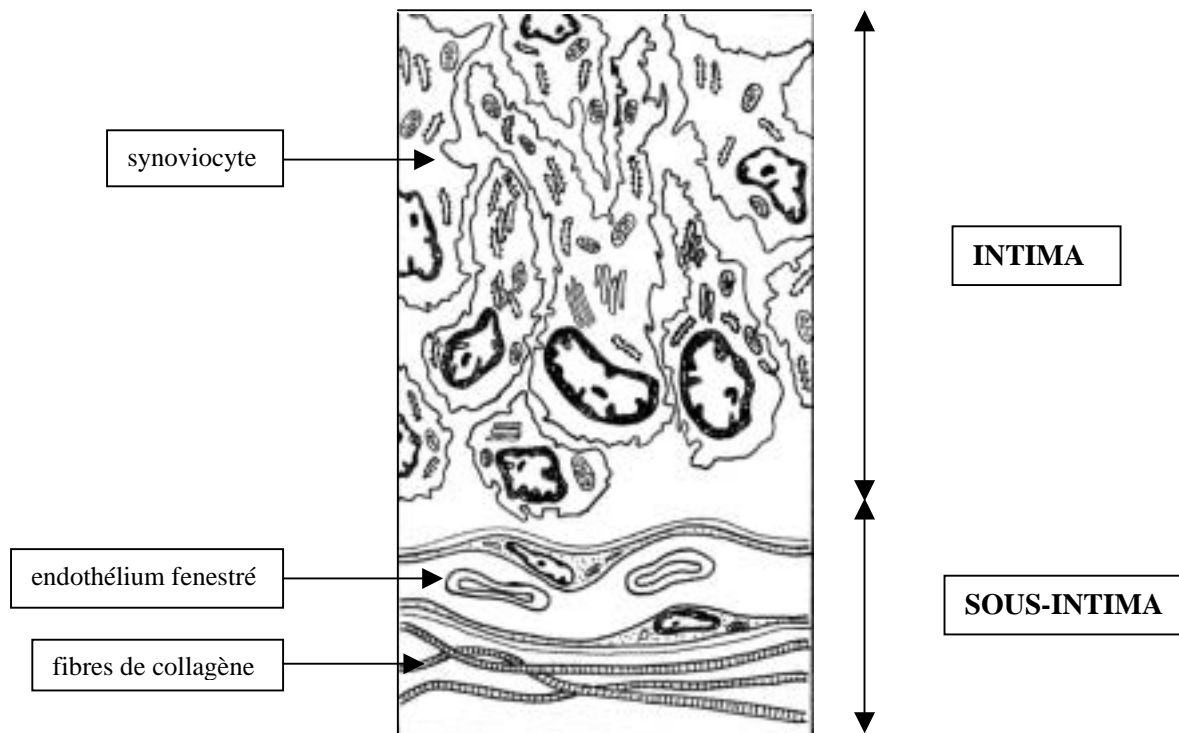
Schéma montrant les composantes principales de la matrice cartilagineuse. Un réseau complexe de fibres de collagène est entouré par des protéoglycanes de poids moléculaire élevé en forte concentration. Les monomères de protéoglycane sont constitués d'une protéine centrale à laquelle se rattachent de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

La synthèse et l'incorporation de nouvelles molécules dans la matrice cartilagineuse ainsi que sa dégradation concomitante est un phénomène homéostatique normal. Le turn-over des composants de la matrice permet à ce tissu conjonctif spécialisé de s'adapter aux contraintes mécaniques variables que supportent les articulations du cheval pendant sa croissance ou lors d'activités physiques changeantes [9].

c. La membrane synoviale

Ce tissu conjonctif lâche, différencié, tapisse la cavité articulaire excepté le cartilage articulaire et tient un rôle fondamental dans la physiologie articulaire. La membrane synoviale élabore le liquide synovial par sécrétion et filtration, elle se régénère rapidement (35 jours), ses capacités phagocytaires assurent le maintien de la qualité du liquide synovial et enfin elle assure la sensibilité de l'articulation [5,67,77].

Figure 9
STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA SYNOVIALE
D'après BAUP B.[5] et LORRAIN P. [67]



Ces différentes fonctions de la membrane synoviale sont permises par une structure en deux couches. La couche limitant la cavité articulaire ou couche intime est constituée de 1 à 3 assises de cellules endothéliformes, les synoviocytes qui sont de trois types A, B et C. La couche au contact de la capsule ou couche sous-intimale est un tissu conjonctif composé de fibroblaste, d'histiocytes, de mastocytes et de fibres de collagène. Cette couche est vascularisée par des capillaires fenêtrés, doublée d'un réseau lymphatique et est richement innervée [5,67].

d. Le liquide synovial

Le liquide synovial est donc le résultat de phénomènes de filtration sélective et de résorption par la membrane synoviale. On parle alors de dialysât modifié, proche du plasma mais moins riche en protéines [5,67].

Les synoviocytes et les fibroblastes B élaborent l'acide hyaluronique qui s'associe avec des protéines pour former un complexe de haut poids moléculaire, la mucine conférant une action lubrifiante au liquide synovial et est responsable d'une pression oncotique élevée. La mucine a une forte affinité pour les cations, notamment le calcium et se présente dans la synovie sous sa forme anionique, le hyaluronate [5,67]. Le liquide synovial est résorbé par les capillaires et le réseau lymphatique et est le lieu d'une phagocytose par les cellules macrophagiques de la couche sous-intimale de la membrane synoviale et par les synoviocytes A.

Tableau III
CARACTERISTIQUES DU LIQUIDE SYNOVIAL NORMAL
D'après LORRAIN P. [67] et McILWRAITH C.W. [77]

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

Le liquide synovial a donc deux fonctions principales : la nutrition du cartilage articulaire et la lubrification des structures articulaires [67].

Le liquide synovial prolonge le rôle du sang au niveau de l'articulation. Il véhicule l'oxygène et les substrats nécessaires au métabolisme du cartilage articulaire. Un transport spécifique existe pour le glucose [67].

Plusieurs mécanismes de lubrification sont mis en jeu. Sous la contrainte de fortes pressions (réception d'obstacle, par exemple), un phénomène de « suintement » de mucopolysaccharides à partir du cartilage assurerait la lubrification [67]. En d'autres circonstances, il apparaît que la viscosité de la synovie n'est pas responsable du pouvoir lubrificateur des cartilages articulaires du liquide synovial. C'est une fraction glycoprotéique présente dans le liquide synovial qui est responsable de la lubrification. Cette glycoprotéine est appelée « lubricine », elle est adsorbée à la surface du cartilage et permet le maintien

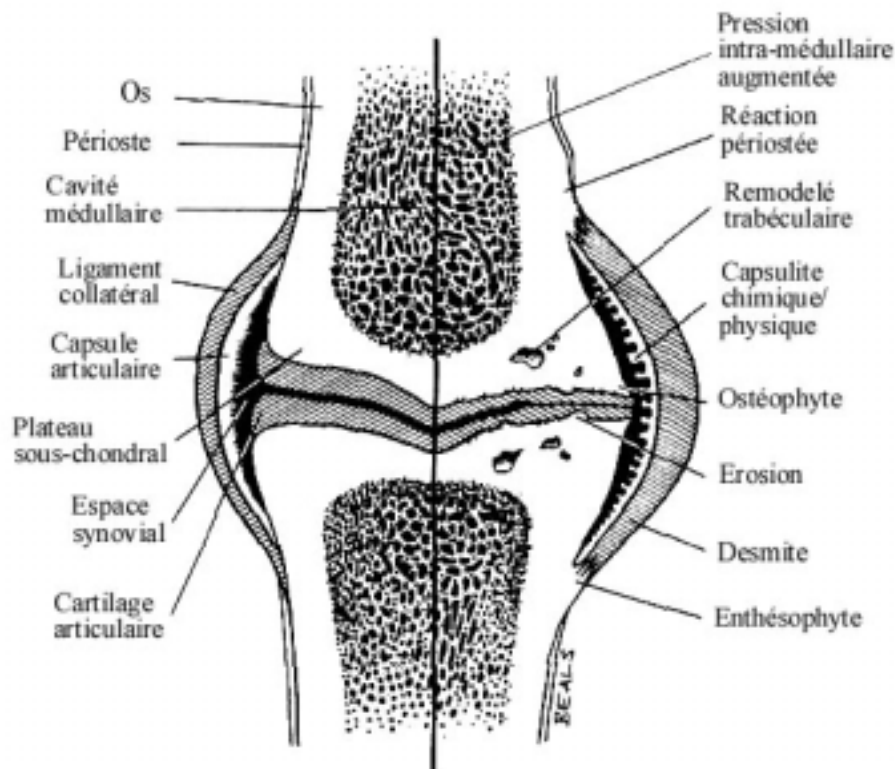
d'une couche aqueuse stable à l'interface [67,77]. Les capacités élasto-hydrodynamiques peuvent également expliquer cette capacité de lubrification. La nature visco-élastique du cartilage articulaire lui permet de se déformer sous de faibles charges, et la surface disponible qu'il offre est alors augmentée et les concavités de la surface cartilagineuse retiendraient alors de la synovie. Les petites molécules contenues dans le liquide ainsi séquestré sont adsorbées par le cartilage. L'acide hyaluronique alors prisonnier forme un film de séparation [67,77].

Le liquide synovial participe également la lubrification de la membrane synoviale. Dans ce cas c'est la viscosité de la synovie qui en est responsable. Ce mécanisme évite le pincement de plis synoviaux au cours du mouvement [67].

2. MECANISMES PATHOLOGIQUES DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE ARTICULAIRE

Lors d'arthrose, l'élément principal de la maladie est le catabolisme de la matrice cartilagineuse qui est supérieur à la capacité de synthèse et de renouvellement des chondrocytes [14]. Radiologiquement, cela se traduit par un pincement de l'interligne articulaire. Les maladies articulaires dégénératives sont caractérisées par une perte de cartilage articulaire, une cicatrisation médiocre du cartilage et des modifications de l'os sous-chondral [41].

Figure 10
COMPARAISON DE L'ANATOMIE ARTICULAIRE NORMALE ET DES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DUE A L'ARTHROSE
D'après McILWRAITH C.W. [77]



Plusieurs phénomènes conduisent à cet état pathologique et nous verrons plus tard si l'usage de corticostéroïdes est justement capable d'intervenir favorablement ou non sur ces phénomènes.

L'arthrose est un phénomène complexe, contrôlé par plusieurs médiateurs. Une cytokine, l'interleukine-1, est impliquée comme le médiateur principal du processus dégradatif caractéristique de l'arthrose. L'interleukine-1 est une glycoprotéine sécrétée par les macrophages [97]. L'interleukine-1, *in vitro* sur le chondrocyte normal, provoque l'activation d'agents de la dégradation du cartilage, notamment la prostaglandine E₂ (PGE₂) et les métalloprotéases [71,79,92,93]. Il a été montré par GIBSON K.T. et al. [41] que la PGE₂ est détectée en plus grande quantité dans le liquide synovial d'articulations carpiennes atteintes de maladie articulaire dégénérative que dans le liquide synovial d'articulations carpiennes normales.

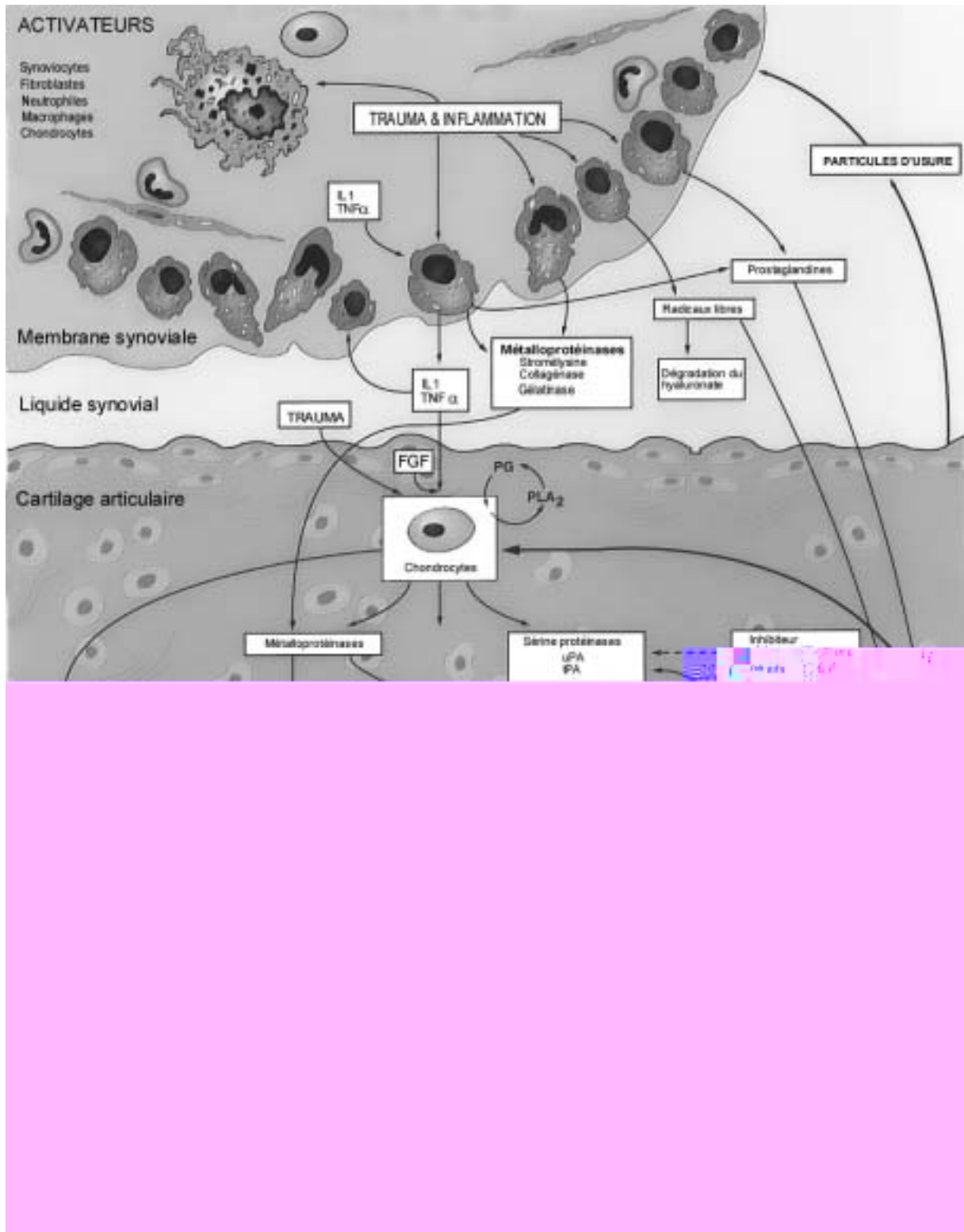
Pour une grande part, les chondrocytes sont responsables de la dégradation matricielle. Ils libèrent des enzymes protéolytiques : les métalloprotéases (MMP) de la matrice [77]. Les plus fréquentes sont le stromélysine (MMP3 et MMP-10) [14], le collagénase (MMP-1, MMP-8 et MMP-13) [14,15,51] et le gélatinase (MMP-2 et MMP-9) [14,20,23]. Elles sont en effet capables de digérer la plupart des composants de la matrice cartilagineuse [14]. Ces enzymes sont présentes en grande quantité dans le cartilage arthrosique et sont synthétisées par les chondrocytes et les synoviocytes en culture [14,71,117]. Leur production est stimulée par des médiateurs inflammatoires comme l'interleukine-1 [14,71,117]. Ces cytokines provoquent une synthèse préférentielle de collagène de type I plutôt que de type II. Les métalloprotéases sont inhibées par deux inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases (TIMP-1 et TIMP-2). On peut trouver ces TIMP dans de nombreux tissus en jonctifs et sont les inhibiteurs les plus importants présents dans le cartilage articulaire. D'ailleurs, il a été démontré lors d'arthrose chez l'homme une déficience de TIMP par rapport au niveau de MMP, phénomène qui pourrait expliquer la progression de la dégradation cartilagineuse [77].

Il existe d'autres médiateurs de cette dégradation. L'histamine, la sérotonine, les radicaux libres oxygénés peuvent y jouer un rôle [15]. FREAN S.P. et al. [31] ont montré que les chondrocytes stimulés par l'interleukine 1 β produisent de l'oxyde nitrique, un second messenger de la régulation de la synthèse des protéoglycanes, son rôle exact étant encore indéterminé. Récemment, BIRD J.L.E. et al. [8] ont démontré un effet anti-catabolique dans le cartilage articulaire de l'oxyde nitrique, effet que discutent Von RECHENBERG B. et al. [131].

L'objectif de la recherche actuelle sur les corticostéroïdes est donc de déterminer si ceux-ci peuvent intervenir favorablement ou non dans ce processus de dégradation de la matrice cartilagineuse. Il s'agit donc de savoir si les corticostéroïdes demeurent uniquement un traitement symptomatique de l'inflammation articulaire ou s'ils peuvent posséder des vertus chondro-protectrices.

Figure 11
FACTEURS IMPLIQUES DANS LA DEGRADATION ENZYMATIQUE DE LA MATRICE
CARTILAGINEUSE

D'après McILWRAITH C.W. [77]



IL1 = interleukine 1 ; TNF α = tumor necrosis factor α ; FGF = fibroblast growth factor ; PG = prostaglandine ; PLA $_2$ = phospholipase A $_2$; uPA = urokinase plasminogen activator ; tPA = tissue plasminogen activator ; PA = plasminogen activator ; PGE $_2$ = prostaglandine E $_2$; TIMP = inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase.

II. ANALYSES RETROSPECTIVE DES TRAVAUX EXPERIMENTAUX SUR L'EFFET DES CORTICOSTEROIDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE : ANALYSE CRITIQUE SUR 10 ANS

L'étude des effets des corticostéroïdes en milieu intra-articulaire peut être abordée de différentes manières en fonction des inconnues concernant leur action sur le milieu articulaire.

Une première interrogation est l'effet des corticostéroïdes administrés en milieu intra-articulaire lorsque le cartilage des articulations traitées est normal. Qu'elles sont en effet les conséquences de la présence de corticostéroïdes sur un cartilage ne présentant pas d'anomalies, lors de synovite modérée par exemple?

Une deuxième question est l'effet des corticostéroïdes sur le cartilage présentant des lésions. S'il est évident qu'ils soulagent la douleur articulaire et diminuent l'effusion du liquide synovial et de l'œdème des tissus mous articulaires, leur effet sur la cicatrisation des lésions du cartilage est moins bien connu.

Afin de déterminer ces effets des corticostéroïdes, des recherches expérimentales ont été mises en place. Les études sont alors de deux types, les recherches expérimentales *in vitro* et celles *in vivo*. Ce sont des modèles expérimentaux qui sont créés afin d'étudier les maladies articulaires dégénératives équinées. Ces études ont pour but d'apporter des informations sur les corticostéroïdes plus pointues afin de mieux guider le praticien dans le choix de sa thérapeutique.

Nous n'étudierons ici que les études se rapportant à l'espèce cible, le cheval.

A. ETUDES DES EFFETS DES CORTICOSTEROIDES IN VIVO SUR LE CARTILAGE SAIN

1. PROTOCOLE CHOISI

a. Type d'étude

La plupart des études sont effectuées en double aveugle avec [70,103,113,121] ou sans placebo [19,103,139]. Lorsqu'un placebo est utilisé, il s'agit généralement d'une solution de chlorure de sodium à 0,9% [104,119] ou de Ringer Lactate [121]. Il n'est pas toujours précisé si l'investigateur est celui qui effectue le traitement.

Le corticostéroïde est testé sur une articulation du cheval et le témoin est généralement l'articulation controlatérale du même cheval.

b. Modèle expérimental

• Chevaux utilisés

Les *racés* des chevaux utilisées ne sont pas systématiquement précisées dans toutes les expérimentations. Il s'agit souvent de chevaux de race trotteur ou pur-sang [19,103,139]. Les

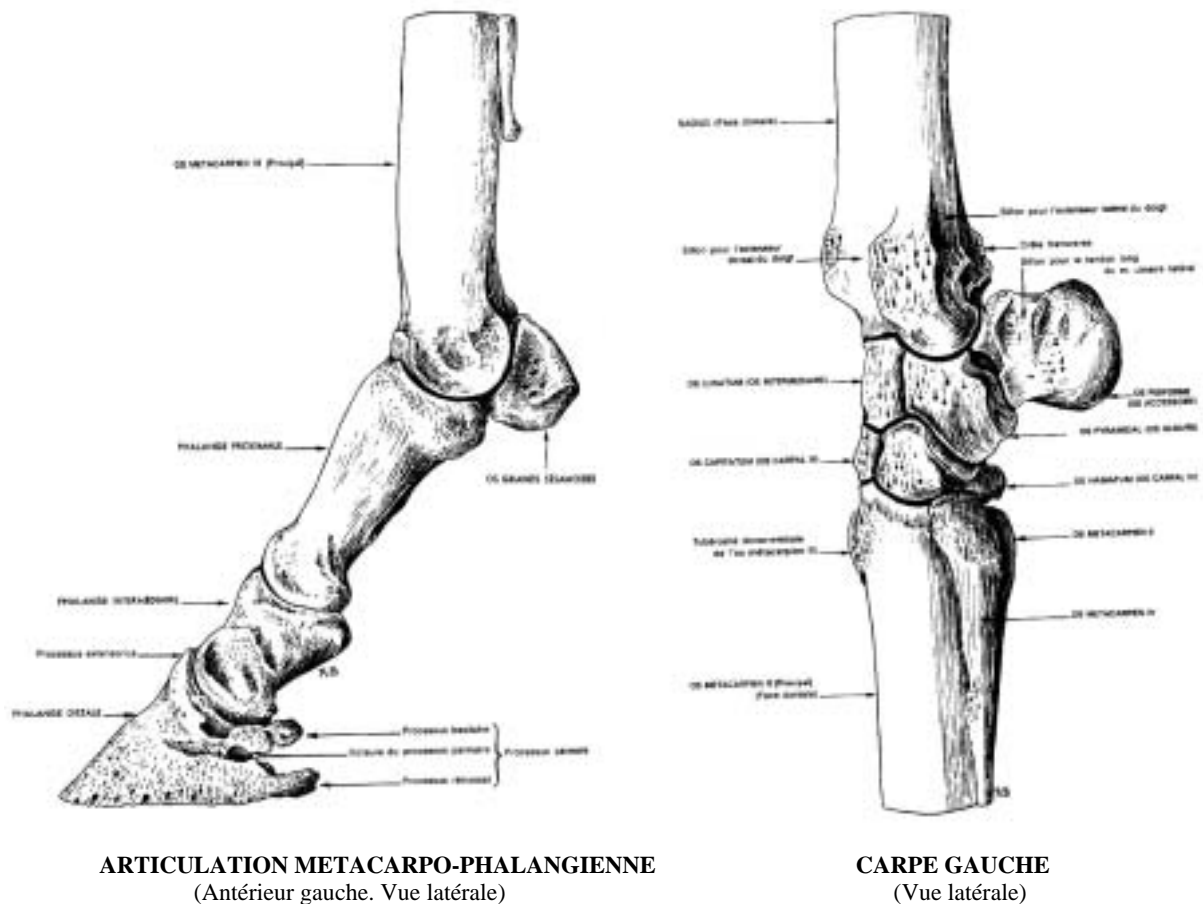
échantillons sont réalisés avec des individus d'âge varié de 2 ans pour les plus jeunes [113] à 23 ans pour les plus âgés [19]. Mise à part dans l'expérience proposée par CHUNEKAMRAI S .et al. [19] l'âge par individu n'est généralement pas fourni.

L'état articulaire des chevaux étudiés avant le début de l'étude est considéré normal. Cet état articulaire normal est déterminé, selon les travaux expérimentaux, par un examen clinique physique et locomoteur [19,103,113,121,139] et par un examen radiographique [103,113,121]. Seule, une étude précise que les chevaux sont exempts de traitements intra-articulaires antérieurs aux corticostéroïdes [19].

• Articulations choisies

Dans les expérimentations sur lesquelles nous nous appuyons ici, les articulations choisies par les investigateurs pour étudier l'effet des corticostéroïdes administrés par injections intra-articulaires sont soit l'articulation métacarpo-phalangienne [19,103], l'articulation métatarso-phalangienne [103], l'articulation antébrachio-carpienne [19,103] ou l'articulation médio-carpienne [19,103,113,121,139].

Figure 12
ARTICULATION CARPIENNES ET METACARPO-PHALANGIENNE
D'après BARONE [3]



c. Traitement choisi (cf. annexes 1, 2)

Le corticostéroïde le plus utilisé par les praticiens en administration intra-articulaire chez le cheval est l'acétate de méthylprédnisolone [5,14,75]. Cette molécule est celle qui est testée le plus souvent dans les expérimentations [19,103,113,121,139], les effets sur le cartilage normal de la bétaméthasone sont aussi étudiés par RONEUS B. et al. [103].

Les posologies de l'acétate de méthylprédnisolone choisies par les expérimentateurs vont selon les auteurs de 80 mg à 120 mg par articulation (en moyenne 100 mg/articulation) [19,103,113,121,139]. La posologie de la bétaméthasone est de 24 mg par articulation [103].

La plupart des expérimentations récentes étudient l'effet d'injections intra-articulaires répétées de corticostéroïdes ([19,103,113,121] pour l'acétate de méthylprédnisolone ; [103] pour la bétaméthasone), d'autres testent l'effet d'une administration unique d'acétate de méthylprédnisolone [19,139].

d. Activité des chevaux d'expérimentation

L'activité des chevaux pendant l'expérimentation n'est pas précisée par RONEUS B. et al. [103]. Dans les autres études, la plupart des auteurs n'imposent pas d'activité intense aux chevaux mais les laissent au box ou au paddock [19,113,121]. Les chevaux de YOVICH J.V. et al. ont un entraînement intensif à vitesse élevée mise à part les deux jours précédents les prélèvements de synovie [139].

e. Tests effectués

Des examens cliniques peuvent être réalisés à la fin de l'expérience [121] ou au cours de celle-ci [113] afin d'évaluer une boiterie éventuelle. Une étude [121] évalue l'articulation grâce à un examen radiographique. Pour d'autres études, seules des analyses biochimiques sont effectuées [103, 139] à partir d'arthrocentèses des articulations testées. Sont alors pris en compte le volume de liquide synovial, la concentration synoviale en acide hyaluronique, en protéoglycanes ou en glycosaminoglycanes sulfatés. Enfin sont aussi mesurées les teneurs du cartilage en eau, en hydroxyproline (mesure de la teneur en collagène), en acide uronique, en protéoglycanes, en fibronectine [19,113,121]. Dans les études [19,113,121], les chevaux sont euthanasiés et des examens post-mortem macroscopiques et microscopiques sont effectués de l'os sous-chondral, de la capsule, du cartilage [19,113] et de la membrane synoviale [121].

Tableau IV
EXPERIMENTATIONS SUR CARTILAGE NORMAL

ETUDES EXPERIMENTALES SUR CARTILAGE NORMAL					
PROTOCOLE EXPERIMENTAL	1989 Etude [20] (cf. Annexe 1)	1991 Etude [125] (cf. Annexe 1)	1993 Etude [107]-Partie 1 (cf. Annexe 2)	1993 Etude [107]-Partie 2 (cf. Annexe 2)	1996 Etude [145] (cf. Annexe 3)
TYPE D'ETUDE	4 (total : 10 CV) Articulation controlatérale du même cheval OUI	1 (total : 4 CV) Articulation controlatérale du même cheval OUI	2 (total : 4 CV) Articulation controlatérale du même cheval OUI	3 (total : 3 CV) NON	2 (total : 6 CV) Articulation controlatérale NON
CHEVAUX utilisés	Expéciant en suspension Variées avec prédominance Pur-sang 4 à 23 (Moy = 14, 4 ans) 80% juments - 20% hongres Normal (clinique) Pas d'antériorité traitement IA	Ringier Lactate NP 2 à 5 (Moy NP) NP Normal (clinique, RX)	Soluté physiologique Trotteur 6 à 8 (Moy NP) 50% juments-50% hongres Normal (clinique, RX)	NON NON NON NP	NON NON NON Normal (clinique, arthrocentèse)
ARTICULATION choisie	Antiébrachio-carpienne Médio-carpienne Métacarpo-phalangienne	Médio-carpienne	Antiébrachio-carpienne Métacarpo-phalangienne	Antiébrachio-carpienne Métacarpo-phalangienne	Médio-carpienne
MOLECULE testée	MPA 120 mg/articulation Dans le boulet Dans carpe : 1 injection/semaine pdt 8 semaines Repos : conditions NP 1,4,8 et 16 semaines selon groupe	MPA 100 mg/articulation NON	MP, bétaméthasone et SH MP : 80 mg/articulation Béta : 24 mg/articulation SH : 20,2 mg/articulation NON	Béta+SH (3 poids moléculaires *) Béta : 24 mg/articulation SH 0,1 x 10 ⁶ D 0,6 x 10 ⁶ D 2,7 x 10 ⁶ D NON	MPA 100 mg/articulation NON
ACTIVITE durant l'expérimentation	NP NON NON NON	Pendant 8 semaines NON NON NON	NP NP NP NP	NP NP NP NP	NON NON NON NON
TESTS en cours d'étude	1, 4, 8 et 16 semaines après dernière injection NON Histologie os et capsule	4 semaines après dernière injection OUI OUI NON	1 injection/semaine pdt 3 semaines NON NON NON	1 injection/semaine pdt 2 semaines NON NON NON	2 jours avant chaque prélèvement NON NON NON
EXAMENS Post-mortem	IA = intra-articulaire MP = méthylprednisolone	MPA = acétate de méthylprednisolone NP = non précisé	MPA = acétate de méthylprednisolone NP = non précisé	RX = radiographie SH = sodium de hyaluronate	NON NON NON

CV = cheval
Béta = bétaméthasone

2. RESULTATS

a. Etude de CHUNEKAMRAI S. et al. [19]

Cette étude recherche les effets sur le cartilage articulaire d'une injection de 120 mg d'acétate de méthylprednisolone dans des articulations carpiennes normales, une fois par semaine, pendant 8 semaines et d'une injection unique de 120 mg d'acétate de méthylprednisolone dans des articulations métacarpo-phalangiennes normales (Cf. annexe1).

Les auteurs constatent lors d'injections répétées d'acétate de méthylprednisolone une nécrose des chondrocytes et une hypocellularité du cartilage traité avec l'acétate de méthylprednisolone. La teneur en protéoglycanes et le taux de synthèse des protéoglycanes du cartilage traité à l'acétate de méthylprednisolone sont réduits en comparaison avec le cartilage témoin. Le taux de synthèse des protéoglycanes augmente discrètement 4 et 8 semaines après le traitement. La teneur du cartilage traité à l'acétate de méthylprednisolone n'est pas différente du cartilage témoin, par contre son taux de synthèse est diminué.

Lors d'une injection unique de 120 mg d'acétate de méthylprednisolone, la teneur en protéoglycanes du cartilage traité est diminuée de 50% par rapport à la teneur du cartilage témoin.

En conclusion, on note une perte de substance fondamentale dans les articulations traitées qui devient plus sévère avec le temps. Il y a une perte de protéoglycanes et une synthèse diminuée dans le cartilage articulaire. Il existe un mécanisme compensateur des chondrocytes qui font une tentative vigoureuse pour remplir leur substance fondamentale. Les effets néfastes sur le cartilage de l'injection d'acétate de méthylprednisolone à la dose de 120 mg ne sont pas améliorés 8 semaines après 8 injections hebdomadaires ou 16 semaines après une injection unique.

b. Etude de TROTTER G.W. et al. [121]

Cette étude recherche les effets sur le cartilage articulaire de l'injection de 100 mg d'acétate de méthylprednisolone dans des articulations médio-carpiennes normales, injection répétée 3 fois à 14 jours d'intervalle (Cf. annexe 1).

Les auteurs ne constatent pas de boiterie à l'examen clinique, ni de différences significatives à l'examen radiologique entre les articulations traitées et les témoins. L'examen macroscopique ne révèle pas de différence entre les articulations traitées et les témoins. Par contre, une diminution de la teneur en glycosaminoglycanes et de la teneur en protéoglycanes dans les cartilages traités avec l'acétate de méthylprednisolone est notée. L'injection répétée de 100 mg d'acétate de méthylprednisolone altère donc la qualité du cartilage articulaire.

c. Etude de RONEUS B. et al. [103]

Cette étude recherche les effets sur le cartilage articulaire de l'injection de 80 mg de méthylprednisolone et de 24 mg de bétaméthasone dans des articulations carpiennes et métacarpo-phalangiennes normales, injections répétées 3 fois à une semaine d'intervalle (Cf.

annexe 2). Ceci permet de comparer les effets sur le cartilage articulaire de deux corticostéroïdes différents.

Les auteurs constatent qu'avec les deux corticostéroïdes employés, on note une augmentation de la concentration en hyaluronate dans le liquide synovial des articulations traitées. De même, les concentrations en protéoglycanes augmentent dans le liquide synovial des articulations traitées à la méthylprednisolone comme à la bétaméthasone, avec cependant une augmentation plus marquée lors d'utilisation de bétaméthasone.

Que le corticostéroïde utilisé soit de la méthylprednisolone ou de bétaméthasone, les modifications des paramètres du liquide synovial des articulations traitées indiquent une dégradation du cartilage articulaire.

Dans une deuxième partie de l'étude, les auteurs recherchent l'influence de l'injection combinée de corticostéroïde, la bétaméthasone, et d'acide hyaluronique de poids moléculaires différents (Cf. annexe 2).

Ils constatent alors une diminution de la libération de protéoglycanes dans le liquide synovial proportionnelle à l'augmentation du poids moléculaire de l'acide hyaluronique utilisé. L'injection combinée de corticostéroïde et d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire a un effet protecteur sur le cartilage articulaire. L'acide hyaluronique modère la dégradation du cartilage articulaire que peut provoquer l'injection intra-articulaire du corticostéroïde.

d. Etude de YOVICH J.V. et al. [139]

Cette étude recherche les effets de l'injection intra-articulaire unique de 100 mg d'acétate de méthylprednisolone dans des articulations médio-carpiennes normales (Cf. annexe 3).

Les auteurs constatent, grâce aux arthrocentèses effectuées au cours de l'étude, une augmentation des concentrations en glycosaminoglycanes dans le liquide synovial des articulations traitées avec l'acétate de méthylprednisolone. Ces concentrations demeurent élevées pendant 20 jours après l'injection de corticostéroïde.

Bien que l'acétate de méthylprednisolone soit une aide au contrôle de l'inflammation articulaire, on ne peut négliger ses effets de dégradation sur le cartilage articulaire à la posologie utilisée ici.

Tableau V
RESULTATS DES EXPERIMENTATIONS SUR CARTILAGE NORMAL

ETUDES EXPERIMENTALES SUR CARTILAGE NORMAL						
RESULTATS		1989	1991	1993	1993	1996
		Etude [20] (cf. Annexe 1)	Etude [125] (cf. Annexe 1)	Etude [107]- Partie 1 (cf. Annexe 2)	Etude [107]-Partie 2 (cf. Annexe 2)	Etude [145] (cf. Annexe 3)
EN COURS D'ETUDE	<i>Clinique</i>		Pas de boiterie constatée			
	<i>Radiologique</i>		Pas de différence significative entre articulation traitée ou non			
	<i>Arthrocentèse</i>			Augmentation concentration en hyaluronate et en protéoglycans dans le liquide synovial des articulations traitées.	Diminution libération de protéoglycans dans synovie avec l'augmentation du poids moléculaire de l'AH.	Augmentation concentration en glycosaminoglycans dans synovie des articulations traitées. Concentration élevée pendant 20 jours.
POST-MORTEM		INJECTIONS REPETEES Nécrose chondrocytes et hypocellularité du cartilage traité. Diminution teneur en protéoglycans et de leur taux de synthèse dans cartilage traité. Diminution taux de synthèse du collagène dans cartilage traité.	Diminution teneur en glycosaminoglycans et en protéoglycans du cartilage traité. Augmentation teneur en hydroxyproline du cartilage traité.			
		INJECTION UNIQUE Diminution teneur en protéoglycans du cartilage traité.				
CONCLUSION		Les effets de dégradation de l'injection répétée ou unique de 120 mg de MPA ne sont pas améliorés 8 semaines après 8 injections hebdomadaires ou 16 semaines après une injection unique		L'administration de 80 mg de méthylprednisolone ou de 24 mg de bétaméthasone provoque une dégradation du cartilage articulaire.	L'injection combinée de corticostéroïde et de hyaluronique de haut poids moléculaire a un effet protecteur sur le caag articulaire.	L'injection unique de 100 mg de MPA provoque une dégradation du cartilage articulaire.

MPA = acétate de méthylprednisolone
AH = acide hyaluronique

3. *DISCUSSION*

a. Type d'étude

Le témoin utilisé dans la plupart de ces études expérimentales est l'articulation controlatérale de celle traitée au corticostéroïde pour un cheval donné. Ceci permet de minimiser le nombre de chevaux utilisés et par conséquent de diminuer également le coût de l'expérimentation.

Lorsqu'un placebo est utilisé, il s'agit d'une solution polyionique réputée inactive, du chlorure de sodium à 0,9% par exemple [103,113]. La quantité injectée est de volume identique à la solution de corticostéroïde testée. Cependant on peut noter que GAUSTAD G. et al. [39] ont montré que l'administration intra-articulaire de chlorure de sodium à 0,9% a un effet bénéfique significatif par rapport au repos seul sur l'examen clinique d'un cheval présentant une arthrite traumatique. Dans une autre étude [123], il est constaté que l'injection intra-articulaire de chlorure de sodium induit une libération de protéoglycanes de poids moléculaires élevés dans le liquide synovial. Ceci tend à démontrer qu'une injection unique intra-articulaire de médicaments quel qu'il soit, peut être néfaste à court-terme pour l'intégrité de la matrice.

Le placebo est injecté dans l'articulation controlatérale à celle traitée au corticostéroïde. Ce choix permet une comparaison sur deux articulations possédant un cartilage articulaire qu'on peut espérer de qualité similaire puisque appartenant au même cheval. Cependant, on peut aussi s'interroger sur la perturbation que peut entraîner le choix de ce protocole dans l'évaluation clinique de la boiterie éventuelle provoquée par les injections de corticostéroïde ou du placebo. En effet, dans l'hypothèse où l'administration du placebo provoquerait une boiterie et que simultanément l'injection de corticostéroïde dans l'articulation contro-latérale induirait également une boiterie, l'examen clinique locomoteur serait alors plus complexe et l'évaluation de la boiterie pourrait être faussée.

b. Modèle expérimental

• Chevaux utilisés

Le but est de créer un modèle expérimental qui réagit de la même façon face à des conditions analogues. La question qu'il est légitime de se poser est la suivante : le cartilage articulaire des chevaux utilisés dans une étude se comporte-t-il de façon semblable d'un cheval à l'autre lorsqu'il est soumis à un environnement et des conditions expérimentales identiques ?

Autrement dit, les chevaux choisis ont-ils des variations individuelles suffisamment négligeables pour constituer un groupe d'étude homogène possédant des cartilages en quantité et en qualité comparables ?

C'est dans cette optique que nous nous sommes interrogés sur l'influence que pourraient avoir le poids, la taille, la race, l'âge et le sexe des chevaux sur les propriétés du cartilage articulaire.

On peut supposer qu'il serait intéressant de travailler avec des échantillons de chevaux de tailles et de poids proches afin d'obtenir une relation, entre la dose de corticostéroïde injectée et la taille de l'espace articulaire traité ou entre la dose de corticostéroïde et le poids corporel, qui soit équivalente d'un cheval à un autre. Le choix de chevaux d'expérimentation de même race [103,139] peut, peut-être, permettre l'obtention d'individus de taille et volume semblables, bien que des variations individuelles au sein d'une même race soient possibles. CHUNEKAMRAI S. et al. [19] ont opté dans leur étude pour des chevaux de races variées, du cheval arabe à l'hanovrien, des chevaux donc de taille et poids sensiblement différents. Ces chevaux reçoivent une dose de corticostéroïde identique, ce qui semble démontrer que CHUNEKAMRAI S. et al. [19] considèrent négligeable, à défaut de le préciser dans leur étude, la variation de conformation entre les différents chevaux de l'expérimentation.

ALVARADO A.F. et al. (1990) [1] ont constaté que les critères de taille et de conformation n'ont pas d'incidence dans l'apparition de maladies articulaires comme l'ostéochondrose disséquante, les kystes sous-chondraux, les épiphysites et les maladies articulaires juvéniles. Plus récemment, dans une étude sur la prévalence des maladies ostéo-articulaires juvéniles, il a été montré que la race n'a pas d'influence significative, étude menée en comparant deux races, le selle-français et l'anglo-arabe [26]. On peut donc estimer que ces variations individuelles n'ont pas influencé les résultats des expériences mesurant les effets des corticostéroïdes sur le cartilage sain. Par contre, il a été démontré [28] que des trotteurs utilisés en course ont des sites de prédilection d'apparition de lésions articulaires qui sont sensiblement différents des sites retrouvés chez les pur-sangs ou chez les chevaux d'obstacle. McILWRAITH C.W. [76] constate que les lésions du tarse sont fréquentes chez le trotteur ; les lésions de l'articulation fémoro-patellaire, des articulations métacarpo- et métatarso-phalangiennes sont fréquentes chez le pur-sang ; les lésions de l'épaule sont fréquentes chez le quarter-horse et le pur-sang. Cette différence de localisation des lésions ne serait pas due à la race en elle-même, mais à l'utilisation à laquelle cette race est destinée [28]. Il semble donc intéressant de connaître et de prendre en compte l'activité passée des chevaux utilisés dans les travaux expérimentaux, surtout pour les chevaux les plus âgés. Cette donnée n'est pas fournie pas les chercheurs.

On peut également s'interroger sur l'influence de l'âge des chevaux choisis pour ces expérimentations. En effet, la qualité du cartilage évolue-t-elle avec l'avancée en âge et cette évolution peut-elle modifier les résultats des études expérimentales ?

OIKAWA M. et al. (1989) [85] étudient les variations d'épaisseur du cartilage articulaire de l'os métacarpien III en fonction de l'âge sur des chevaux de 1 jour à 22 ans. Ils constatent que le cartilage articulaire s'amincit de façon marquée de la naissance jusqu'à l'âge de 1 an, puis de façon plus modérée jusqu'à l'âge de 2 ans. Au-delà de 2 ans l'épaisseur du cartilage se stabilise. Dans les études expérimentales sur lesquelles nous nous appuyons ici, les auteurs utilisent des chevaux ayant un âge minimum de deux ans, ils éliminent ainsi les erreurs d'évaluation possible des mesures d'épaisseur du cartilage articulaire. En 1990, VACHON A.M. et al. [126] montrent que la composition du cartilage articulaire ne varie pas en fonction de l'âge. Leur échantillon comprenait 24 chevaux de 2 à 5 ans. Ils étudient les teneurs du cartilage articulaire en chondroïtine sulfate, en kératane sulfate et en glycosaminoglycanes totaux. En 1995, GEOR R. et al. [40] montrent que la concentration en ostéocalcine sérique diminue avec l'âge chez le cheval. L'ostéocalcine est sécrétée par les ostéoblastes et est un marqueur de l'anabolisme osseux. En 1998, PLATT D. et al. [93] montrent que la teneur totale en glycosaminoglycanes du cartilage articulaire demeure

relativement constante avec l'âge. Par contre, la concentration en acide hyaluronique augmente avec l'âge et les agrégats de protéoglycanes deviennent plus hétérogènes en taille avec l'âge augmentant. Dans le cartilage humain, les agrégats de protéoglycanes de kératane sulfate et de chondroïtine 6-sulfate sont présents en plus grande proportion chez les sujets âgés [77]. La concentration en protéoglycanes, notamment les petits protéoglycanes comme la décorine, diminue avec l'avancée en âge chez l'homme [109], mais on ne connaît pas l'impact réel de ce phénomène sur la qualité du cartilage articulaire et sur sa résistance à la charge. La décorine est connue pour s'associer avec le réseau de collagène et participe ainsi à la régulation de la fibrillogénèse. SZTROLOVICS R.W. et al. (1999) [119] ont récemment montré que la décorine prévient la dégradation du collagène cartilagineux. On peut donc supposer qu'une diminution de ce protéoglycane influencerait la qualité du réseau de collagène et la résistance à la charge du cartilage articulaire. BRAMA P.A.J. et al. (1999) [10] montrent de leur côté que dans le cartilage de l'extrémité proximale de la première phalange, les teneurs en eau, en collagène et en hydroxylysine ne sont pas corrélées avec l'âge. En revanche, ces teneurs varient en fonction du site de prélèvement dans la surface articulaire et indiquent une capacité de certaines zones du cartilage articulaire à s'adapter aux modifications de charge.

Dans la plupart des études, le sexe des chevaux étudiés n'est pas fourni. Dans une étude de RUOHOMIEMI M. et al. (1997) [107], il est démontré qu'il existe une différence d'ossification des cartilages collatéraux de la phalange distale entre les mâles et les femelles âgés de deux ans. Chez les juments les cartilages latéraux sont plus ossifiés que les cartilages médiaux ; alors que chez les mâles, l'ossification des cartilages est plus symétrique. Il a été également démontré en 1990 que certaines maladies ostéo-articulaires, comme l'ostéochondrose disséquante ou les maladies articulaires dégénératives juvéniles chez les trotteurs sont plus fréquentes chez les mâles que chez les femelles, alors qu'inversement la présence de kystes sous-chondraux est plus fréquente chez les femelles que chez les mâles [1]. En 1993, SANDGREN B. et al. [110] montrent également chez les trotteurs qu'il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe dans l'incidence d'apparition de l'ostéochondrose dans l'articulation tibio-tarsienne ou de fragments ostéochondraux dans l'articulation métacarpo-phalangienne. Par contre, toutes lésions d'ostéochondrose cumulées, celles-ci sont plus fréquentes chez les mâles que chez les femelles. Dans une étude plus récente de DENOIX JM. et al. [26], il a été montré qu'il n'y a pas d'influence significative du sexe dans la prévalence des maladies ostéo-articulaires juvéniles sur les boulets du membre pelvien. Cependant, les femelles présentent significativement plus d'anomalies morphologiques des tissus mous du pied antérieur que les mâles.

On peut donc se demander si la qualité du cartilage est similaire chez un individu selon son sexe, et si la nature du sexe peut modifier la réaction de ce cartilage articulaire en présence d'un corticostéroïde. Cependant l'absence de précision du sexe des chevaux utilisés dans les différentes études expérimentales évaluant l'effet des corticostéroïdes sur le cartilage normal, laisse supposer que pour certains auteurs [113,121,139] le sexe du cheval n'influence pas les résultats de ces expérimentations. Pour GEOR R. et al. [40], la concentration d'ostéocalcine sérique ne varie pas en fonction du sexe du cheval. Il n'y a donc pas de variation d'intensité de l'anabolisme osseux selon le sexe de l'individu.

L'état articulaire des chevaux utilisés dans les études expérimentales est considéré comme étant normal. La possibilité de traitements antérieurs avec des corticoïdes n'est pas évoquée sauf dans l'étude de CHUNEKAMRAI et al. [19]. Il est donc supposé par les auteurs des autres études que des examens cliniques et radiologiques satisfaisants suffisent à éliminer

l'éventualité de séquelles dues à des traitements antérieurs pouvant fausser les résultats de l'étude envisagée. Cependant, OHSHIMA K. et al. (1990) [84] en autopsiant 20 chevaux euthanasiés pour des maladies autres que l'ostéoarthrose, constatent qu'il existe des lésions articulaires sur des chevaux qui vivants ne présentaient pas de symptômes cliniques. De plus JONES W.E. [55], nous confirme que l'examen radiographique ne révèle une maladie articulaire dégénérative que lorsque son stade est avancé et que le cartilage articulaire est sévèrement endommagé. De la même façon, McILWRAITH C.W. [76] constate qu'en recherchant des lésions d'ostéochondrose sur un échantillon de chevaux, il détecte de nombreux cas par arthroscopie, cas qui étaient décelable à l'examen radiographique. L'examen clinique locomoteur seul apparaît donc insuffisant pour apprécier de façon complète l'état articulaire du cheval, bien que CHUNEKAMRAI S. et al. [19], par exemple, ne s'appuient que sur un examen clinique pour sélectionner les chevaux participant à leur étude. L'examen radiographique est un complément utile pour préciser l'état articulaire du cheval mais il peut sous-estimer les pathologies débutantes [100]. La seule confirmation d'un état articulaire normal ne peut être donnée que par une arthroscopie exploratrice [100] mais son utilisation alourdit le protocole expérimental. Une analyse du liquide synovial peut être utile dans l'appréciation de l'état d'un cartilage articulaire en dénonçant un désordre inflammatoire anormal mais elle ne peut donner d'indication sur le stade de la maladie [100]. Un test ELISA mesurant la présence d'une glycoprotéine, la fibronectine, un produit fabriqué en grande quantité par le cartilage lésé, est un autre moyen de s'assurer de l'intégrité des articulations servant dans les études expérimentales [55].

• Articulations étudiées

Les articulations carpiennes et métacarpo-phalangienne sont utilisées dans les expérimentations. L'articulation du carpe présente l'avantage d'offrir une grande surface de cartilage articulaire et de membrane synoviale. De plus la présence de deux articulations, l'articulation médio-carpienne et l'articulation antébrachio-carpienne permet plusieurs tests sur un même cheval [103], ces articulations sont planes et ont donc une mobilité réduite. A l'inverse, l'articulation métacarpo-phalangienne présente une relative petite surface par rapport à la taille du corps mais a l'avantage d'être une articulation à forte possibilité de mouvement et cette articulation transmet au sol le poids du corps [77]. Le choix d'une expérience sur une articulation carpienne sera favorisé lorsque l'investigateur a besoin d'observer l'aspect macroscopique du cartilage et/ou de faire des prélèvements d'échantillons cartilagineux. Par contre, lorsque la priorité de l'investigateur sera une évaluation de l'effet clinique des corticostéroïdes en injection intra-articulaire, une étude utilisant l'articulation métacarpo-phalangienne sera plus appropriée. De plus, il faut noter que le carpe est fréquemment le siège de lésions articulaires chez les chevaux de courses, et plus exactement dans la fosse radiale de l'os carpal III où il est courant de constater une sclérose de l'os induite à l'exercice par des impacts répétés de charge [77]. Le boulet est aussi un des sites préférentiels de lésions traumatiques et dégénératives des antérieurs chez le cheval de course. C'est en effet une articulation très sollicitée lors d'effort à grande vitesse [77]. Ces éléments biomécaniques sont des raisons supplémentaires pour choisir les articulations carpiennes et métacarpo-phalangiennes comme modèles expérimentaux dans ces études.

c. Traitement choisi

• **Molécules utilisées**

Les corticostéroïdes étudiés dans les études expérimentales sont le plus souvent : l'acétate de méthylprednisolone [19,103,113,121,139] et la bétaméthasone [103]. Ces molécules ont des effets secondaires sur l'axe hypothalamo-hypophysaire discrets [5] et sont considérées comme des corticostéroïdes à action retard, ce qui assure un effet suffisamment prolongé dans l'articulation traitée [52,105,115]. Ces avantages font de ces corticostéroïdes des molécules fréquemment utilisées par les vétérinaires équins praticiens [5,139] et sont donc celles qui vont être le plus souvent étudiées.

• **Posologies**

On peut regretter que les expérimentateurs proposent généralement la même posologie à tester, sans justifier réellement son choix et sans proposer d'évaluer les effets d'autres posologies inférieures ou supérieures dans des conditions expérimentales identiques. D'autant plus que les posologies choisies sont élevées [75]. Ceci bien sûr permet une mise en évidence facilitée des effets secondaires des corticostéroïdes.

• **Injection unique ou répétée.**

La plupart des études ont choisi un protocole d'injections répétées de corticostéroïdes avec un intervalle d'une semaine [19,103,113] ou de deux semaines [121] et les injections sont renouvelées 2, 3, 4 ou 8 fois selon les études. Ces fréquences et ces intervalles d'injections sont plus élevées que ceux couramment utilisées par les praticiens équins. Cette différence de fréquence d'injections est justifiée par la nécessité d'assurer la mise en évidence des effets des corticostéroïdes sur le cartilage normal.

• **Contrôle de la bonne destination du produit injecté ?**

Dans les études évaluant l'effet des corticostéroïdes lors d'injection dans une articulation normale, il n'y a pas de moyen de contrôle de la destination du produit injecté proposé par les expérimentateurs. Ils admettent donc que l'intégralité de la dose de corticostéroïde a été injectée dans l'articulation cible.

L'utilisation d'un produit de contraste intra-articulaire pourrait-il être envisagé en évitant d'éventuels effets secondaires sur les résultats cliniques et post-mortem et sans alourdir le protocole expérimental ?

La plupart des produits de contraste positif utilisés lors d'arthrographie sont responsables de façon transitoire de douleur, de boiterie et d'une réaction synoviale [81]. Après l'injection intra-articulaire dans le tarse avec l'iohexol, un produit de contraste non ionique soluble dans l'eau, et avec le diatrizoate de méglumine, un produit de contraste ionique, WRIGHT J.D. et WOOD A.K.W. [137] ne constatent pas de boiterie. Seule une légère distension liquidienne de l'articulation tibio-tarsienne est notée persistant au plus 96

heures. L'analyse du liquide synovial après une arthrographie montre une augmentation des globules blancs et de la concentration en protéine totale. Cependant, lorsque que l'on utilise un produit sécurisé non ionique comme l'est l'iohexol, ces effets secondaires sont similaires à ceux provoqués par une simple arthrocentèse [61].

Il peut paraître alors difficile de surcharger le protocole expérimental en y ajoutant l'injection d'un produit de contraste, celui-ci pouvant modifier même temporairement la clinique des chevaux étudiés. De plus, on ne connaît pas l'influence qu'auraient ces produits de contraste sur la bonne réalisation des analyses anatomo-pathologiques. Il paraît alors plus simple de se fier à l'expérience du manipulateur. On peut effectivement supposer que la personne responsable du geste expérimental est suffisamment compétente pour que le risque d'injection extra-articulaire soit considéré comme négligeable.

d. Activité des chevaux d'expérimentation

• Relation poids du cheval et exercice

Des études *in vitro* ont permis de montrer qu'une période prolongée de charge ou une charge plus élevée que la normale provoquent une inhibition marquée de la synthèse des protéoglycanes et des protéines et particulièrement dans le cartilage provenant de sites anatomiques non soumis à des charges élevées *in vivo* [77].

• Effet de l'intensité de l'activité

Quel est l'effet sur le cartilage articulaire de l'exercice du cheval ?

Les modifications du métabolisme osseux provoquées par l'augmentation de l'exercice *in vivo* ne semblent pas être le résultat d'un afflux sanguin supérieur lors de mouvement mais plutôt d'une adaptation au stress mécanique des cellules squelettiques [77].

L'activité physique du cheval influe sur le taux de synthèse des protéoglycanes. En effet BIRD J.L.E. et al. [9] démontrent sur un échantillon de pur-sang que celui-ci augmente lors d'exercice physique intensif dans la matrice cartilagineuse des articulations métacarpo-phalangiennes et métatarso-phalangiennes. Il y a donc une adaptation de l'anabolisme du cartilage articulaire aux contraintes de charge lors d'effort physique exceptionnel. Cependant, BIRD J.L.E. ne constate aucune modification dans la structure même des protéoglycanes qu'ils soient synthétisés antérieurement ou nouvellement formés.

Ces résultats concernent les articulations métacarpo-phalangiennes et métatarso-phalangiennes. Naturellement, les boulets antérieurs ont à supporter une charge corporelle plus élevée que les boulets postérieurs. Cliniquement l'incidence des maladies ostéoarticulaires est plus élevée sur les antérieurs. Cependant on ne peut pas affirmer que ce constat clinique soit corrélé au fait que les cellules cartilagineuses des boulets postérieurs sont plus sensibles aux modifications de charge corporelle que celles des boulets antérieurs [9]. De plus, dans le cartilage de l'articulation tibio-tarsienne et du condyle fémoral de l'articulation fémoro-tibiale, il n'y a pas de modification de la synthèse des protéoglycanes avec l'exercice. Ce qui laisse supposer que le cartilage des boulets a une capacité à s'adapter à l'exercice intensif [9]. PALMER J.L. et al. (1995) [87] ont obtenu des résultats identiques dans l'os

carpal III. Sur un échantillon de trotteurs, ils ont montré une augmentation de la synthèse des protéoglycanes avec l'exercice mais ces protéoglycanes nouvellement synthétisés sont des petits monomères.

Cette variation de la synthèse des protéoglycanes avec l'exercice peut-elle fausser les résultats des études évaluant les effets des corticostéroïdes sur le cartilage ?

L'augmentation de la synthèse des protéoglycanes due à l'exercice peut-elle masquer une diminution de cette synthèse due aux corticostéroïdes ?

Pour éviter cette confusion, il semblerait intéressant de créer deux groupes d'étude, un groupe de chevaux au repos et l'autre à l'exercice. Ce qui n'est pas le cas dans l'étude de YOVICH J.V et al. (1996) [139].

• **Durée de l'exercice**

Dans l'étude de BIRD J.L.E. et al. (2000) [9], les effets de l'exercice sur le métabolisme des protéoglycanes dans le boulet sont observés et la durée de l'exercice choisie est courte (19 semaines). Mais ils signalent que dans une de leurs autres études où ils imposent un exercice prolongé (18 mois) aux chevaux étudiés, le résultat est identique : la synthèse des protéoglycanes a une tendance à augmenter avec l'exercice.

e. Tests effectués

• **Examen clinique**

Dans les différentes études auxquelles nous faisons référence [19,103,113,121,139], seules deux études font un examen clinique [113,121]. TROTTER G.W. et al. [121] font un examen clinique à la fin de l'étude où la présence d'éventuel œdème articulaire est notée et un examen locomoteur dynamique où le cheval trotte sur un sol dur afin d'évaluer la présence d'une boiterie ou non. SHOEMAKER R.S. et al. [113], réalisent un examen clinique hebdomadaire similaire à celui de TROTTER G.W. mais y ajoutent des tests de flexion. Dans les autres études, un examen clinique est effectué uniquement avant le début de l'étude.

L'absence d'examen clinique dans la plupart des autres études est certainement justifiée par le fait que les corticostéroïdes sont administrés dans des articulations saines et que, par conséquent, les investigateurs supposent que l'apparition clinique d'une anomalie locomotrice due aux corticoïdes est peu probable.

• **Examen radiographique**

De la même façon que pour les examens cliniques, seules les deux mêmes études [113,121] effectuent des examens radiographiques. TROTTER G.W. et al. [121] réalisent un examen radiographique à la fin de l'étude et comparent les clichés obtenus avec ceux effectués au début de celle-ci. Pour SHOEMAKER R.S. et al. [113], deux examens radiographiques sont effectués en cours d'étude.

On peut s'interroger sur l'absence dans les études [19,103,139] d'examen clinique et d'examen radiographiques. Les corticostéroïdes sont administrés dans une articulation au cartilage considéré comme étant normal. Les auteurs considèrent-ils alors que les modifications cliniques et radiologiques sont peu probables et que seule une analyse du cartilage articulaire post-mortem permet de mettre en évidence d'éventuelles modifications induites par les corticostéroïdes ?

En effet, dans l'étude de SHOEMAKER R.S. et al. [113], l'intégralité des chevaux d'expérimentation ne présente pas de boiterie suite aux injections de corticostéroïdes et de placebo. Le seul cheval présentant une boiterie est retiré de l'étude car sa boiterie résulte probablement d'une contamination pendant l'injection du corticostéroïde. Dans l'étude de TROTTER G.W. et al. [121], un seul cheval présente une boiterie peu sévère qu'il n'a pas été possible de rattacher à l'articulation traitée.

4. PROPOSITION D'ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ DES PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

Afin d'évaluer la fiabilité des résultats obtenus dans les différents protocoles expérimentaux et de classer ces études comme « insuffisantes », « intéressantes à confirmer » ou « valides » (fiables et bien conduites), nous nous proposons de définir un système de notation qui se fonde sur la discussion précédemment effectuée sur les différents éléments du

Tableau VI
EXEMPLE DE GRILLE DE NOTATION

		NOTE par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRES
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>		1		Critère a influence modérée sur le résultat, plus une question de taille de l'articulation que de race elle-même (cf. page 27)
	<i>Age</i>		2		Influence marquée de l'âge sur la qualité du cartilage (cf. page 28)
	<i>Sexe</i>		1		Critère a influence modérée sur la qualité du cartilage (cf. page 29)
	<i>Etat articulaire</i>		2		Importance de l'historique sportif, de l'historique médical du cheval et des moyens employés pour vérifier la bonne intégrité du cartilage articulaire (cf. page 29)
Articulation choisie			1		Nécessité de choisir une articulation fréquemment traitée par voie intra-articulaire en pratique vétérinaire (cf. page 30)
Molécule testée	Dose/articulation		1		Influence de la dose choisie sur les effets sur le cartilage articulaire (cf. page 31)
	Fréquence d'administration		1		Influence de la répétition ou non des injections intra-articulaires et de la durée de l'intervalle entre deux injections (cf. page 31)
Activité des chevaux d'expérimentation			2		Influence de la durée et de l'intensité de l'exercice sur les effets des corticostéroïdes sur le cartilage (cf. page 32)
MOYENS DE CONTROLE					
Nombre d'individu par échantillon			1		Un nombre suffisant d'individus est nécessaire pour faire une étude statistique
Présence de témoin			2		Intéressant pour avoir un référentiel
Utilisation de placebo			2		Il permet de différencier les effets de l'injection elle-même (infraction, volume injecté) des effets du corticostéroïde (cf. page 27)
Contrôle en double aveugle			1		Permet une appréciation plus fiable des résultats
MOYENS D'EVALUATION					
Tests en cours d'étude	<i>Examen clinique</i>		1		Intéressant car premier examen utilise en pratique mais peu sensible pour détecter les modifications induites par les corticostéroïdes sur le cartilage articulaire (cf. page 33)
	<i>Examen radiographique</i>		1		Peu de différences significatives visibles avec l'examen radiographique lors d'étude sur cartilage normal (cf. page 33)
	<i>Arthrocentèse</i>		2		Intéressant car technique sensible de détection des effets du corticostéroïde sur le cartilage (cf. page 34)
Examen post-mortem			2		Permet l'appréciation de modifications du cartilage articulaire qui ne sont pas toujours détectables avec les autres examens (cf. page 34)
NOTE TOTALE SUR 46					
NOTE RAPPORTEE SUR 20					

Les études ayant obtenu une note inférieure à 10/20 sont classées dans la catégorie « insuffisante », les études ayant obtenu une note entre 10/20 et 15/20 sont classées dans la catégorie « intéressante à confirmer », et enfin les études ayant obtenu une note supérieure à 15/20 sont classées dans la catégorie « valide ».

b. Evaluation de la validité des études sur cartilage normal

ETUDE DE CHUNEKAMRAI S. et al. [19]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRES
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	2	1	2	
	<i>Age</i>	2	2	4	
	<i>Sexe</i>	2	1	2	
	<i>Etat articulaire</i>	1	2	2	Seul un examen clinique est utilisé pour vérifier l'intégrité des articulations des chevaux d'expérimentation.
Articulation choisie		2	1	2	
Molécule testée	Dose/articulation	2	1	2	
	Fréquence d'administration	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		1	2	2	Chevaux au repos mais pas de précision (box ou paddock ?)
MOYENS DE CONTROLE					
Nombre d'individu par échantillon		2	1	2	
Présence de témoin		2	2	4	
Utilisation de placebo		2	2	4	
Contrôle en double aveugle		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests en cours d'étude	<i>Examen clinique</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Examen radiographique</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Arthrocentèse</i>	0	2	0	Non réalisé
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 46				32	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				13,9	Intéressante à confirmer

L'étude évalue les effets de l'injection intra-articulaire d'acétate de méthylprednisolone sur un cartilage normal. Le choix des chevaux d'expérimentation s'appuie uniquement sur un examen clinique normal, ce qui semble insuffisant à garantir la normalité du cartilage articulaire de ces chevaux. Par contre, les auteurs nous précisent que les chevaux étudiés n'ont pas d'historique de corticothérapie intra-articulaire. Les moyens de contrôle de l'étude sont satisfaisants. Les moyens d'évaluation du résultat sont réduit à un examen post-mortem, certes intéressant car il permet de détecter les modifications éventuelles du cartilage articulaire provoquées par le traitement. Cependant, il ne permet pas d'apprécier l'évolution de ces modifications dans le temps, contrairement aux examens clinique,

radiographique ou à l'arthrocentèse. De plus, ce moyen d'évaluation ne donne pas de référentiel au praticien qui lui n'aura à sa disposition que des techniques d'examen sur cheval vivant.

On peut donc regretter que la vérification du cartilage articulaire avant l'expérimentation ne soit pas plus complet et que les auteurs ne fournissent pas des examens d'évaluation du cartilage en cours d'études. Malgré ces éléments, cette étude apporte des informations satisfaisantes et est classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE TROTTER G.W. et al.[121]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRES
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisée
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge fourni, pas l'âge exact
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisée
	<i>Etat articulaire</i>	1	2	2	Clinique et examen radiographique
Articulation choisie		2	1	2	
Molécule testée	Dose/articulation	2	1	2	
	Fréquence d'administration	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
Nombre d'individu par échantillon		1	1	1	4 chevaux d'expérimentation
Présence de témoin		2	2	4	
Utilisation de placebo		2	2	4	
Contrôle en double aveugle		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests en cours d'étude	<i>Examen clinique</i>	1	1	1	Pas de tests de flexion
	<i>Examen radiographique</i>	2	1	2	
	<i>Arthrocentèse</i>	0	2	0	Non réalisé
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 46				32	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				13,9	Intéressante à confirmer

Dans cette étude, l'état articulaire des chevaux d'expérimentation est mieux confirmé que dans l'étude précédente car les auteurs réalisent des examens clinique et radiographique. Cependant ils n'effectuent pas d'arthroscopie exploratrice ou d'arthrocentèse. La race et le sexe ne sont pas précisés et seul un intervalle d'âge des individus est fourni. Les moyens de contrôle utilisés sont dans l'ensemble satisfaisants. Seul le nombre de sujets d'expérimentation est faible, 4 chevaux seulement sont choisis. Les moyens d'évaluation du résultat sont satisfaisants.

Cette étude est dans l'ensemble satisfaisante, ce qui la classe dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE RONEUS B. et al. [103]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRES
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	2	1	2	
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge fourni, pas l'âge exact
	<i>Sexe</i>	2	1	2	
	<i>Etat articulaire</i>	1	2	2	Clinique et examen radiographique
Articulation choisie		2	1	2	
Molécule testée	Dose/articulation	2	1	2	
	Fréquence d'administration	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		0	2	0	Non précisé
MOYENS DE CONTROLE					
Nombre d'individu par échantillon		1	1	1	4 chevaux d'expérimentation
Présence de témoin		2	2	4	
Utilisation de placebo		2	2	4	
Contrôle en double aveugle		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests en cours d'étude	<i>Examen clinique</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Examen radiographique</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Arthrocentèse</i>	2	2	4	
Examen post-mortem		0	2	0	Pas d'euthanasie
NOTE TOTALE SUR 46				29	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				12,6	Intéressante à confirmer

Dans cette étude, on peut regretter que l'activité des chevaux pendant l'expérimentation ne soit pas précisée car l'on a vu précédemment (cf. page 32) que l'exercice peut modifier l'activité des chondrocytes. La précision de ce paramètre de l'expérience serait donc intéressante à connaître pour apprécier le résultat de l'étude. Les moyens de contrôle de l'étude sont satisfaisants. L'évaluation de l'étude ne s'appuie que sur une arthrocentèse, technique assez sensible pour détecter les modifications éventuelles du cartilage articulaire. Cependant, l'information serait plus complète si des examens clinique, radiographique et post-mortem avaient été réalisés.

L'étude est dans l'ensemble satisfaisante et est classé dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE YOVICH J.V. et al. [139]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRES
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	2	1	2	
	<i>Age</i>	0	2	0	Non précisé
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	2	2	4	
Articulation choisie		2	1	2	
Molécule testée	Dose/articulation	2	1	2	
	Fréquence d'administration	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
Nombre d'individu par échantillon		2	1	2	4 chevaux d'expérimentation
Présence de témoin		2	2	4	
Utilisation de placebo		0	2	0	Pas de placebo
Contrôle en double aveugle		0	1	0	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests en cours d'étude	<i>Examen clinique</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Examen radiographique</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Arthrocentèse</i>	2	2	4	
Examen post-mortem		0	2	0	Pas d'euthanasie
NOTE TOTALE SUR 46				26	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				11,3	Intéressante à confirmer

Dans cette étude, l'état articulaire des chevaux d'expérimentation est vérifié de façon fiable, par contre leur âge et leur sexe ne sont pas précisés. Les moyens de contrôle de l'étude sont incomplets, on regrette l'absence d'utilisation de placebo et de la méthode en double aveugle.

Bien que cette étude ait quelques lacunes, ses résultats restent interprétables et est classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

Les études évaluant les effets sur le cartilage articulaire normal de l'injection de corticostéroïdes sont toutes classées dans la catégorie « intéressante à confirmer ». Dans l'ensemble les paramètres nécessaires à la bonne connaissance du matériel expérimental utilisé sont fournis par les auteurs. Par contre, plus fréquemment les moyens d'évaluation des résultats sont incomplets.

Ces études testent dans l'ensemble des doses de corticostéroïdes et des fréquences d'administration élevées afin de mettre plus facilement en évidence leurs effets. Il serait intéressant de poursuivre ces recherches en testant des posologies plus faibles et donc plus proche de celles utilisées en pratique vétérinaire.

Ces expérimentations permettent une connaissance de la réaction du cartilage considéré comme normal traité avec des corticostéroïdes. Comment réagira alors un cartilage articulaire lésé soumis au mêmes traitements ?

C'est à quoi se proposent de répondre certaines études en créant un modèle de lésion ostéochondrale.

B. ETUDES DES EFFETS DES CORTICOSTEROIDES SUR DES LESIONS CREEES DU CARTILAGE *IN VIVO*

La cicatrisation du cartilage est plus souvent une réparation qu'une régénération tissulaire. En effet, la réparation sous-entend le remplacement des cellules et de la matrice lésées ou détruites par de nouvelles cellules et une nouvelle matrice ne présentant pas forcément la structure d'origine. La régénération, elle, sous-entend que le tissu de remplacement est identique à celui d'origine. Dans le cas du cartilage, son potentiel de régénération est faible et le terme de réparation est plus approprié [77]. Quels sont alors les conséquences de l'administration intra-articulaire de corticostéroïdes sur des lésions pré-existantes du cartilage articulaire ?

1. *PROTOCOLE CHOISI*

a. *Type d'étude*

L'objectif de ces études expérimentales est d'évaluer l'action de corticostéroïdes sur un cartilage anormal possédant une lésion spontanée [86] ou des lésions créées artificiellement [7,16,17,30,33,36,37,57,112,113]. Dans la majorité des expériences, les études sont effectuées en double aveugle [7,16,17,30,33,36,37,57,112,113]. Le placebo utilisé est fréquemment une solution polyionique, notamment du chlorure de sodium à 0,9%. Les témoins, articulations sans lésions où sont injectées les corticostéroïdes, sont soit une articulation contro-latérale d'un même cheval [86], soit un groupe entier de chevaux [36,37,57,113]. D'autres études ne présentent pas de témoins [7,16,17,30,57].

b. *Modèle expérimental*

• Chevaux utilisés

Comme dans les études expérimentales sur cartilage normal, la *race* et le *sexe* des chevaux utilisés ne sont pas précisées. L'*âge* individuel de chaque cheval n'est pas fourni, ni même la moyenne d'âge des chevaux de l'expérimentation. Lorsque les auteurs des études précisent l'âge, ils communiquent en réalité l'intervalle d'âge des chevaux utilisés [17,30,36,37,57,113].

L'*état articulaire* de départ de ces chevaux est évalué « normal » le plus souvent avec un examen clinique, un examen radiographique [17,30,36,37,57,112,113] et éventuellement une arthrocentèse [17] et/ou une arthroscopie [30,37]. Seul dans l'étude de OWEN R. et al. [86], le cheval présente une pathologie articulaire spontanée connue, une fracture de l'os carpal III droit.

Il n'est pas précisé les éventuels traitements intra-articulaires aux corticostéroïdes qu'auraient pu subir les chevaux d'expérimentation.

Tableau VII
EXPERIMENTATIONS SUR CARTILAGE LESE

PROTOCOLE		1984	1989	1992	1992
TYPE d'étude		Etude [90] (cf. Annexe 3)	Etude [116] (cf. Annexe 4)	Etude [117] (cf. Annexe 4)	Etude [17] (cf. Annexe 5)
Nombre de groupes		1 (total : 1 CV)	2 (total : 8 CV)	2 (total : 8 CV)	2 (total : 12 CV)
Témoin		Articulation contro-latérale	Groupes 2	Groupes 2	Articulation contro-latérale
Double aveugle		NON	OUI	OUI	OUI
Placebo		NON	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%	Fluide polyionique
Race		Trotteur	NP	NP	NP
Age (année)		3	NP	2 à 8	NP
Sexe		Hongre	NP	NP	NP
Etat articulaire		Fracture carpe D	Normal	Normal (clinique, RX)	NP
ARTICULATION étudiée		Médio-carpienne (antébrachio-carpienne)	Médio-carpienne	Médio-carpienne	Tibio-tarsienne
Localisation		Os carpal III	Os radial carpe	Os radial carpe	Talus : Trochlée latérale = zone de moindre support poids Trochlée médiale = zone de support poids
Type		Spontanée Fracture en copeaux	Crée	Crée	Crée
Nom		MPA	MPA	MPA	MPA
Dose		120 mg/articulation	100 mg/articulation	100 mg/articulation	NP
Administration unique		NON	NON	NON	OUI
Administration répétée		1 ^{er} injection puis 21 jours après, 2 ^{ème} injection, puis 1 injection/tous les 14 jours, 9 fois pour carpe D et 10 fois pour carpe G	1 injection/semaine, 4 fois	1 injection/semaine, 4 fois	NON
ACTIVITE durant l'expérimentation		Repos NP pdt 24 jours	NP	4 semaines	NON
Box		NP	NP	12 semaines	NON
Paddock		J25 à J107	NP	NON	Exercice standard d'entretien
Activité modérée		J108 à J152	NP	NON	NON
Activité intense		OUI	NP	NON	NON
Examen clinique		Tous les mois	A 16 semaines	Hebdomadaire	OUI
Examen radiologique		NON	NON	Semaine 8 et 16	OUI
Scintigraphie		OUI	NON	NON	OUI
Arthrocentèse		J178	A 16 semaines	NON	OUI
EXAMEN post-mortem		OUI	A 16 semaines	A 16 semaines	Groupes 1 : 6 semaines Groupes 2 : 6 mois
Evaluation histochimique		OUI	OUI	OUI	OUI
		OUI	OUI	OUI	OUI
		OUI	OUI	OUI	OUI

MPA = acétate de méthylprednisolone
NP = non précisé

CV = cheval
RX = radiographie

Tableau VII (suite)

ETUDES EXPERIMENTALES SUR CARTILAGE LESE					
PROTOCOLE		1994 Etude [7] (cf. Annexe 5)	1996 Etude [18] (cf. Annexe 6)	1998 Etude [39] (cf. Annexe 7)	1996 Etude [35] (cf. annexe 8)
TYPE d'étude	Nombre de groupes	2 groupes (total : 12 CV)	2 (6 CV /groupe)	3 (6 CV par groupe)	3 (6 CV par groupe)
	Témoin	Articulation contro-latérale	Articulation contro-latérale	Groupe 1 Groupe 2	Groupe 1 Groupe 2
CHEVAUX utilisés	Double aveugle	OUI	OUI	OUI	OUI
	Placebo	Fluide poly-ionique	NaCl 0,9%	Fluide poly-ionique	Fluide poly-ionique
	Race	NP	NP (poids fourmi)	NP	NP
	Age (années)	NP	3 à 12 (Moy NP)	2 à 7 (Moy NP)	NP
	Sexe	NP	NP	NP	NP
	Etat articulaire	NP	Normal (clinique, RX, arthroscopie)	Normal (clinique, RX, arthroscopie)	NP
ARTICULATION étudiée		Tibio-tarsienne	Tibio-tarsienne	Médio-carpienne	Médio-carpienne
LOCALISATION	Talus :				
	Localisation	Trochlée latérale = zone de moindre support poids Trochlée médiale = zone de support poids	Trochlée latérale = zone de moindre support poids Trochlée médiale = zone de support poids		Os radial carpe
LESIONS	Type	Créée Forcées sur toute l'épaisseur du cartilage	Créée Forcées sur toute l'épaisseur du cartilage	Créée Avec ostéotomie et débridement os sous-chondral Fragment adhérent à la capsule	Créée Fragment ostéochondral
	MOLECULE testée	MPA NP OUI NON	MPA 120 mg/articulation OUI NON	MPA 100 mg/articulation NON	Acétonide de triamcinolone 12 mg/articulation NON
ACTIVITE	Box	OUI	J0 à J6	J0 à J14	J0 à J14
	Paddock	NON	J43 à J138 (groupe 2)	NON	NON
TESTS en cours d'étude	Activité modérée	NON	J7 à J12 : pas J13 à J42 : exercice	NON	A partir de J15, travail 5j/semaine
	Activité intense	NON	NON	J15 à J72	NON
EXAMEN post-mortem	Examen clinique	OUI	OUI	A J72	J72
	Examen radiologique	OUI	OUI	J56	NON
	Scintigraphie	OUI	OUI	NON	NON
	Arthroscopie	OUI	OUI	J14,21,28,35 et 72	J0,14,21,28,35 et 72
EXAMEN post-mortem	Euthanasie	Groupes 1 : 6 semaines Groupes 2 : 6 mois	Groupes 1 à J42 Groupes 2 à J138	J72	J72
	Examen macro	OUI	OUI	OUI	OUI
	Examen micro	OUI	OUI	OUI	OUI
	Evaluation histochimique	OUI	OUI	OUI	OUI

MPA = acétate de méthylprednisolone
NP = non précisé
CV = cheval
RX = radiographie

Tableau VII (suite)

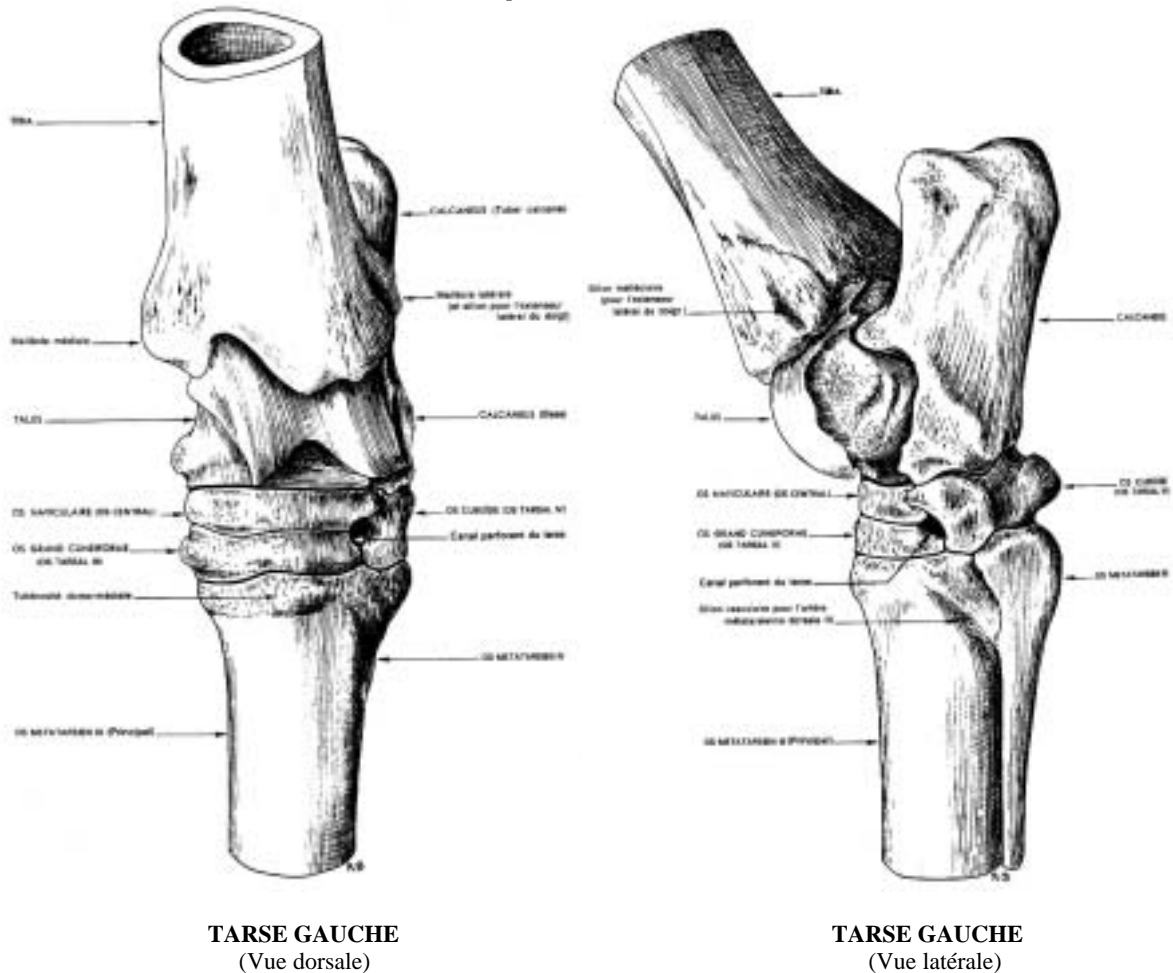
PROTOCOLE		ETUDES EXPERIMENTALES SUR CARTILAGE LESE	
TYPE d'étude	1997 Etude [38] (cf. Annexe 9)	1998 Etude [59] (cf. Annexe 6)	1994 Etude [31] (cf. Annexe 10)
Nombre de groupes	3 (total : 18 CV) Groupe 1 Groupe 2	2 (total : 12 CV) Groupe 2	2 (total : 12 CV) NON
Témoin	OUI	OUI	OUI
Double aveugle	Fluide poly-ionique	NaCl 0,9%	NaCl 0,9%
Placebo	NP	NP	NP
Race	2 à 7	2 à 5	2 à 5
Age (année)	NP	NP	NP
Sexe	Normal (clinique, RX)	Normal (clinique, RX)	Normal (clinique, RX, arthroscopie)
Etat artériel	Mélio-carpienne	Mélio-carpienne	Mélio-carpienne
ARTICULATION étudiée	Os radial carpe	Os radial carpe	Os radial carpe
Localisation	Créée	Créée	Créée
Type	Avec ostéotomie et débriement os sous-chondral Fragment adhérent à la capsule	Sur toute l'épaisseur du cartilage, os sous-chondral débridé	Avec ostéotomie
MOLECULE testée	Acétonide de triamcinolone	Acétonide de triamcinolone	Béтамéthасоне
Dose	12 mg/articulation	12 mg/articulation	3,9 mg sodium phosphate 12 mg acétate
Administration unique	NON	NON	NON
Administration répétée	1 injection tous les 14 jours, 2 fois	1 injection tous les 14 jours, 2 fois	1 injection tous les 14 jours, 2 fois
Box	J0 à J14	J0 à J14	J0 à J56 groupe 1 J0 à J16 groupe 2
Paddock	NON	NON	NON
Activité modérée	A partir de J15, travail 5j/semaine	A partir de J15, travail 5j/semaine	NON
Activité intense	NON	NON	NON
Examens cliniques	J72	J72	J17 à J56
Examens radiologiques	J56, 72	NON	J17, 42, 56
Scintigraphie	NON	NON	J72
Arthrocentèse	J13, 20, 27, 34 et 72	NON	NON
Euthanasie	J72	J72	J56
Examens macro	OUI	OUI	OUI
Examens micro	OUI	OUI	OUI
Evaluation histochimique	OUI	OUI	OUI

MPA = acétate de méthylprednisolone
 NP = non précisé
 CV = cheval
 RX = radiographie

- **Articulation étudiée**

Les articulations choisies pour tester l'effet des corticostéroïdes sur des lésions ostéochondrales sont les articulations médio-carpienne [30,33,36,37,57,86,112,113] et tibio-tarsienne [7,16,17].

Figure 13
ARTICULATION TIBIO-TARSIENNE
D'après Barone R.[3]



- **Lésions traitées**

Seule l'étude d'OWEN R. et al. [86] utilise une lésion spontanée pour tester l'effet de la méthylprednisolone. Dans les autres études expérimentales, les lésions ostéochondrales sont créées chirurgicalement. Les lésions sont obtenues soit par forage avec une mèche [7,16,17], soit en utilisant un ostéotome courbe [30,33,36,37].

c. Traitement choisi (cf. annexes 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10)

La plupart des études sur lesquelles nous nous appuyons ici évaluent les effets de l'acétate de méthylprednisolone [7,16,17,37,86,112,113] mais les effets de l'acétonide de triamcinolone [33,36,57] et de la bétaméthasone [30] sont également appréciées.

Les posologies testées pour l'acétate de méthylprednisolone vont de 100 mg/articulation [37,112,113] à 120 mg/articulation [17,86] ; pour l'acétonide de triamcinolone la posologie est de 12 mg/articulation [33,36,57] ; pour la bétaméthasone le mélange est composé de 9,75 mg de phosphate de sodium et de 30 mg d'acétate de bétaméthasone/articulation [30].

Trois études évaluent les effets d'une administration unique de corticostéroïde [7,16,17], les autres répètent les injections intra-articulaires avec des intervalles selon les expérimentateurs d'une semaine [112,113], de deux semaines [33,36,37,57,86] ou de trois semaines [30]. Selon les études expérimentales, les auteurs réalisent deux injections [30,36,37,57], quatre injections [112,113] ou onze injections successives [86].

d. Activité des chevaux d'expérimentation

Après l'intervention chirurgicale, les chevaux sont généralement laissés au repos au box pendant une période variable selon les protocoles expérimentaux. Certains restent au box transitoirement pour permettre les soins post-chirurgicaux (jusqu'au retrait des fils) puis reprennent l'exercice ensuite [33,36,37,57,112,113], d'autres y restent plus longuement afin de comparer la cicatrisation de lésions identiques de chevaux au repos et de chevaux au travail [30], enfin les auteurs choisissent parfois de laisser un temps de repos au box identique mais font varier la durée de l'exercice selon les groupes d'étude [7,16,17].

e. Tests effectués

Des examens cliniques sont effectués en cours d'étude [16,17,30,86,113] d'autres uniquement avant l'euthanasie [30,33,36,37,57,112]. L'évaluation des articulations est complétée par des examens radiographiques [7,16,17,30,36,37,86,113], des scintigraphies [7,16,17] ou des arthrocentèses [7,16,17,33,36,37,86].

Les chevaux sont tous euthanasiés et des examens post-mortem macroscopiques et microscopiques sont réalisés.

2. **RESULTATS**

a. Etude d'OWEN R. et al. [86]

Cette étude est une des rares qui utilise un modèle de lésion cartilagineuse spontanée. Les auteurs comparent les effets de l'injection intra-articulaire de 120 mg d'acétate de méthylprednisolone dans une articulation carpienne normale et une articulation carpienne présentant une fracture de l'os carpal III. Les injections sont répétées à intervalle de 21 jours puis de 14 jours, 11 fois.

Après une amélioration temporaire de la boiterie au départ, l'intensité de cette dernière est restée identique jusqu'à la fin de l'étude. L'examen radiographique montre une calcification des tissus mous de l'articulation lésionnelle typiquement retrouvée lors d'« arthropathie stéroïdienne », les autres articulations non lésionnelles sont normales. Ceci confirme que les corticostéroïdes induisent une « arthropathie stéroïdienne » lorsqu'il existe au préalable une instabilité articulaire ou une lésion ostéocondrale. Le liquide synovial de l'articulation fracturée maintient une viscosité relativement élevée jusqu'au jour 108, moment où le cheval passe d'une activité modérée à une activité intense. La viscosité du liquide synovial a alors brusquement diminuée. La membrane synoviale de l'articulation lésionnelle est particulièrement modifiée, elle présente des zones lisses et des zones plissées. Les villosités de la membrane apparaissent très épaissies et hypertrophiées.

L'« arthropathie stéroïdienne » est plus la conséquence d'une reprise hâtive et intense de l'exercice derrière une corticothérapie intra-articulaire sur une articulation lésionnelle, que l'effet seul de l'acétate de méthylprednisolone. Les auteurs reconnaissent d'ailleurs eux-mêmes que le nombre d'injections et leur fréquence testés sont excessifs.

b. Etude de SHOEMAKER R.S. et al. [112]

Dans cette étude, les auteurs se proposent d'évaluer les effets de l'injection intra-articulaire de 100 mg d'acétate de méthylprednisolone dans une articulation médio-carpienne lésée. Ces injections sont répétées 4 fois à une semaine d'intervalle.

Les auteurs constatent une diminution de la teneur en glycosaminoglycanes, une perte de l'architecture en palissade et une mort chondrocytaire plus marquée dans le cartilage articulaire traité aux corticostéroïdes comparativement au cartilage traité avec le placebo. Le tissu de cicatrisation trouvé dans les articulations traitées avec le corticostéroïde est un tissu fibreux fin et peu organisé. Au contraire le tissu observé dans les articulations traitées avec le placebo est plus épais, plus mature et contient des îlots de fibro-cartilage. La teneur en glycosaminoglycanes du cartilage traité avec le corticostéroïde est inférieure à celle du cartilage traité avec le placebo.

L'acétate de méthylprednisolone, à la posologie utilisée, semble avoir un effet néfaste sur le métabolisme du chondrocyte et sur les mécanismes de cicatrisation cartilagineuse du modèle expérimental choisi par les auteurs.

c. Etude de SHOEMAKER R.S. et al. [113]

Cette étude évalue les effets de l'injection intra-articulaire de 100 mg de méthylprednisolone dans des articulations médio-carpiennes lésées, injections répétées 4 fois à une semaine d'intervalle.

Dans les articulations, lésées ou non, traitées avec le corticostéroïde, on constate une perte de l'architecture en palissade et une nécrose cellulaire du cartilage articulaire. Par contre, on note une différence de structure du tissu de cicatrisation selon si l'articulation a été traitée avec le corticostéroïde ou le placebo. En effet, dans les articulations traitées avec le corticostéroïde, le tissu de cicatrisation est un fin tissu fibreux, désorganisé, immature ; alors que le tissu de cicatrisation dans les articulations traitées avec le placebo présentent un fibrocartilage fermement attaché, deux à trois fois plus épais, remplissant plus complètement la cavité, bien organisé donc plus mature. La concentration en glycosaminoglycanes est significativement moindre dans les articulations traitées avec le corticostéroïde comparativement aux articulations témoins et cela suggère une perte progressive de la synthèse des protéoglycanes après une injection intra-articulaire de corticostéroïdes. Les corticostéroïdes affectent les cellules mésenchymateuses dérivées de l'os sous-chondral qui contribue à réparer les lésions ostéochondrales. La réduction des glycosaminoglycanes de la matrice cartilagineuse est en relation avec le dysfonctionnement métabolique du reticulum endoplasmique granuleux et du golgi après l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes. Ces derniers ont un effet négatif sur la quantité et la qualité du tissu de cicatrisation des lésions.

L'injection intra-articulaire d'acétate de méthylprednisolone, à cette posologie, induit des changements dégénératifs du cartilage articulaire normal et aboutit à des changements histomorphologiques dans la cicatrisation des cavités ostéochondrales.

d. Etude de CARTER B.G. et al. [16]

Cette étude se propose d'évaluer les effets sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales de l'injection intra-articulaire unique d'acétate de méthylprednisolone dans l'articulation tibio-tarsienne.

Les articulations traitées avec le placebo présentent un tissu de cicatrisation de meilleure qualité, plus mature que celui présent dans les articulations traitées avec le corticostéroïde, 6 semaines après le traitement. Par contre, 6 mois après le traitement ces différences s'estompent.

L'injection intra-articulaire d'une dose unique d'acétate de méthylprednisolone ralentit la maturation du tissu de cicatrisation à court-terme mais n'affecte pas sa qualité à long-terme.

e. Etude de BERTONE A.L. et al. [7]

Cette étude se propose d'évaluer les effets sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales de l'injection intra-articulaire unique d'acétate de méthylprednisolone dans l'articulation tibio-tarsienne.

Comme dans l'étude précédente [16], les auteurs constatent que les articulations traitées avec le placebo ont un tissu de cicatrisation de meilleure qualité, plus abondant et plus mature que celui présent dans les articulations traitées avec le corticostéroïde et ceci 6 semaines après le traitement. Par contre, 6 mois après le traitement, ces différences s'estompent.

L'injection intra-articulaire unique d'acétate de méthylprednisolone ralentit la maturation du tissu de cicatrisation à court-terme, mais avec un temps de repos adéquat, la qualité de la cicatrisation n'est pas affectée.

f. Etude de CARTER B.G. et al. [17]

Cette étude cherche à évaluer les effets de l'injection intra-articulaire unique de 120 mg d'acétate de méthylprednisolone sur des lésions ostéochondrales dans l'articulation tibio-tarsienne.

Les articulations traitées avec le placebo ont un pourcentage de tissu de réparation mature plus élevé que celui des articulations traitées avec le corticostéroïde. Il faut noter également que ce pourcentage est plus élevé sur les sites de lésion soumis à un support de poids moindre. Les auteurs constatent aussi que la qualité du tissu de cicatrisation est meilleure dans les articulations traitées avec le placebo avec là encore une cicatrisation de meilleure qualité sur le site de lésion soumis à un support de charge moindre.

L'injection unique intra-articulaire d'acétate de méthylprednisolone, à cette posologie, inhibe le développement et la maturation du tissu de cicatrisation au 42^{ème} jour mais elle ne modifie pas à long terme la qualité du tissu de cicatrisation.

g. Etude de FRISBIE D.D. et al. [37]

Cette étude se propose d'étudier les effets sur des lésions ostéochondrales de l'injection intra-articulaire de 100 mg d'acétate de méthylprednisolone dans l'articulation médio-carpienne. Ces injections sont renouvelées deux fois à 14 jours d'intervalle.

Le degré d'amélioration de la boiterie clinique n'est pas associé avec l'administration du corticostéroïde. Les articulations traitées avec le corticostéroïde ont des concentrations en prostaglandine E₂ dans le liquide synovial plus basses, ainsi qu'une hyperplasie intinale et une vascularisation de la membrane synoviale moindres comparativement avec les articulations traitées avec le placebo. La concentration en glycosaminoglycane dans le liquide synovial des articulations traitées avec le corticostéroïde est plus élevée que dans les articulations traitées avec le placebo, ce qui est le témoin d'une dégradation du cartilage articulaire.

Cette expérience confirme le potentiel néfaste de l'acétate de méthylprednisolone sur la cartilage articulaire et sur sa cicatrisation, malgré l'existence d'effets bénéfiques sur la membrane synoviale et le liquide synovial.

h. Etude de FRISBIE D.D. et al. [33]

Cette étude se propose d'évaluer les effets sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales de l'injection intra-articulaire de 12 mg d'acétonide de triamcinolone dans l'articulation médio-carpienne. Ces injections sont répétées deux fois tous les 14 jours.

Les auteurs notent une amélioration de la boiterie des chevaux traités par les corticostéroïdes. Les articulations, lésionnelles ou non, traitées avec la triamcinolone présentent une hyperplasie intimale de la membrane synoviale, une infiltration cellulaire inflammatoire et une fibrose sous-intimale moindres comparativement aux articulations traitées avec le placebo. Les auteurs constatent également que les paramètres morphologiques de l'ostéoarthrite du cartilage articulaire sont meilleurs dans les groupes de chevaux traités avec le corticostéroïde qu'il y ait lésion ostéochondrale ou non. Au cours de cette étude, les auteurs notent que la concentration en acide hyaluronique dans le liquide synovial est augmentée dans les articulations traitées avec la triamcinolone, ce qui est témoin d'un effet favorable sur les synoviocytes.

L'acétonide de triamcinolone affecte favorablement de nombreux paramètres morphologiques du cartilage articulaire et de la membrane synoviale, même avec un site d'administration éloigné.

i. Etude de FRISBIE D.D et al. [36]

Cette étude se propose d'évaluer les effets de l'injection intra-articulaire de 12 mg d'acétonide de triamcinolone sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales dans l'articulation médio-carpienne. Les injections sont répétées 2 fois à 2 semaines d'intervalle.

Les chevaux dont les articulations lésées ont été traitées avec le corticostéroïde sont significativement moins boiteux. Les articulations, lésées ou non, traitées avec la triamcinolone présentent des concentrations du liquide synovial en protéines diminuées, en acide hyaluronique et en glycosaminoglycanes augmentées comparativement aux articulations témoins. Les articulations traitées avec le corticostéroïde ont une membrane synoviale présentant une diminution de l'infiltration par des cellules inflammatoires, une réduction de l'hyperplasie sous-intimale et de la fibrose sous-intimale.

L'injection d'acétonide de triamcinolone à cette posologie améliore la clinique des chevaux traités, affecte favorablement de nombreux paramètres morphologiques du cartilage articulaire et de la membrane synoviale. Ces effets bénéfiques sur une articulation sont constatés que l'injection intra-articulaire de triamcinolone soit réalisée directement dans l'articulation concernée ou qu'elle soit réalisée sur une articulation controlatérale.

j. Etude de KAWCAK C.E. et al. [57]

Cette étude se propose d'évaluer les effets de l'injection intra-articulaire de 12 mg d'acétonide de triamcinolone sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales dans l'articulation médio-carpienne. Les injections sont répétées 2 fois à 14 jours d'intervalle.

Tableau VIII
RESULTATS DES EXPERIMENTATIONS SUR CARTILAGE LESIONNEL

ETUDES EXPERIMENTALES SUR CARTILAGE LESIONNEL						
RESULTATS		1984 Etude [90] (cf. annexe 3)	1989 Etude [116] (cf. annexe 4)	1992 Etude [117] (cf. annexe 4)	1992 Etude [17] (cf. annexe 5)	1994 Etude [7] (cf. annexe 5)
En cours d'étude	<i>Clinique</i>	Après une amélioration transitoire de la boiterie, son intensité reste stationnaire	Non précisé.	Pas de boiterie suite à l'induction chirurgicale des lésions ostéochondrales. Pas de boiterie suite à la corticothérapie intra-articulaire.	Non précisé	Non précisé
	<i>Radiologie</i>	Calcification des tissus mous des articulations lésionnelles traitées. « Arthropathie stéroïdienne ».		Les chevrons sont radiographiquement normaux sauf 1 cheval présentant ostéophytes dans l'articulation traitée.	Non précisé	Non précisé
	<i>Scintigraphie</i>	Diminution viscosité de la synovie concomitante avec exercice physique intense!			Non précisé	Non précisé
	<i>Arthrocentèse</i>	Modifications de la membrane synoviale des articulations traitées. Hypertrophie et épaississement des villosités synoviales.			Non précisé	Non précisé
Post-mortem			Le tissu de cicatrisation dans les articulations traitées est fibreux, fin, immature et inorganisé.	Le tissu de cicatrisation dans les articulations traitées est fibreux, fin, immature et inorganisé.	Le tissu de cicatrisation dans les articulations traitées est immature à 6 semaines mais à 6 mois après le traitement, les différences de qualité du tissu de cicatrisation s'estompent avec celui des articulations témoins	Le tissu de cicatrisation dans les articulations traitées est immature à 6 semaines mais à 6 mois après le traitement, les différences de qualité du tissu de cicatrisation s'estompent avec celui des articulations témoins
CONCLUSION		L'apparition d'une « arthropathie stéroïdienne » est due à la combinaison corticostéroïdes à forte posologie + exercice physique intense.	La MPA semble avoir des effets néfastes sur les mécanismes de cicatrisation des lésions ostéochondrales.	L'injection intra-articulaire d'acétate de méthylprednisolone, à cette posologie, induit des changements dégénératifs du cartilage articulaire normal et des changements histomorphologiques dans la cicatrisation des cavités ostéochondrales.	L'injection intra-articulaire d'une dose unique d'acétate de méthylprednisolone ralentit la maturation du tissu de cicatrisation à court-terme, mais n'affecte pas sa qualité à long-terme	L'injection intra-articulaire unique d'acétate de méthylprednisolone ralentit la maturation du tissu de cicatrisation à court-terme, mais avec un temps de repos adéquat, la qualité de la cicatrisation n'est pas affectée

MPA = acétate de méthylprednisolone

Tableau VIII (suite)

ETUDES EXPERIMENTALES SUR CARTILAGE LESIONNEL						
	1996 Etude [18] (cf. annexe 6)	1998 Etude [39] (cf. annexe 7)	1996 Etude [35] (cf. annexe 8)	1997 Etude [38] (cf. annexe 9)	1998 Etude [59] (cf. annexe 6)	1994 Etude [31] (cf. annexe 10)
En cours d'étude	<i>Clinique</i>	Pas de différences significatives entre les articulations traitées ou non.	Aucune amélioration significative associée avec l'administration de MPA.	boiterie améliorée après injection de TA dans articulation lésionnelle	Les chevaux traités dans l'articulation lésionnelle avec la TA sont moins boiteux	Pas de différence dans le degré de boiterie entre les articulations lésionnelles traitées ou non.
	<i>Radiologie</i>	Pas de différences significatives entre les articulations traitées ou non.	A J56, images de guérison des fragments ostéochondraux			Pas de modifications radiographiques des articulations traitées à l'exercice ou non.
	<i>Scintigraphie</i>	Pas de différences significatives entre les articulations traitées ou non.				
	<i>Arthrocentèse</i>	Augmentation des leucocytes dans synovie des articulations traitées avec la MPA	[prostaglandine E2] diminuée et [GAG] augmentée dans synovie des articulation traitées.	Augmentation des [GAG] et [AH] dans synovie traitées à la TA.	Augmentation des [GAG] et [AH] dans synovie traitées à la TA.	
Post-mortem	Le tissu de cicatrisation des lésions ostéochondrales est de moins bonne qualité lorsqu'elles sont traitées à la MPA.	Teneur en GAG du cartilage traité est diminuée ainsi que sa synthèse	Diminution hyperplasie intimale, infiltration cellulaire inflammatoire, fibrose sous-intimale des articulations lésionnelles ou non traitées.	Diminution hyperplasie intimale, infiltration cellulaire inflammatoire, fibrose sous-intimale des articulations lésionnelles ou non traitées.	La lésion ostéochondrale induit un remodelé de l'os opposé à cette lésion	Macroscopiquement, pas de différence entre cartilage traité ou non. Pas différence microscopique entre cartilage traité ou non et entre les articulations à l'exercice ou non.
CONCLUSION	L'injection unique intra-articulaire de MPA inhibe le développement et la maturation du tissu de cicatrisation au 42 ^{ème} jour mais ne modifie pas à long terme la qualité du tissu de cicatrisation	Malgré les effets bénéfiques de la MPA sur la synovie et la membrane synoviale, il existe des effets néfastes de la MPA sur le cartilage articulaire et sa cicatrisation	La TA affecte favorablement de nombreux paramètres morphologiques du cartilage articulaire et de la membrane synoviale, même avec un site d'administration éloigné.	La TA a des effets favorables sur la clinique, la synovie et la membrane synoviale, et le cartilage articulaire, même avec un site d'administration éloigné.	Les auteurs n'ont pas constaté d'influence de la triamcinolone sur les différents paramètres mesurés. Ils notent que l'administration du corticostéroïde dans l'articulation lésionnelle n'influe pas sur la fragilité osseuse de l'articulation	Pas de détection d'effet nuisible de la bétaméthasone sur ce modèle de fragment ostéochondral avec le constat que l'exercice peut être la cause d'effet néfaste dans les articulations traitées.

MPA = acétate de méthylprednisolone

TA = acétamide de triamcinolone

GAG = glycosaminoglycane

AH = acide hyaluronique

Les chevaux dont l'articulation lésée a été traitée avec l'acétonide de triamcinolone sont moins boiteux que les chevaux témoins. Les auteurs n'ont pas constaté d'influence de la triamcinolone sur les différents paramètres mesurés. Par contre, ils notent que la lésion ostéochondrale induit un remodelé de l'os opposé et que l'administration du corticostéroïde dans l'articulation lésée n'influe pas sur la fragilité osseuse de l'articulation.

k. Etude de FOLAND J.W. et al. [30]

Cette étude se propose d'évaluer les effets de l'injection intra-articulaire de bétaméthasone (3,9 mg de sodium diphosphate + 12 mg d'acétate) sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales dans l'articulation médio-carpienne. Les injections sont répétées 2 fois à 21 jours d'intervalle.

Les auteurs ne constatent pas de modifications radiographiques des articulations traitées avec le corticostéroïde. Macroscopiquement, le cartilage ne présente pas de différence qu'il soit traité par le corticostéroïde ou non. La guérison de la lésion ostéochondrale n'apparaît pas limitée par l'utilisation intra-articulaire de bétaméthasone. Les auteurs n'ont trouvé aucun effet nuisible consistant ou sévère de l'administration intra-articulaire de bétaméthasone avec le modèle de fragment ostéochondral choisi. Il apparaît que l'exercice soit responsable de la dégradation articulaire dans les articulations traitées avec le corticostéroïde.

3. *DISCUSSION*

La création de modèles expérimentaux avec induction de maladie chez l'espèce cible est essentielle à la compréhension des phases précoces du déroulement cette maladie [77]. C'est pourquoi les chercheurs tentent de reproduire une arthropathie en créant artificiellement des lésions ostéochondrales afin d'étudier les effets de corticostéroïdes intra-articulaires sur la cicatrisation de ces lésions.

a. Type d'étude

Les types d'études varient avec les objectifs des chercheurs. Le but de l'étude peut être :

- d'évaluer les effets des corticostéroïdes sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales [36,37,57,113].
- d'apprécier l'influence de l'exercice ou du repos sur la cicatrisation de ces lésions traitées aux corticostéroïdes [30].
- de mesurer l'importance du temps de cicatrisation [7,16,17].

Des études en double aveugle sont mises en place et le placebo utilisé est souvent du chlorure de sodium à 0,9% [17,30,57,112,113]. Là encore, on peut discuter l'influence du chlorure de sodium sur les résultats des expériences. Effectivement, on sait que le chlorure de sodium seul améliore les signes cliniques d'une arthrite traumatique [39] et que cependant le seul fait d'en injecter dans une articulation provoque la libération de protéoglycanes de poids moléculaire élevé dans le liquide synovial [123].

b. Modèle expérimental

• **Chevaux utilisés**

Si l'on se pose les mêmes questions, dans les expériences sur un cartilage articulaire lésé que dans celles sur un cartilage articulaire sain, sur l'influence du poids, de la taille, de la race, de l'âge et du sexe des chevaux utilisés, cette interrogation sera plus précisément axée sur les répercussions de ces critères, non pas sur le métabolisme en général du cartilage articulaire, mais sur les phénomènes mis en jeu dans la cicatrisation ostéochondrale.

De la même façon que dans les travaux étudiant le cartilage normal, dans les expériences étudiant des lésions cartilagineuses, la race des chevaux utilisés, le poids ou la taille ne sont généralement pas précisés ainsi que le sexe [7,16,17,30,33,36,37,57,112,113]. L'âge des chevaux individuellement n'est pas fourni sauf dans l'expérience d'OWEN R. et al. [86] où un seul cheval est étudié. Les auteurs fournissent généralement un intervalle d'âge des chevaux d'expérimentation [17,30,36,37,57,113]. Nous ferons donc les mêmes remarques que dans notre paragraphe antérieur (II/A/1/a). Ces critères semblent donc être considérés par les expérimentateurs comme ayant peu d'influence sur le résultat global et sur l'interprétation de ces études expérimentales. Pourtant l'âge a une influence sur la réparation de lésions cartilagineuses [77]. La qualité du cartilage varierait avec l'âge [93] et en vieillissant, la capacité de synthèse des chondrocytes diminuerait. De plus, comme nous l'avons déjà vu précédemment, les protéoglycanes synthétisés diffèrent avec l'âge, les petits protéoglycanes

- un flux matriciel formant des lèvres de cartilage sur les marges de la lésion qui migrent vers son centre

Le but des études expérimentales est d'évaluer les effets d'un corticostéroïde intra-articulaire sur ces phénomènes de cicatrisation. Dans cette optique, des lésions du cartilage articulaire sont créées artificiellement afin d'obtenir des modèles expérimentaux d'ostéoarthrite ou de maladies ostéo-articulaires juvéniles. Ces lésions peuvent être de plusieurs types. Lors de maladies spontanées, on constate macroscopiquement une fibrillation et une érosion du cartilage, et on note histologiquement une fibrillation superficielle, qui peut s'étendre en fissures verticales sur l'épaisseur intégrale du cartilage et une nécrose des chondrocytes. Ces phénomènes peuvent s'accompagner de sclérose de l'os sous-chondral, de lésions kystiques sous-chondrales, de zones de nécrose osseuses. Biochimiquement, la teneur en protéoglycanes du cartilage articulaire diminue, la taille et la structure de ces protéoglycanes sont modifiées et la teneur en eau du cartilage articulaire augmente [77]. L'objectif de la création de ces lésions expérimentales est de tenter de reproduire de la façon la plus proche possible les phénomènes pathologiques dégénératifs des affections ostéo-articulaires.

La taille d'une lésion créée artificiellement, la profondeur et la localisation ont une influence sur sa cicatrisation. La lésion peut être obtenue par forage d'une lacune sur une partie ou sur la totalité de l'épaisseur du cartilage. Une lésion du cartilage est considérée partielle lorsqu'elle n'atteint pas la zone minéralisée du cartilage articulaire, une lésion qui pénètre la zone minéralisée du cartilage est considérée comme une lésion sur toute l'épaisseur du cartilage [111]. La lésion peut être obtenue avec un ostéotome courbe, un fragment est créé et éventuellement l'os sous-chondral est débridé. On peut alors se demander si la profondeur de la lésion cartilagineuse et l'atteinte ou non de l'os sous-chondral influencent le processus de cicatrisation ?

Si oui, qu'elle est la part de la bonne ou mauvaise cicatrisation due au type de la lésion ou aux effets des corticostéroïdes ?

Effectivement, la guérison des lésions créées est dépendante de leur profondeur, notamment si la lésion comprend l'atteinte de l'os sous-chondral. En effet, une atteinte partielle de l'épaisseur du cartilage ne permet pas une cicatrisation correcte, bien que l'on sache que cette atteinte ne progresse pas forcément vers un état de dégénérescence plus poussé. Il n'y a pas dans ce cas d'accès des vaisseaux sanguins à la zone lésée, donc pas d'apport d'éléments cicatriciels. La zone de cartilage calcifiée apparaît être une barrière efficace à l'invasion d'un tissu fibreux cicatriciel et qui, de plus, ne peut s'arrimer à l'os sous-chondral. Les lésions sur l'épaisseur intégrale du cartilage ont en conséquence une meilleure capacité de cicatrisation. La guérison se réalise par métaplasie du tissu de granulation en un fibrocartilage qui après maturation se transforme en un cartilage hyalin imparfait [111,125]. Ce cartilage hyalin peut par la suite dégénérer avec l'usage de l'articulation et le cheval développe alors une ostéoarthrite [125]. La qualité de ce fibro-cartilage métaplasique dépend du mouvement articulaire, de la localisation et de la taille de la lésion [98]. Il a été par contre montré par RICHARDSON D.W. et CLARK C.C. [97] que la création d'une lésion sur toute l'épaisseur du cartilage induit des modifications du cartilage articulaire lui faisant face. En effet, l'absence de contraintes mécaniques de pression sur la zone de cartilage articulaire opposé à la lésion provoque de nombreux changements dégénératifs de celui-ci, changements qui n'existent pas lors de lésion partielle du cartilage. Le fait que la lésion soit sur toute l'épaisseur du cartilage, stimule la libération de médiateurs de l'inflammation et d'enzymes

synoviales. Les lésions ainsi créées libèrent dans le liquide synovial des particules de cartilage qui stimulent la production de métalloprotéases par les cellules synoviales.

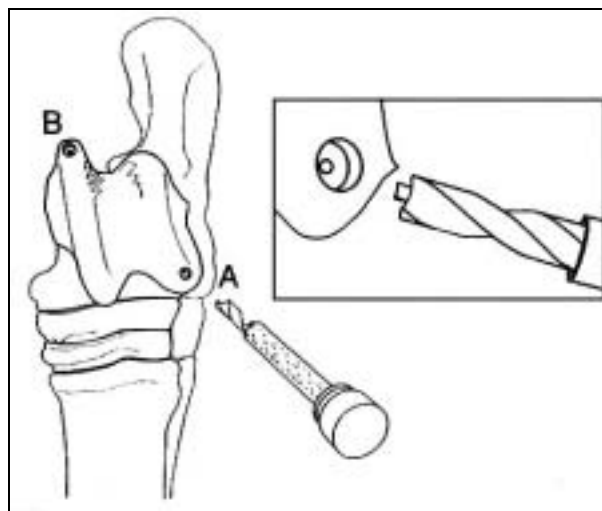
Afin d'étudier les effets des corticostéroïdes sur la cicatrisation de lésions cartilagineuses, les chercheurs utilisent des modèles où le cartilage est atteint sur toute son épaisseur par forage [7,16,17,112,113] et où l'os sous-chondral est débridé [30,33,36,37,57]. Il est reconnu que des lésions forées produisent un fibro-cartilage en qualité et quantité meilleure que des lésions non forées. Par contre l'obtention du retrait de la totalité du cartilage articulaire, notamment sa zone calcifiée est difficile lors de forage sans agresser excessivement l'os sous-chondral [32,77]. Certains auteurs [125] estiment qu'un curettage de l'os sous-chondral est nécessaire pour initier une réponse cicatricielle adéquate, ce curettage provoquant un afflux sanguin supplémentaire [32].

La localisation d'une lésion ostéochondrale influence sensiblement son potentiel de réparation. En effet, il a été montré [77] que des zones de support de poids moindre (l'extrémité distale de la lèvre latérale de la trochlée du talus, par exemple), ont une cicatrisation meilleure par rapport à des zones de support de poids (extrémité proximale de la lèvre médiale de la trochlée du talus, par exemple). Un tissu fibro-cartilagineux s'installe plus rapidement et la cicatrisation y est plus complète [77]. C'est pourquoi dans certaines études, les expérimentateurs testent les effets des corticostéroïdes dans des articulations où ont été créées deux lésions dans des zones de support de poids différents [7,16,17]. Cependant, il faut noter que CANONICI F. et al. [12] ont montré que sur 134 chevaux atteints d'ostéochondrose disséquante de l'articulation tibio-tarsienne, seulement 6% des chevaux ont une lésion située sur la lèvre latérale de la trochlée du talus. Ce choix expérimental ne représente donc pas la majorité des cas cliniques spontanés.

Figure 14

SITES DE CREATION DE LESIONS OSTEOCHONDRALES DANS L'ARTICULATION TIBIO-TARSIENNE

D'après CARTER B.G. et al. [17]



Site A = zone de support de poids moindre sur la lèvre latérale de la trochlée du talus.

Site B = zone de support de poids sur la lèvre médiale de la trochlée du talus.

La taille de la lésion ostéochondrale semble également jouer sur la qualité de la cicatrisation [77]. Une lésion est considérée de petite taille s'il elle a une surface d'environ 5

mm² et elle est considérée de grande taille si sa surface est de 15 mm² environ. Les lésions de petite taille sont après cinq mois de cicatrisation sont très difficilement détectables alors que les lésions de grande taille présentent une réparation initiale qui semble correcte mais, après cinq mois, des lésions sous-chondrales péri- et intra-lésionnelles se développent. CONVERY F.R. et al. (1972) [24] affirment que la taille de la lésion est un facteur limitant de la cicatrisation, notamment ils estiment qu'une lésion sphérique d'un diamètre supérieur à 9 mm a une capacité limitée de guérison. Alors que pour FRENCH D.A. et al. [32], la taille de la lésion (de 10 mm de diamètre à 12,5 mm de diamètre) n'a pas d'influence significative sur la qualité de la cicatrisation. En revanche, ils donnent plus d'importance à la profondeur de la lésion qu'à sa taille. Dans les études expérimentales sur lesquelles nous nous appuyons ici, le diamètre des lésions créées est généralement de grande taille (8 à 8,4 mm de diamètre [7,16,17,36,37,57], soit une surface <25 mm²) sauf dans l'étude de SHOEMAKER R.S et al. [113] où la lésion est de très grande taille (1 cm de diamètre, soit une surface >31 mm²). Le choix d'une lésion de grande taille permet de mieux apprécier les éventuelles modifications de la cicatrisation par les corticostéroïdes si leurs effets sont néfastes. On comprend bien alors la nécessité d'avoir un témoin, soit une articulation avec une lésion identique sans traitement aux corticostéroïdes afin de comparer la part de l'effet du corticostéroïde et celle du processus de cicatrisation normal.

On remarquera qu'afin d'étudier les effets des corticostéroïdes sur un cartilage lésionnel, les chercheurs ont créé mécaniquement des lésions ostéocondrales. Ces lésions artificielles, si elles peuvent se rapprocher de lésions accidentelles lors d'un traumatisme, sont loin de reproduire les phénomènes intervenant lors de maladie articulaire dégénérative. Des arthrites induites chimiquement semblent pourtant reproduire des changements semblables à ceux constatés dans les stades précoces de maladie articulaire dégénérative [73] mais ces modèles expérimentaux ne sont pas exploités dans la recherche sur les corticostéroïdes. Cependant, RADIN E.L. [96] affirme que lorsque une fracture ostéocondrale a lieu dans une zone de charge et si sa surface est supérieure à 1 cm de diamètre, alors cette lésion peut aboutir à de l'arthrose. Ce qui veut dire qu'une lésion ostéocondrale mécaniquement créée peut dans certaines conditions reproduire un modèle de maladie articulaire dégénérative.

c. Traitement choisi

• Molécules utilisées

Là encore, l'acétate de méthylprednisolone est la molécule la plus utilisée dans les études expérimentales. Cependant, l'acétonide de triamcinolone est une molécule dont l'utilisation est de plus en plus fréquente lors de traitement intra-articulaire.

• Doses

Tout comme dans les études expérimentales évaluant les effets des corticostéroïdes sur le cartilage normal, dans les études sur le cartilage défectueux les posologies de corticostéroïdes choisies ne sont pas justifiées. Ce sont généralement des doses élevées qui sont utilisées [75] Il n'existe pas à notre connaissance d'expériences *in vivo* proposant d'évaluer les effets, sur des lésions ostéocondrales données et dans une articulation donnée, d'un corticostéroïde à des posologies différentes. Cette appréciation serait d'une grande utilité

au praticien équin. Des études ultérieures testant les posologies des corticostéroïdes les plus couramment utilisés seraient les bienvenues.

• Injection unique ou répétée

Nous ferons les mêmes remarques que celles faites sur les études évaluant les effets des corticostéroïdes sur le cartilage normal. Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes sont répétées de 2 à 4 fois à des intervalles d'une semaine ou de deux semaines. Cette fréquence de traitement expérimental et l'espace de temps entre deux injections sont supérieurs à ceux pratiqués par les vétérinaires équins. Cette « exagération » expérimentale a l'avantage de mettre en évidence plus ostensiblement les effets secondaires des corticostéroïdes mais présente l'inconvénient de laisser au praticien peu d'éléments pour le choix de la fréquence des traitements. Les effets d'une administration intra-articulaire unique de corticostéroïde peuvent-ils être confondus avec ceux d'administrations répétées à des intervalles beaucoup plus long, de plusieurs mois par exemple ?

• Contrôle de la bonne destination du produit injecté ?

Dans ces études expérimentales, aucun test ni moyen n'est proposé par les auteurs afin de vérifier la bonne destination du corticostéroïde injecté. L'utilisation d'un produit de contraste n'est pas retenue par les expérimentateurs, car elle alourdirait le protocole et pourrait modifier les résultats cliniques des examens locomoteurs. Il est donc supposé que les injections intra-articulaires sont conduites avec succès.

d. Activité des chevaux d'expérimentation

L'intérêt de bien connaître les effets de l'exercice du cheval sur le déroulement normal de la cicatrisation ostéocondrale est de mesurer l'influence réelle des corticostéroïdes sur cette cicatrisation. Il est donc nécessaire de mesurer l'effet de la précocité, de l'intensité et de la durée de l'exercice sur la réparation ostéocondrale.

Dans une étude de FRENCH D.A. et al. [32], il est montré que l'exercice n'exerce pas d'effets néfastes sur la cicatrisation de lésions sur toute l'épaisseur du cartilage articulaire, lésions situées sur l'os radial du carpe et sur l'os carpal III. En effet, les chevaux à l'exercice ont un tissu cicatriciel plus épais mais de qualité identique à ceux laissés au repos. Un mouvement articulaire par une mise à un exercice léger serait favorable à la mise en place de fibrocartilage cicatriciel. Un mouvement articulaire modéré réduit les risques d'apparition d'adhésions synoviales. Cet effet bénéfique est-il conservé, augmenté ou diminué lors de traitement intra-articulaire aux corticostéroïdes ? C'est à quoi se propose de répondre l'étude de FOLAND J.W. et al. [30] en constituant deux groupes de chevaux, un au repos et un à l'exercice.

Cependant, s'il n'y a pas d'effets néfastes significatifs de l'exercice sur la cicatrisation des lésions ostéocondrales, des effets secondaires sur l'articulation sont notés. Des ostéophytes (dans le carpe) peuvent apparaître à 13 semaines, des signes locaux comme chaleur, distension et douleur à la palpation et des tests de flexion positifs sont également constatés [77].

Le temps de repos post-chirurgical peut également influencer la cicatrisation. Un mouvement modéré mais précoce de l'articulation lésée est bénéfique à la cicatrisation de lésions ostéochondrales sur toute l'épaisseur du cartilage. Inversement, une immobilisation totale de l'articulation à long terme induit une atrophie du cartilage [77]

D'autres expérimentateurs évaluent l'effet de la durée de l'exercice appliquée aux lésions ostéochondrales en effectuant deux groupes de traitement à dates d'autopsie différentes [16]. Il est effectivement constaté que la durée de cicatrisation est aussi dépendante de la taille, de la profondeur et de la localisation de la lésion [77]. Il est donc intéressant à lésions comparables de comparer l'effet du temps sur les critères de cicatrisation.

Le choix du moment de l'euthanasie peut modifier le niveau de cicatrisation. En effet, il a été montré en 1975 [44] que des lésions ostéochondrales sur l'os carpal III chez des poneys ont atteint un niveau de cicatrisation supérieur à six mois plutôt qu'à quatre mois. Cependant, après douze mois, les lésions présentent moins de tissu fibro-cartilagineux que dans les lésions autopsiées à six mois. Ceci indique une incapacité du tissu de cicatrisation à résister à l'utilisation de l'articulation. En 1989, FRENCH D.A. et al. [32] ont montré que des chevaux possédant une lésion ostéochondrale dans l'os radial du carpe présentent une bonne cicatrisation à six semaines et que cette cicatrisation est encore meilleure à treize semaines.

e. Tests effectués

• Examen clinique

L'examen clinique est une étape nécessaire à l'évaluation de l'effet des corticostéroïdes sur des lésions ostéochondrales. La clinique est, en effet, le reflet de la tolérance ou non de ces lésions même si leur cicatrisation est imparfaite macro ou microscopiquement. Les expérimentateurs effectuent des examens cliniques en cours d'expérimentation [17,30,86,113] ou ne réalisent qu'un examen clinique final avant l'autopsie [33,36,37,57,112].

• Examen radiographique

L'examen radiographique est un critère d'évaluation d'arthropathie courant et assez facile à réaliser pour le praticien équin. Il est donc intéressant d'avoir une correspondance entre les images radiographiques et l'évolution des lésions ostéochondrales de référence. Dans la plupart des études expérimentales, des examens radiographiques sont effectués, au moins à la fin de l'expérimentation.

• Scintigraphie

Trois études utilisent un suivi par scintigraphie. Celle-ci est une technique plus sensible que ne le sont l'arthrographie et la radiographie pour la détection de modifications pathologiques précoces associées aux arthrites dégénératives [77]. Cet examen, malgré l'information intéressante qu'il peut apporter, reste une manipulation plus complexe et

coûteuse qu'un simple examen radiographique. Ceci explique sûrement le fait que cet examen soit peu réalisé.

- **Arthrocentèse**

Les arthrocentèses sont fréquemment utilisées dans les études expérimentales comme évaluation du milieu intra-articulaire [7,16,17,33,36,37,86]. Elles sont le reflet des modifications biochimiques du cartilage articulaire en réponse à l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes. Cependant, il faut noter que les modifications du liquide synovial si elles témoignent d'un processus pathologique ne sont pas spécifiques d'une affection articulaire en particulier [67], d'où l'intérêt d'un examen post-mortem ou éventuellement d'une arthroscopie.

- **Examens macroscopiques et microscopiques post-mortem, analyse biochimique**

Dans les différentes études [7,16,17,30,33,36,37,57,86,112,113] évaluant les effets des corticostéroïdes sur des lésions ostéochondrales, les chevaux sont généralement euthanasiés afin de procéder à l'analyse du cartilage articulaire, du tissu de cicatrisation et éventuellement du liquide synovial.

4. PROPOSITION D'ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ DES PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

De la même façon que pour les protocoles expérimentaux sur cartilage articulaire normal, nous nous appuyerons sur la discussion précédente afin de déterminer les éléments nécessaires à l'évaluation de ces protocoles et de classer ces études comme « insuffisantes », « intéressantes à confirmer » ou « valides ».

a. Proposition d'une grille de notation

A partir de la discussion précédente, il nous apparaît intéressant de regrouper les différents éléments de chaque protocole expérimental en trois parties :

- le matériel utilisé, soient le type de chevaux d'expérimentation utilisés, les articulations observées, le type de lésion ostéocondrale induite et la molécule de corticostéroïde testée.
- Les moyens de contrôle de l'expérimentation, soient le nombre de chevaux choisis, la présence de témoins, l'existence d'une évaluation en double aveugle, l'utilisation d'un placebo.
- Les moyens d'évaluation des résultats, soient la réalisation pendant l'étude d'un examen clinique, d'un examen radiologique, d'une scintigraphie, d'une arthrocentèse et l'exécution d'un examen post-mortem.

A chaque paramètre du protocole expérimental, est attribué une note égale à :

- « 0 » si le paramètre n'est pas précisé ou pris en compte par les auteurs de l'étude.
- « 1 » si l'information fournie sur ce paramètre est incomplète.
- « 2 » si l'information fournie sur ce paramètre est satisfaisante

Enfin, chaque paramètre sera ensuite pondéré selon l'importance de l'influence qu'il possède sur la bonne fiabilité et la validité du résultat. En effet, il apparaît, par exemple, que la réalisation d'une arthrocentèse apporte plus d'informations sur les modifications éventuelles du cartilage articulaire que la réalisation d'un examen clinique. Ainsi nous attribuerons un coefficient 2 au paramètre « arthrocentèse » et un coefficient 1 au paramètre « examen clinique ».

En procédant ainsi, nous avons établi une grille de notation à appliquer à chaque protocole expérimental.

Tableau IX
EXEMPLE DE GRILLE DE NOTATION

		NOTE Par paramètre	Coeff.	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>		1		Critère a influence modérée sur le résultat, plus une question de taille de l'articulation que de race elle-même (Cf. page 27)
	<i>Age</i>		2		Influence marquée de l'âge sur la qualité du cartilage (cf. page 28)
	<i>Sexe</i>		1		Critère a influence modérée sur la qualité du cartilage (cf. page 29)
	<i>Etat articulaire</i>		2		Importance de l'historique sportif, de l'historique médical du cheval et des moyens employés pour vérifier la bonne intégrité du cartilage articulaire (cf. page 29)
Articulation choisie			1		Nécessité de choisir une articulation fréquemment traitée par voie intra-articulaire en pratique vétérinaire (cf. page 30)
Lésions ostéocondrales	<i>Localisation</i>		2		La localisation de la lésion influe sur son potentiel de réparation (cf. page 58)
	<i>Induction</i>		2		Influence sur la cicatrisation du mode d'induction de la lésion : forage ou débridement (cf. page 57)
	<i>Taille</i>		1		La taille de la lésion joue sur la qualité de la cicatrisation (cf. page 58)
	<i>Profondeur</i>		2		Importance de la profondeur dans la bon déroulement de la cicatrisation (cf. page 57)
Molécule Testée	<i>Dose/ articulation</i>		1		Influence de la dose choisie sur les effets sur le cartilage articulaire (cf. page 59)
	<i>Fréquence d'administration</i>		1		Influence de la répétition ou non des injections intra-articulaires et de la durée de l'intervalle entre deux injections (cf. page 60)
Activité des chevaux d'expérimentation			2		La précocité et l'intensité de l'exercice physique après l'induction de lésions ostéocondrales influent sur la qualité de la cicatrisation (cf. page 60)
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>			1		Un nombre suffisant d'individus est nécessaire pour faire une étude statistique
<i>Présence de témoin</i>			2		Intéressant pour avoir un référentiel
<i>Utilisation de placebo</i>			2		Il permet de différencier les effets de l'injection elle-même (infraction, volume injecté) des effets du corticostéroïde (cf. page 27)
<i>Contrôle en double aveugle</i>			1		Permet une appréciation plus fiable des résultats
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>		1		Intéressant car premier examen utilise en pratique mais peu sensible pour détecter les modifications induites par les corticostéroïdes sur le cartilage articulaire (cf. page 33)
	<i>Examen radiographique</i>		1		Permet de contrôler l'évolution de la cicatrisation (cf. page 61)
	<i>Scintigraphie</i>		1		Permet déceler modifications associées aux arthrites dégénératives, mais technique peu sensible aux modifications histologique du cartilage articulaire (cf. page 61)
	<i>Arthrocentèse</i>		2		Bon reflet des modifications du cartilage articulaire. Technique plus sensible que la radiographie ou la scintigraphie (cf. page 62).
Examen post-mortem			2		Examen indispensable à la connaissance exacte des modifications subies par le cartilage articulaire (cf. page 34).
NOTE TOTALE SUR 62					
NOTE RAPPORTEE SUR 20					

Les études ayant obtenu une note inférieure à 10/20 sont classées dans la catégorie « insuffisante », les études ayant obtenu une note entre 10/20 et 15/20 sont classées dans la catégorie « intéressante à confirmer », et enfin les études ayant obtenu une note supérieure à 15/20 sont classées dans la catégorie « valide ».

b. Evaluation de la validité des études sur cartilage lésionnel

ETUDE D'OWEN R. et al. [86]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	2	1	2	
	<i>Age</i>	2	2	4	
	<i>Sexe</i>	2	1	2	
	<i>Etat articulaire</i>	2	2	4	
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Profondeur</i>	0	2	0	Non précisé
	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	

Cette étude présente l'intérêt d'étudier les effets de l'acétate de méthylprednisolone sur une lésion spontanée de l'articulation médio-carpienne, mais par conséquent les auteurs ne possèdent qu'un seul individu expérimental. L'analyse statistique est alors difficile à faire avec un unique individu observé et les moyens de contrôle de l'étude sont restreints. Par contre, les moyens d'évaluation des résultats sont satisfaisants.

Cette étude est donc classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE SHOEMAKER R.S. et al. [112]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	
	<i>Age</i>	0	2	0	
	<i>Sexe</i>	0	1	0	
	<i>Etat articulaire</i>	1	2	2	Précisé normal mais par quelles techniques ?
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	0	2	0	Non précisée
	<i>Taille</i>	0	1	0	Non précisée
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		0	2	0	Non précisée
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	0	1	0	
	<i>Scintigraphie</i>	0	1	0	
	<i>Arthrocentèse</i>	0	2	0	
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				34	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				11	Intéressante à confirmer

Cette étude ne fournit qu'incomplètement les informations concernant le matériel utilisé, notamment l'état articulaire préalable des chevaux d'expérimentation et la technique d'induction chirurgicale des lésions ostéochondrales. Ces éléments manquent pour permettre ensuite l'interprétation des résultats. Par contre, les moyens de contrôle de l'étude sont satisfaisants. Les moyens d'évaluation des résultats sont incomplets bien que l'examen post-mortem apporte des informations suffisantes pour apprécier les résultats de l'étude.

Cette étude est donc classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE SHOEMAKER R.S. et al. [113]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge donné.
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	1	2	2	Clinique + radiographie
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	2	1	2	
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	0	1	0	
	<i>Scintigraphie</i>	0	1	0	
	<i>Arthrocentèse</i>	0	2	0	
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				46	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				14,8	Intéressante à confirmer

Cette étude fournit des informations sur le matériel d'expérimentation satisfaisants, les moyens de contrôle sont corrects. Seuls les moyens d'évaluation sont limités à des examens clinique et post-mortem. Comme dans l'étude précédente, ces derniers suffisent cependant à interpréter les résultats de l'expérimentation.

Cette étude est donc classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE CARTER B.G. et al. [16]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	0	2	0	Non précisé
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	0	2	0	Non précisé
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	2	1	2	
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	1	1	1	Réalisé mais résultat non fourni
	<i>Examen radiographique</i>	1	1	1	Réalisé mais résultat non fourni
	<i>Scintigraphie</i>	1	1	1	Réalisé mais résultat non fourni
	<i>Arthrocentèse</i>	1	2	2	Réalisé mais résultat non fourni
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				43	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				13,9	Intéressante à confirmer

Cette étude présente des informations incomplètes sur le matériel utilisé, notamment sur l'état articulaire au préalable des chevaux d'expérimentation. Par contre, la technique d'induction chirurgicale des lésions ostéochondrales et leurs caractéristiques sont bien décrites. Les moyens de contrôle sont satisfaisants. Les moyens d'évaluation de l'étude sont nombreux mais malheureusement les résultats sont incomplètement fournis.

Cette étude est, par conséquent, classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE BERTONE A.L. et al. [7]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	0	2	0	Non précisé
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	0	2	0	Non précisé
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	2	1	2	
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	1	1	1	Réalisé mais résultat non fourni
	<i>Examen radiographique</i>	1	1	1	Réalisé mais résultat non fourni
	<i>Scintigraphie</i>	1	1	1	Réalisé mais résultat non fourni
	<i>Arthrocentèse</i>	1	2	2	Réalisé mais résultat non fourni
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				43	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				13,9	Intéressante à confirmer

Cette étude présente exactement les mêmes qualités et les mêmes défauts que l'étude précédente et est donc classée de la même façon dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DECARTER B.G. et al. [17]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	1	1	1	Race non fournie mais poids donné.
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge fourni.
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	2	2	4	
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	2	1	2	
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	2	1	2	
	<i>Scintigraphie</i>	2	1	2	
	<i>Arthrocentèse</i>	2	2	4	
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				57	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				18,38	Valide

Cette étude associe une bonne description et connaissance du matériel d'expérimentation utilisé, des moyens de contrôle et d'évaluation très satisfaisants.

Cette étude obtient une note très correcte et est, par conséquent, classée dans la catégorie « valide ».

ETUDE DE FRISBIE D.D. et al. [37]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge fourni
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	2	2	4	
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	2	1	2	
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	2	1	2	
	<i>Scintigraphie</i>	0	1	0	
	<i>Arthrocentèse</i>	2	2	4	
Examen post-mortem		2	2	2	
NOTE TOTALE SUR 62				52	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				16,8	Valide

Cette étude fournit des informations assez satisfaisantes sur le matériel d'expérimentation utilisé. Il manque en effet la race et le sexe des chevaux, paramètres qui comme nous l'avons vu précédemment n'influent que très modérément sur le comportement du cartilage soumis aux effets d'un corticostéroïde. Les moyens de contrôle et d'évaluation de l'étude sont très satisfaisants.

Cette étude est donc classée dans la catégorie « valide ».

ETUDE DE FRISBIE D.D. et al. [33]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	0	2	0	Non précisé
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	0	2	0	Non précisé
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	0	2	0	Non précisé
	<i>Taille</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Profondeur</i>	0	2	0	Non précisé
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	0	1	0	
	<i>Scintigraphie</i>	0	1	0	
	<i>Arthrocentèse</i>	2	2	4	
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				36	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				11,6	Intéressante à confirmer

Cette étude comporte des lacunes dans l'information fournie sur le matériel d'expérimentation, notamment l'état articulaire préalable des chevaux et la technique d'induction des lésions ostéochondrales et leurs caractéristiques. Les moyens de contrôle de l'étude sont satisfaisants. Les moyens d'évaluation des résultats sont incomplets mais présentent les examens les plus sensibles (arthrocentèse et examen post-mortem) permettant d'apprécier les modifications éventuelles du cartilage articulaire et les caractéristiques de sa cicatrisation.

Cette étude est donc classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE FRISBIE D.D et al. [36]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge fourni
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	1	2	2	Clinique + radiographie
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	2	1	2	
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	2	1	2	
	<i>Scintigraphie</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Arthrocentèse</i>	2	2	4	
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				52	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				16,8	Valide

L'information sur le matériel expérimental est assez satisfaisant. Les moyens de contrôle et d'évaluation de l'étude sont très satisfaisants.

L'étude est donc classée dans la catégorie « valide ».

ETUDE DE KAWCAK C.E. et al. [57]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge fourni
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	1	2	2	Clinique + Radiographie
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	2	1	2	
	<i>Profondeur</i>	2	2	4	
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'EVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Scintigraphie</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Arthrocentèse</i>	0	2	0	Non réalisé
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				46	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				14,8	Intéressante à confirmer

Dans cette étude l'information fournie sur le matériel expérimental est assez satisfaisant. Les moyens de contrôle de l'étude sont satisfaisants. Par contre les moyens d'évaluation du résultat de l'expérimentation sont incomplets. Certes l'examen post-mortem apporte des informations suffisantes pour évaluer le corticostéroïde, mais il aurait été intéressant d'avoir, pour le praticien, la corrélation clinique et radiographique.

Cette étude est donc par conséquent classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

ETUDE DE FOLAND J.W. et al. [30]

		NOTE Par paramètre	Coefficient	NOTE pondérée	COMMENTAIRE
MATERIEL UTILISE					
Chevaux utilisés	<i>Race</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Age</i>	1	2	2	Intervalle d'âge fourni
	<i>Sexe</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Etat articulaire</i>	2	2	4	
Articulation choisie		2	1	2	
Lésions ostéochondrales	<i>Localisation</i>	2	2	4	
	<i>Induction</i>	2	2	4	
	<i>Taille</i>	0	1	0	Non précisé
	<i>Profondeur</i>	0	2	0	Non précisé
Molécule Testée	<i>Dose/articulation</i>	2	1	2	
	<i>Fréquence d'administration</i>	2	1	2	
Activité des chevaux d'expérimentation		2	2	4	
MOYENS DE CONTROLE					
<i>Nombre d'individu par échantillon</i>		2	1	2	
<i>Présence de témoin</i>		2	2	4	
<i>Utilisation de placebo</i>		2	2	4	
<i>Contrôle en double aveugle</i>		2	1	2	
MOYENS D'ÉVALUATION					
Tests En cours D'étude	<i>Examen clinique</i>	2	1	2	
	<i>Examen radiographique</i>	2	1	2	
	<i>Scintigraphie</i>	0	1	0	Non réalisé
	<i>Arthrocentèse</i>	0	2	0	Non réalisé
Examen post-mortem		2	2	4	
NOTE TOTALE SUR 62				44	
NOTE RAPPORTEE SUR 20				14,2	Intéressante à confirmer

Cette étude manque de précision dans la description du matériel expérimental utilisé, la taille et surtout la profondeur des lésions ostéochondrales induites ne sont pas indiquées, ce qui ne permet pas d'estimer la part de cicatrisation due à la lésion elle-même de l'influence du corticostéroïde sur son bon déroulement. Les moyens de contrôle de l'étude sont, par contre, satisfaisants. En ce qui concerne les moyens d'évaluation mis en œuvre, ils sont dans l'ensemble satisfaisants.

Par conséquent, l'étude est classée dans la catégorie « intéressante à confirmer ».

CONCLUSION MODELES EXPERIMENTAUX *IN VIVO*

Parmi toutes les études expérimentales, sur cartilage normal ou sur cartilage lésé, nous n'en comptons aucune qui entre dans la catégorie « insuffisante », ce qui semble plutôt cohérent puisque les articles ont été acceptés par les comités de lecture des revues. Par contre, une majorité de ces études entre dans la catégorie « intéressante à confirmer ». L'absence de l'utilisation de certains examens peut être justifiée par le respect d'un budget expérimental modéré. Cependant, les études ne se donnent pas assez de moyens pour vérifier l'état au préalable du cartilage articulaire qu'elles vont utiliser, étape qui semble primordiale. En effet un simple examen clinique semble insuffisant pour apprécier de l'état des cartilages articulaires.

On peut regretter qu'il n'y ait pas d'étude *in vivo* mise en place évaluant la posologie du corticostéroïde utilisé. Il pourrait être intéressant de mettre en place un protocole où des groupes de chevaux avec des lésions ostéochondrales identiques seraient traités par injections intra-articulaires d'acétate de méthylprednisolone ou de triamcinolone, par exemple, à des doses différentes. Ceci pourrait alors permettre d'établir une posologie idéale associant les effets bénéfiques des corticostéroïdes à des effets néfastes minimales.

Les modèles expérimentaux *in vivo* permettent d'étudier la maladie réelle (lorsque la maladie est spontanée), de conserver un environnement normal aux cellules ou aux tissus étudiés, d'évaluer l'effet du médicament sur la globalité de l'animal. Les modèles de maladie induite *in vivo* permettent un contrôle de l'étude. Bien sûr la recherche *in vivo* travaille sur des modèles complexes, coûteux et qui lorsqu'elle reproduit une maladie, ne reste qu'une imitation imparfaite du processus pathologique spontané réel.

C. ETUDE IN VITRO DE L'EFFET DES CORTICOSTEROIDES SUR LE CARTILAGE ARTICULAIRE

1. PROTOCOLE CHOISI

a. Culture d'explants cartilagineux

Les explants cartilagineux sont des prélèvements de tissu qui sont placés dans des milieux nourriciers et qui permettent d'étudier le comportement de ce tissu dans un milieu contrôlé, en l'occurrence en présence de corticostéroïdes. Dans l'étude de JOLLY W.T. [54], les explants proviennent de l'articulation médio-carpienne et plus exactement du cartilage articulaire de l'os carpal III et de l'os radial du carpe [54]. Les explants de l'os carpal III sont séchés, pesés et placés dans un milieu de culture, le DMEM (« Dulbecco's modified Eagle medium ») supplémenté avec du sérum équin inactivé. La moitié des explants de l'os radial du carpe sont fixés dans du liquide de Bouin et constituent le groupe témoin non cultivé, l'autre moitié en mis en incubation à 37°C dans une atmosphère humide à 5% de CO₂.

Les explants sont ensuite mis en contact avec une suspension d'acétate de méthylprednisolone de concentrations variables pendant 3 jours. L'objectif de cette étude étant d'évaluer les effets de l'acétate de méthylprednisolone sur la viabilité des chondrocytes, sur la synthèse et l'épuisement en protéoglycanes par les chondrocytes.

Dans une autre étude menée par TODHUNTER R.J. et al. [120], l'utilisation d'explants de cartilage articulaire a pour but de déterminer la dose d'acétate de méthylprednisolone bioactive la plus basse. Pour cela, à partir d'explants cartilagineux non calcifiés prélevés sur les articulations carpiennes d'un même cheval, le métabolisme des protéoglycanes en fonction des doses de corticostéroïde a pu être étudié.

b. Culture cellulaire

Généralement, les cultures cellulaires se font par isolation des chondrocytes grâce à une technique de digestion séquentielle protéolytique de la matrice extracellulaire [77]. Les chondrocytes ainsi libérés de la matrice cartilagineuse sont maintenus *in vitro* dans des milieux de culture variés. Les deux techniques de culture utilisées sont la culture en monocouche, la plus fréquente et la culture en suspension.

2. DISCUSSION

Le fait de prélever un morceau de cartilage ou d'isoler des chondrocytes de leur matrice conserve-t-il les capacités et qualités des chondrocytes qu'ils possédaient *in vivo* ?

Un inconvénient propre à la culture cellulaire est l'apparition d'une instabilité phénotypique des chondrocytes articulaires lorsqu'ils sont extraits de leur matrice extracellulaire [77]. La surculture au-dessus de 6 jours provoque une perte de l'expression phénotypique des chondrocytes. Les molécules matricielles produites par les chondrocytes peuvent être alors différentes de celles produites *in vivo*. En effet *in vivo*, le chondrocyte synthétise principalement du collagène de type II [126], alors que lorsque le chondrocyte perd son expression phénotypique, la synthèse de collagène de type II diminue et le chondrocyte

synthétise préférentiellement du collagène de type I. On constate ce phénomène lorsque les cellules deviennent sénescents, lorsqu'elles sont surcultivées ou lors de transformation virale [6,72].

Cette instabilité phénotypique des chondrocytes est évitée avec la culture d'explants qui permet de conserver l'expression du phénotype normal du chondrocyte [77].

L'origine des échantillons peut-elle influencer les résultats de l'expérimentation ?

En effet l'âge des chevaux à partir desquels les explants ou les chondrocytes sont prélevés a-t-il une influence négligeable ou pas ?

Dans les études expérimentales *in vivo*, nous avons vu que les chondrocytes modifient leur synthèse de petits protéoglycanes et qu'elle diminue avec l'âge [93]. Cette remarque est-elle applicable à des chondrocytes contenus dans des explants ou isolés ?

On peut supposer que c'est le cas. Dans leur étude expérimentale, JOLLY W.T et al. [54] utilisent des explants provenant de douze chevaux âgés de 2 à 12 ans, donc des chevaux possédant des cartilages de capacité synthétique variable. MORRIS E.A. et TREADWELL B.V. [79] montrent, en 1994, que les effets de l'interleukine-1 sur des explants cartilagineux provenant de chevaux d'âge varié sont différents. Effectivement, les chondrocytes provenant des chevaux âgés ont une activité métabolique globale moindre par rapport à celle des chondrocytes provenant de chevaux jeunes. Il est donc admis que le processus de vieillissement provoque des modifications dans la structure du cartilage [11], sa biochimie, son métabolisme et sa réponse aux cytokines. En 1995, PLATT D. et BAYLISS M.T. [92] montrent que le métabolisme des protéoglycanes du cartilage est moins sensible à l'effet de l'insulin-like growth factor (rhIGF-1) recombinante humaine avec l'avancée en âge. Les récepteurs membranaires à rhIGF-1 pourraient s'altérer avec l'âge.

Cependant, cette technique expérimentale permet d'obtenir à partir d'un seul cheval plusieurs explants [120], donc des échantillons expérimentaux semblables. Les variations éventuelles de qualité de cartilage en fonction de l'âge, du sexe ou de la race sont ainsi éliminés.

Certes la recherche *in vitro* permet uniquement l'investigation d'une petite partie du processus de la maladie ; les cellules isolées étudiées évoluent dans un environnement artificiel. Bien sûr, ce procédé ne permet pas de mettre en évidence les effets secondaires des produits testés sur les autres organes de l'organisme ou de tenir compte des biotransformations des molécules thérapeutiques qui ont lieu *in vivo* [77].

Cependant, le coût d'une étude sur un modèle expérimental animal est à prendre en compte, surtout lorsque l'espèce cible directement étudiée est un animal de grande taille comme le cheval. L'utilisation de la recherche *in vitro* peut alors être un bon complément des études *in vivo*. Sa mise en place est plus aisée et son coût est sensiblement inférieur. La recherche *in vitro* présente l'avantage d'être un système simple, facilement contrôlable, d'être répétable aisément et en grande quantité ([54], 263 explants utilisés) et relativement peu coûteux. La culture d'explants cartilagineux ou de chondrocytes isolés permet de réduire le niveau de complexité de l'environnement du cartilage. La recherche sur le métabolisme du cartilage articulaire d'explants présente de nombreux avantages. Les chondrocytes dans les explants cartilagineux maintiennent leur phénotype différencié, ont une activité mitotique lente. Les cellules ne sont pas exposées à une activité exogène protéolytique et demeurent

entourées par leur matrice originelle. Ces modèles permettent une étude des divers aspects du métabolisme anabolique et catabolique du cartilage articulaire [77].

CONCLUSION SUR MODELES EXPERIMENTAUX *IN VITRO*

L'utilisation de la recherche *in vitro* reste un outil indispensable pour « décortiquer » les mécanismes du métabolisme du cartilage articulaire. Bien conscient de ses limites, les chercheurs l'utilisent afin d'atteindre une meilleure compréhension du métabolisme normal et pathologique de la matrice cartilagineuse et notamment pour améliorer la connaissance des effets des corticostéroïdes sur l'inflammation et la cicatrisation intra-articulaires.

III. EFFETS ET UTILISATION DES CORTICOSTEROIDES EN MILIEU INTRA-ARTICULAIRE : RESULTATS

A. INCONVENIENTS DE L'UTILISATION DES CORTICOSTEROIDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE

1. EFFETS SECONDAIRES SYSTEMIQUES

a. Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Le but que cherche à atteindre le praticien est, lors de l'utilisation de corticostéroïde par voie intra-articulaire, de potentialiser leurs effets anti-inflammatoires et de minimiser les effets minéralocorticoïdes et l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Comme nous l'avons déjà vu précédemment, l'utilisation de corticoïdes de synthèses a permis de se rapprocher de cet objectif. Dans son étude, BAUP B. [5] montre que l'effet frénateur cortico-surrénalien d'une corticothérapie locale, à base d'acétate de méthylprednisolone injectée dans l'articulation tibio-tarsienne, est pratiquement inexistant. GEOR R. et al. [40] montre qu'une dose de 120 mg d'acétate de méthylprednisolone administrée par voie intra-articulaire provoque une baisse significative du cortisol sérique entre 6 et 18 heures après le traitement. Cette baisse du cortisol sérique peut être le témoin d'un effet de l'acétate de méthylprednisolone sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Dans le cas de l'acétonide de triamcinolone, son élimination après administration intra-articulaire est plus rapide. La concentration en triamcinolone dans le sang fait un pic 4 heures après l'injection intra-articulaire de 6 mg d'acétonide de triamcinolone, pic qui coïncide avec l'inhibition de la production de cortisol. Mais cet effet secondaire est de courte durée car 2 jours plus tard, le niveau de cortisol remonte et retrouve une valeur normale le 5^{ème} jour [18].

Il est donc difficile d'éliminer complètement ces effets négatifs de la corticothérapie intra-articulaire, car les analogues du cortisol sont responsables à divers degrés selon le produit utilisé, de la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le temps de récupération de cette inhibition varie en fonction de la molécule utilisée, de la durée du traitement, de la puissance du corticostéroïde et de l'importance de l'atrophie du cortex surrénalien [43,50,66].

b. Fourbure

Les cas de fourbure suite à l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes sont rares. Cette pathologie est plus fréquemment provoquée par la triamcinolone et apparaît surtout chez les jeunes chevaux [50,63]. Ce sont bien souvent les quatre membres qui sont atteints [63]. La dose maximale recommandée d'acétonide de triamcinolone est de 12-20 mg/cheval (soit environ 0,05 mg/kg) par voie intra-musculaire ou sous-cutanée [88].

Les corticostéroïdes ont une action suppressive sur la glande surrénale, qui entraîne une diminution de la réponse de l'organisme aux toxines bactériennes. Ces toxines pourraient être à l'origine du déclenchement de la fourbure. Les corticostéroïdes sont responsables d'une diminution de la migration des leucocytes vers les sites d'infection et diminuent la phagocytose [124]. Les corticostéroïdes sont également capables de potentialiser la vasoconstriction due aux catécholamines circulantes dans le pied du cheval [50,58,63]. Les corticostéroïdes provoquent une inhibition de l'utilisation cellulaire du glucose par les tissus

du pied et contribuent ainsi au développement de la fourbure [88]. Peu d'études évaluent les risques de fourbure consécutive à des injections intra-articulaires de corticostéroïdes. Quel est, en effet, le risque de traitements intra-articulaires simultanés de plusieurs articulations de corticostéroïdes sur un même cheval ?

Ces effets secondaires systémiques restent très modérés, la corticothérapie intra-articulaire ne nécessitant que de très petites doses.

2. EFFETS SECONDAIRES NEFASTES LOCAUX

• Synovite cristalline

Certains corticostéroïdes peuvent induire une réponse inflammatoire qui se caractérise par de la douleur, un œdème et de la chaleur. Cette réponse à l'administration intra-articulaire de corticostéroïdes peut se manifester quelques heures après l'injection et peut se prolonger pendant plusieurs heures à plusieurs jours [50,46]. Son origine est mal comprise cependant on suppose que cette synovite correspond à une inflammation aseptique induite par des microcristaux que contiennent certaines suspensions aqueuses de corticostéroïdes. Cette réaction s'installerait avant que l'action anti-inflammatoire du corticostéroïde fasse effet [94]. La fréquence de cette réaction secondaire est de 2% et est aussi fonction du corticostéroïde employé et de la quantité injectée [5,25,50]. Cette synovite pourrait être en réalité plus fréquente mais elle demeurerait certainement infra-clinique. On note également que cette réaction est rare lors de l'utilisation d'acétate de méthylprednisolone [5].

En cas de prolongement anormal de l'inflammation, il faut alors envisager l'hypothèse d'une arthrite septique [46].

• Arthrite septique

Une arthrite septique post-injectionnelle peut malheureusement survenir à la suite d'une corticothérapie intra-articulaire. Fréquemment, une inoculation accidentelle bactérienne lors de l'arthrocentèse est responsable de l'apparition de l'arthrite septique. Cependant, l'arthrite septique peut être consécutive à l'arrivée par voie hématogène de micro-organismes dans une articulation dont la résistance à l'infection a été diminuée par une corticothérapie locale [5,25,50,77]. En effet, la présence de bactéries peut aussi précéder l'administration des corticostéroïdes lors d'arthrite septique non diagnostiquée [25]. L'infection articulaire peut être également favorisée lorsqu'une opération chirurgicale est entreprise sur une articulation qui a subi au préalable une corticothérapie [5,25]. L'incidence d'une arthrite septique après une injection intra-articulaire n'est pas connue chez le cheval [77] mais elle est supposée proche de l'incidence chez l'humain où elle est de 0,02 à 0,07% [77,122]. Les corticostéroïdes ont la propriété de retarder la réponse de l'articulation à l'infection [77,90]. Le germe responsable le plus souvent d'arthrite septique est *Staphylococcus aureus* [122]. Deux formes cliniques sont alors possibles : une réaction aiguë observée 3 jours après l'injection [62,122] ou une réaction retard associée à une infection à bas bruit qui apparaît 2 à 3 semaines après l'injection, du fait de l'inhibition des mécanismes de défense de l'articulation par les corticostéroïdes [122].

Il est montré, notamment avec l'acétate de méthylprednisolone, que les corticostéroïdes inhibent la migration des leucocytes polynucléaires, retardent la neutrophilie induite par la bactérie seule et diminuent également la concentration en protéines totales dans les articulations traitées [50,77,122]. En outre, les corticostéroïdes ne semblent pas avoir d'effet sur le pH du liquide synovial, il est diminué de la même façon lorsqu'il y a une inflammation ou une infection sans corticostéroïdes [50,122].

Lorsqu'une infection est suspectée après une injection intra-articulaire de corticostéroïdes, une neutrophilie élevée et persistante, même si elle est retardée n'est pas supprimée par les corticostéroïdes, et reste un des signes le plus précoce de l'infection articulaire [122]. Le comptage leucocytaire est bas dans les articulations traitées aux corticostéroïdes [90] et ce seul critère rend difficile un diagnostic précoce de l'infection [50]. Il faut donc en cas de doute répéter ce comptage 12 heures plus tard car les corticostéroïdes n'ont plus d'effet significatif une fois que l'infection est établie [50,122].

Cette conséquence de l'injection intra-articulaire est évidemment très redoutée du praticien du fait des dégâts articulaires qu'elle engendre et de la lourde thérapeutique qu'elle impose. On comprend alors la nécessité d'une asepsie rigoureuse lors de la mise en œuvre d'une arthrocentèse.

• **Métaplasie osseuse**

La métaplasie osseuse est la conséquence d'un geste technique mal effectué. Elle résulte en effet d'un dépôt accidentel à l'extérieur de la cavité synoviale et donc dans les tissus péri-articulaires lors d'une injection intra-articulaire d'un corticostéroïde à action retard [5,25,46]. La lésion se développe alors en plusieurs mois et se manifeste par l'apparition d'une néo-formation osseuse, d'origine non périostée dans les tissus péri-articulaires [5,25,50]. Le mécanisme de ce phénomène est mal connu, mais il n'a été constaté qu'avec l'utilisation de corticostéroïdes à action retard. On suppose alors que c'est l'excipient de ces corticostéroïdes retard qui provoque cette réaction des tissus mous [50].

Cette complication peut être à l'origine de gênes mécaniques par interférences fonctionnelles avec des tendons ou des ligaments et par conséquent de boiteries. Les tentatives de traitement chirurgicaux sont bien souvent infructueuses [5,50] et la bonne réalisation de l'arthrocentèse reste la meilleure prévention. Elle nécessite un opérateur confirmé et de bonnes conditions de travail, notamment une contention du patient efficace.

• **L'arthropathie stéroïdienne**

Le terme d'arthropathie stéroïdienne est attribué au processus de destruction accélérée des structures ostéo-articulaires qui ont été traitées avec des corticostéroïdes locaux [77]. Cette arthropathie se caractérise par une dégénérescence articulaire présentant des symptômes ressemblant à ceux d'un processus arthrosique avancé. On note généralement une boiterie, une déformation articulaire, une ankylose et un craquement à la mobilisation. La radiographie montre un pincement articulaire, une ostéophytose marginale, une ostéosclérose sous-chondrale et éventuellement l'existence de cavités pseudokystiques compatible avec une nécrose aseptique sous-chondrale [5,25,50]. Ces modifications destructrices surviennent avec

une telle rapidité qu'elles ne peuvent pas être considérées comme le résultat d'une progression naturelle d'un processus articulaire dégénératif [46].

De la même façon que BERTONE A.L. et al. en 1992 [16] et en 1994 [7], CARTER B.G. et al., ont montré [17] que l'acétate de méthylprednisolone, à la dose unique de 120 mg par articulation tibio-tarsienne, inhibe le développement et la maturation du tissu de réparation d'une lésion ostéochondrale à 42 jours. Par contre, à long-terme (soit 180 jours), l'acétate de méthylprednisolone ne modifie pas la qualité du tissu de cicatrisation. Les injections répétées d'acétate de méthylprednisolone, à la dose de 100 mg par articulation médio-carpienne, ont un effet néfaste sur le métabolisme du chondrocyte et sur les mécanismes de cicatrisation du cartilage articulaire [112] mais ceci à moyen terme puisque SHOEMAKER R.S. et al. [112] ont choisi d'euthanasier les chevaux d'expérimentation seulement 12 semaines (soit 84 jours) après la dernière injection intra-articulaire de corticostéroïde.

L'administration répétée (à une semaine d'intervalle) de 100 mg d'acétate de méthylprednisolone dans l'articulation médio-carpienne induit des processus dégénératifs du cartilage articulaire normal et provoque des modifications histomorphologiques des tissus de réparation de lésions ostéochondrales [113]. Avec la même dose et dans la même articulation, FRISBIE D.D. et al. [37] répètent les injections intra-articulaire à des intervalles de temps plus longs (2 semaines). Ils ne constatent pas d'amélioration significative de la boiterie provoquée par les lésions ostéochondrales créées bien qu'il y ait une diminution de la concentration en PGE₂ dans la synovie. Par contre, ils notent des effets nuisibles sur le cartilage : la concentration synoviale en glycosaminoglycanes est augmentée, augmentation attribuable à la dégradation des glycosaminoglycanes du cartilage.

Ces résultats, nous le verrons par la suite, contrastent avec ceux obtenus avec l'acétonide de triamcinolone dans les mêmes conditions [37].

Les effets de la bétaméthasone sur la cicatrisation de lésions ostéochondrales, en administration intra-articulaire sont similaires à ceux de l'acétate de méthylprednisolone. En effet, FOLAND J.W. et al. [30] montrent une perte en glycosaminoglycanes du cartilage articulaire. Pourtant, [30,77] l'administration de bétaméthasone dans une articulation médio-carpienne contenant un fragment ostéochondral créé chirurgicalement, associé à un exercice quotidien du cheval, ne provoque pas de différences significatives avec une articulation soumise aux mêmes conditions sans traitement à la bétaméthasone.

Les résultats obtenus sur un cartilage lésionnel sont-ils retrouvés lors d'administration intra-articulaire de corticostéroïdes dans une articulation saine ?

Dans une étude de CHUNEKAMRAI S. et al. [19], l'administration intra-articulaire répétée (1 semaine d'intervalle) de corticostéroïdes (120 mg d'acétate de méthylprednisolone par articulation) sur un cartilage normal est responsable de nécrose des chondrocytes et d'hypocellularité. Une perte progressive de la teneur en protéoglycanes du cartilage articulaire est notée bien que la synthèse de protéoglycanes augmentent 4 à 8 semaines après la fin du traitement. La teneur du cartilage en collagène demeure inchangée mais son taux de synthèse est inhibé. Dans la même étude, lors d'une injection unique de 120 mg d'acétate de méthylprednisolone, la teneur en protéoglycanes du cartilage articulaire, 16 semaines après le traitement, est réduite de 50% par rapport aux valeurs témoins [19]. Dans une autre étude,

TROTTER G.W. et al. [121] étudient les effets de l'acétate de méthylprednisolone sur le cartilage normal, en utilisant une dose plus basse (100 mg par articulation) avec des intervalles de traitement plus longs (2 semaines) et une fréquence moindre (3 injections au lieu de 8). Ils notent également une diminution de la teneur en protéoglycanes mais ne constatent pas la présence de modifications dégénératives du cartilage articulaire. McLEOD J.N. et al. [78] ont démontré que l'administration unique d'acétate de méthylprednisolone dans une articulation normale diminue la transcription de procollagène de type II et la synthèse des agrégats de protéoglycanes. Il existe donc un grand nombre d'étude démontrant les effets néfastes de l'acétate de 6-alpha méthylprednisolone sur le cartilage normal équin tant au niveau histologique, histochimique que biochimique [75].

Les corticostéroïdes, notamment lorsqu'il s'agit de l'acétate de méthylprednisolone et de la bétaméthasone, semblent donc responsables, en général, d'une diminution de l'anabolisme chondrocytaire [25]. Les corticostéroïdes ont la capacité d'entraver l'activité synthétique du chondrocyte, notamment la synthèse des protéoglycanes et du collagène et même s'ils ne provoquent pas des lésions du cartilage articulaire macroscopiquement visibles, ils diminuent la teneur en protéoglycanes du cartilage articulaire [77]. Ils fragiliseraient donc le cartilage articulaire en inhibant la synthèse des protéoglycanes [19,103,121].

Il a été montré que les corticostéroïdes, notamment la dexaméthasone, sont des inhibiteurs *in vitro* de l'oxyde nitrique [31] sécrété par le chondrocyte lorsqu'il est stimulé par l'interleukine-1 β . Cet oxyde nitrique aurait un effet anti-catabolique sur les protéoglycanes du cartilage. Son inhibition participerait aux effets néfastes des corticostéroïdes sur le cartilage lésé ?

Son mécanisme d'action est encore mal défini, il pourrait avoir un rôle ambivalent [131]. Il aurait un effet protecteur après la stimulation par les cytokines mais d'un autre côté, il inhiberait la formation d'un tissu de réparation. Ces effets sont, de plus, à vérifier *in vivo*.

Ce qui est certain, c'est que la perte en glycosaminoglycanes dans le cartilage articulaire diminue le pouvoir de rétention hydrique de la matrice cartilagineuse. Cela a pour conséquence une fragilisation du cartilage et un moins bon pouvoir de cicatrisation [25]. Cependant, cette fragilisation seule ne suffirait pas à induire la dégénérescence articulaire d'un cartilage sain au départ [25]. Le danger de l'utilisation des corticostéroïdes est de permettre une utilisation normale d'une articulation lésionnelle avec pré-existence de lésions articulaires, en limitant la douleur par leurs effets antalgiques. L'usage excessif de cette articulation peut alors entraîner une détérioration plus poussée de celle-ci [19,25].

L'apparition de l'arthrite stéroïdienne dépend donc de trois facteurs : l'existence d'une instabilité ou d'une lésion articulaire, l'absence de repos suffisant, l'effet délétère des corticostéroïdes sur l'anabolisme cartilagineux [46,77].

Il faut noter cependant qu'exceptionnellement, cette arthropathie stéroïdienne peut être recherchée par le praticien équin lorsqu'il veut obtenir une ankylose rapide d'une articulation douloureuse, lors d'affection dégénérative avancée de l'étage distal du tarse, par exemple [25].

Cependant, on peut regretter qu'il n'y ait pas de travaux expérimentaux recherchant l'existence d'effets néfastes des corticostéroïdes sur des cartilages articulaires sains ou lésés

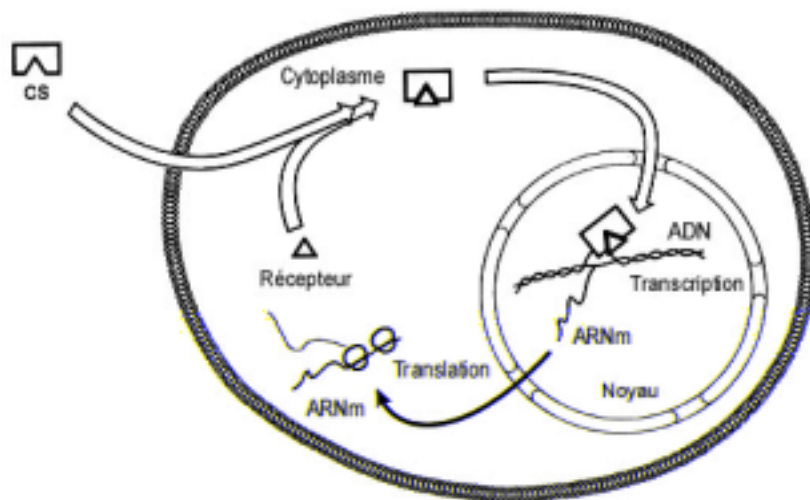
mais à des doses d'administration inférieures. En effet, les posologies choisies dans la plupart des études expérimentales sont élevées et les administrations intra-articulaires sont répétées souvent et à des intervalles de temps proches [75].

B. INTERET THERAPEUTIQUE DES CORTICOSTEROIDES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE

1. EFFET SUR LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE

Les corticostéroïdes sont de puissants anti-inflammatoires. Ils stabilisent les membranes lysosomiales en diminuant la libération d'enzymes lysosomiales [77]. La présence de récepteurs aux glucocorticoïdes a été montrée dans les neutrophiles, les lymphocytes, les monocytes et les éosinophiles. Les corticostéroïdes inhibent la migration leucocytaire et bien que le mécanisme soit incomplètement compris, il est connu qu'ils réduisent la perméabilité, la capillarité de la membrane et l'œdème tissulaire local, ce qui limite le nombre de neutrophiles sur les sites d'inflammation [77].

Figure 15
INTERACTION DES CORTICOSTEROIDES AVEC LES RECEPTEURS CYTOPLASMIQUES
D'après McILWRAITH C.W. [77]



CS = corticostéroïde ; Le complexe récepteur-CS influence la transcription nucléaire de l'ARNm de certains gènes cibles. Ultérieurement, la traduction de l'ARNm conduit à la production d'une protéine qui est responsable de la fonction cellulaire. Le contrôle par le corticostéroïde de l'expression génétique est plus complexe qu'il est représenté, avec des corticostéroïdes influençant le contrôle de la transcription et de la traduction.

Les corticostéroïdes ont également un effet inhibiteur sur la production de prostaglandine, notamment la PGE₂. Cette action est due à l'inhibition de la phospholipase A₂ [77]. L'hydrocortisone diminue la concentration en PGE₂ et augmente les concentrations en inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases [77]. Ils agissent également en inhibant les métalloprotéases (la stromélysine et la collagénase)[15,23], l'agrégation plaquettaire [75,99].

Ces corticostéroïdes ont donc des effets anti-inflammatoires sur le milieu synovial. L'acétate de méthylprednisolone diminue le volume de liquide synovial, augmente sa viscosité et diminue le taux de protéines [77].

Les corticostéroïdes inhibent donc les phénomènes précoces de la maladie articulaire, comme l'œdème, le dépôt de fibrine, la dilation capillaire, la migration et l'activité phagocytaire des leucocytes dans la région inflammée. Les mécanismes possibles de ces effets sont le maintien de la microcirculation, la prévention de la séquestration d'eau intracellulaire, la stabilisation des membranes lysosomiales [2].

2. *EFFET CHONDROPROTECTEUR DES CORTICOSTEROIDES*

Hormis leur effet anti-inflammatoire certain, les corticostéroïdes ont-ils un effet chondroprotecteur ?

Un pouvoir chondroprotecteur a été montré avec la triamcinolone intra-articulaire chez le lapin où une méniscectomie latérale a été effectuée. Les articulations témoins, contrairement à celles traitées, présentent des changements dégénératifs [77].

Chez le chien, PELLETIER J.P. et al. [89] montrent, en 1995, que 5 mg d'hexacétonide de triamcinolone utilisée sur les lésions du grasset d'un modèle expérimental d'ostéoarthrite canine a des effets protecteurs dans des conditions thérapeutiques. Il est montré que l'hexacétonide de triamcinolone réduit la taille des ostéophytes mais agit également en diminuant la synthèse par les chondrocytes de la stromélysine et des métalloprotéinases, limitant ainsi les lésions histologiques du cartilage et la dégradation de la matrice cartilagineuse. Le mécanisme exact de la réduction de synthèse de la stromélysine est actuellement mal connu. Il pourrait s'agir d'une suppression directe de la synthèse de la protéine ou de la transcription du gène. L'action des corticostéroïdes peut également conduire à la diminution de la synthèse de l'interleukine 1 β à la fois en inhibant la transcription du gène et en diminuant la stabilité de l'ARNm interleukine 1 β [89].

Si l'effet chondroprotecteur a été montré dans de nombreuses espèces, chez le chien et le cobaye [75], cet effet est-il également constaté chez le cheval ?

Les résultats obtenus chez le cheval avec l'acétate de méthylprednisolone contrastent avec ceux obtenus avec l'acétonide de triamcinolone dans les mêmes conditions [37]. En effet, en 1996, FRISBIE D.D. et al. [33] montrent que 12 mg d'acétonide de triamcinolone dans l'articulation médio-carpienne, répétée à deux semaines d'intervalle améliore favorablement la boiterie et les paramètres morphologiques de l'ostéoarthrite du cartilage articulaire. FRISBIE D.D. et al. [36] font le même constat en 1997. Une augmentation de la concentration synoviale en glycosaminoglycanes est présente et est le témoin de la perte en glycosaminoglycanes du cartilage articulaire. Cependant, ils constatent une réaction du métabolisme des chondrocytes qui tend à augmenter la synthèse des glycosaminoglycanes [36]. L'acétonide de triamcinolone a également un effet positif sur la membrane synoviale en diminuant significativement l'infiltration par les cellules inflammatoires, l'hyperplasie et la fibrose sous-intimale [36]. En 1998, KAWCAK C.E. et al. [57] ne constatent aucune altération ou fragilité osseuse suite au traitement intra-articulaire de lésions ostéochondrales avec l'acétonide de triamcinolone.

L'acétonide de triamcinolone est donc considérée comme un « modificateur d'arthrose », c'est à dire une molécule capable d'altérer le cheminement de la maladie articulaire [21].

Il a été fait aussi avec cette molécule une remarque intéressante : l'injection de l'articulation controlatérale témoin avec l'acétonide de triamcinolone a un effet favorable sur l'articulation lésée [21,33,36].

3. AVANTAGE DE LA VOIE INTRA-ARTICULAIRE

Les corticostéroïdes passent à travers la membrane synoviale du sang vers la synovie et inversement de la synovie vers le sang, ce qui permet avec ces produits une thérapeutique par voie générale aussi bien que par voie locale intra-articulaire. En effet le poids moléculaire des corticostéroïdes autorise leur passage à travers la membrane synoviale. Les corticostéroïdes sont liés à des protéines plasmatiques (albumine et transcortine) qui ralentissent leur élimination du milieu articulaire. De plus, dans l'articulation pathologique lors d'inflammation intra-articulaire, les protéines inflammatoires vont capturer le corticostéroïde et diminuer sa fraction libre dans le liquide synovial. La durée de présence du corticostéroïde dans le liquide synovial est en conséquence augmentée [29]. La corticothérapie intra-articulaire permet donc une régression précoce des symptômes cliniques grâce à l'obtention d'une concentration élevée en agent anti-inflammatoire au sein de l'articulation traitée [5,25].

L'effet des corticostéroïdes sur les signes cliniques se manifestent selon le produit employé dès la 12^{ème} heure pour l'hydrocortisone [133], entre la 12^{ème} et la 48^{ème} heure pour la bétaméthasone [53,114,127,130] et la méthylprednisolone [116], entre la 24^{ème} et la 72^{ème} heure pour la fluméthasone [128,129].

Ces phénomènes rendent intéressante l'utilisation des corticostéroïdes lors de traitements intra-articulaires chez le cheval. De plus, les doses thérapeutiques intra-articulaires nécessaires demeurent modérées, tout en permettant d'atteindre des concentrations en substance thérapeutique élevées, contrairement à l'administration par voie générale où les doses sont élevée, le cheval étant un animal de poids conséquent. Ainsi l'économie non négligeable réalisée sur le coût du traitement associée à l'efficacité anti-inflammatoire d'une administration sur le site articulaire même font des corticostéroïdes en injection intra-articulaire un traitement de choix.

4. ASSOCIATION THERAPEUTIQUE DES CORTICOSTEROIDES AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS

Certains produits sont considérés comme des chondroprotecteurs et leur utilisation en concomitance avec les corticostéroïdes peut se révéler intéressante. Un chondroprotecteur est un agent qui est capable de supporter, de favoriser la synthèse de macromolécules par les chondrocytes, de stimuler la synthèse par les synoviocytes d'acide hyaluronique dans le liquide synovial, d'inhiber des enzymes dégradatrices (collagénase, hyaluronidase) ou des médiateurs de l'inflammation (interleukine 1) et de prévenir ou éviter la formation de fibrine dans le liquide synovial.

• Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est une glycosaminoglycane non sulfatée, composée de disaccharides d'acide D-glucuronique et de N acétyl-D-glucosamine. Il se trouve en quantité modérée dans le cartilage articulaire normal où il intervient dans la formation d'agrégats de protéoglycanes. On le trouve également en forte proportion dans le liquide synovial où il est sécrété par les synoviocytes de type B de la membrane synoviale [14,67]

Cette molécule est utilisée par les vétérinaires équins depuis 25 ans [21]. Son utilisation justifiée par son pouvoir lubrifiant des tissus mous dans l'articulation. Bien que des vertus anti-inflammatoires lui soient attribuées, certaines études ont contesté ces effets [99] ou ces effets sont mal compris [103]. Il semble que l'acide hyaluronique exogène aide au maintien de la quantité et de l'agencement des protéoglycanes dans une matrice cartilagineuse altérée [14,99]. Il participerait à la régulation de la synthèse des prostaglandines et protégerait le cartilage des effets des radicaux libres oxygénés et des enzymes dégradatrices [14].

Certains praticiens équins utilisent l'acide hyaluronique en association avec des corticostéroïdes intra-articulaires à courte durée d'action si le propriétaire peut se permettre un traitement coûteux [135]. De nombreux vétérinaires équins utilisent par voie intra-articulaire une association de stéroïdes et d'acide hyaluronique, en préférant parfois un poids moléculaire moyen afin de limiter la facture du propriétaire [135].

L'effet anti-inflammatoire de l'injection intra-articulaire associée de corticostéroïdes et d'acide hyaluronique est parfois attribué abusivement à l'acide hyaluronique. Il semble que ce soit le pouvoir anti-inflammatoire des corticostéroïdes qui est responsable [74].

L'importance du poids moléculaire de l'acide hyaluronique est discutée. Il semble que l'influence de la pureté du produit soit plus essentielle que son poids moléculaire. En effet, une pureté maximale de l'acide hyaluronique limite les inflammations post-injectionnelles transitoires [99]. En pratique le Docteur WHITE N. [135] ne voit pas de différences selon les molécules qu'elle utilise. Cependant, lorsque l'acide hyaluronique est associé avec un traitement intra-articulaire de corticostéroïdes, le poids moléculaire de l'acide hyaluronique peut-il avoir une influence ?

C'est à quoi se propose de répondre l'étude de RONEUS B. et al.[103]. Non seulement ils constatent que l'injection concomitante d'acide hyaluronique limite les effets de dégradation du cartilage des corticostéroïdes mais ils notent également que plus le poids moléculaire de l'acide hyaluronique utilisé est élevé, moins la libération dans le liquide synovial de protéoglycanes induite par les corticostéroïdes est importante. Ils expliquent ces effets par la capacité de l'acide hyaluronique à immobiliser les microcristaux de la suspension de corticostéroïdes. Ce phénomène limiterait l'irritation physique de la membrane synoviale et donc réduirait la synovite [103].

• Glycosaminoglycanes polysulfatés

Les glycosaminoglycanes polysulfatés sont composés principalement de chaînes de chondroïtine sulfate et de kératine sulfate provenant de cartilage trachéaux bovins sulfatés synthétiquement par estérification [14,56]. Ils peuvent être administrés par voie générale ou locale.

Les glycosaminoglycanes polysulfatés (PGSAG) [55] participent au contrôle des substances toxiques qui se développent dans l'articulation lésée. Ils stimuleraient les chondrocytes dans leurs activités de synthèse de macromolécules composant la matrice cartilagineuse [14,56], ce qui aide au maintien de la bonne santé du cartilage articulaire. Ces PGSAG, en administration intra-articulaire ou intra-musculaire, auraient une action inhibitrice sur les enzymes de dégradation de la matrice cartilagineuse et favoriserait la synthèse de collagène, de protéoglycanes et d'acide hyaluronique par les chondrocytes, les synoviocytes

ou les fibroblastes [55,65,99]. Il semble également que les glycosaminoglycanes polysulfatés bloquent l'activité de plusieurs protéases d'origine chondrocytaire impliquées dans la dégradation de la matrice cartilagineuse [14]. *In vitro*, la chondroïtine sulfate est un inhibiteur efficace et direct de l'activité des enzymes dégradatrices [47]. Dans une étude *in vitro*, GLADE M.J. [42] a montré que non seulement les glycosaminoglycanes polysulfatés stimulent la synthèse du réseau de collagène mais aussi que le tissu arthrosique est encore plus sensible à cette stimulation que le cartilage normal. Les glycosaminoglycanes polysulfatés favorisent la production de matériel de remplacement de la matrice cartilagineuse mais il constate par contre, qu'ils inhibent la croissance des cellules en culture. Ils semblent en effet incapables de stimuler la réplication des chondrocytes [42]. Il a été également montré *in vitro* que des explants de cartilage arthrosique traité avec des glycosaminoglycanes polysulfatés diminuent leur synthèse de protéoglycanes [13].

L'influence de l'âge de l'individu peut aussi avoir une influence sur l'efficacité de l'association d'une corticothérapie intra-articulaire et de l'administration intra-musculaire de glycosaminoglycanes polysulfatés. En effet, FUBINI S.L. et al. [38] ont montré que sur des poneys, les plus jeunes individus obtenaient, avec les glycosaminoglycanes, une minoration plus marquée des effets néfastes de l'acétate de méthylprednisolone intra-articulaire par rapport aux individus plus âgés.

Dans cette même étude, FUBINI S.L. et al. [38] veulent déterminer l'influence d'une administration intra-musculaire de glycosaminoglycanes polysulfatés sur la perte cartilagineuse en protéoglycanes provoquée par des injections intra-articulaires d'acétate de méthylprednisolone. Ils utilisent des concentrations de glycosaminoglycanes polysulfatés de 2 mg/kg, répétées tous les 3 jours pendant 20 jours. Ils ne constatent pas d'effet chondroprotecteur des glycosaminoglycanes polysulfatés et supposent que leur posologie testée est trop basse.

La dose recommandée est de 250 mg/ articulation/semaine par voie intra-articulaire ou 500 mg/cheval, deux fois par semaine par voie intra-musculaire. Un traitement d'au moins 4 semaines est conseillé [55,135]. Toutefois, il a été constaté que ce traitement administré par voie intra-articulaire peut provoquer une immunosuppression, il est alors préférable d'utiliser la voie intra-musculaire qui donne de bons résultats [14,135]. Il faut savoir effectivement, que par voie intra-musculaire on obtient dans le cartilage des concentrations équivalentes à celles obtenues par injections intra-musculaires, concentrations suffisantes pour suspendre l'activité de certaines enzymes [14,47,56]. Si l'on tient à réaliser une administration intra-articulaire, il est recommandé de l'accompagner d'une injection d'antibiotique (125 mg d'amikacine, par exemple) afin de limiter les risques d'arthrite septique [14]. La voie orale est également très utilisée. HANSON R.R. et al. [48] ont montré qu'une dose, de 9g de chondroïtine sulfate pour des chevaux de moins de 545 kg ou une dose de 12g pour des chevaux de plus de 545 kg, administrée deux fois par jour pendant 6 semaines, améliore significativement la boiterie due à une maladie articulaire dégénérative que présentaient ces chevaux.

En guise d'exemple, un des produits les plus utilisés aujourd'hui est l'ADEQUAN N.D. (Laboratoire Boehringer Ingelheim). La posologie recommandée pour un cheval de 500 kg est d'une ampoule de 5 ml (500 mg) IM tous les 4 à 7 jours, répétée 7 fois [56].

- **Insulin-like Growth factor**

L'insulin-like Growth factor (IGF-1) est un polypeptide sérique considéré comme un médiateur important de la croissance des tissus et du développement pendant la vie fœtale et adulte [92]. L'IGF est présente dans pratiquement tous les tissus du corps et sa régulation est sous le contrôle de l'hormone de croissance (GH). La présence de récepteurs membranaires spécifiques à l'IGF-1 a été montrée, *in vitro*, dans les chondrocytes du lapin et des bovins [92]. L'IGF-1 agit en stimulant la synthèse de gros agrégats de protéoglycanes, de collagène de type II et de protéines [92,77]. Il a été montré également que l'insulin-like Growth factor recombinante humaine (rhIGF-1) stimule la synthèse de protéoglycanes par le cartilage équin et inhibe l'interleukine-1 et donc la dégradation des protéoglycanes [77,92]. Les IGF-1 équine, bovine et humaine sont en effet très proches [82]. Il a été également suggéré que l'IGF réduit les effets cataboliques des cytokines [34,77].

Sur des explants de cartilage équins conditionnés avec de l'interleukine-1 recombinante humaine, FRISBIE DD. et NIXON A.J. [35] ont montré que l'association d'acétonide de triamcinolone et d'IGF-1 permet de réduire la propagation des médiateurs de l'inflammation [35].

Les effets de ces facteurs de croissance sont fonction de la dose [77].

Ces résultats *in vitro* ont été confirmés *in vivo* chez le chien [102] et les études *in vivo* chez le cheval sont en cours [77].

C. PRINCIPES DE LA CORTICOTHERAPIE PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE

Les propriétés des corticostéroïdes en milieu intra-articulaire sont difficiles à classer. En effet leur puissance biologique et leur activité dépendent de nombreux facteurs. Selon la dose utilisée, la durée d'action, le temps de traitement choisi et le taux de transformation en métabolite biologiquement actif, l'activité du corticostéroïde peut être très différente. De ces conditions, découle le choix et la posologie du corticostéroïde dans le traitement articulaire [77].

1. CHOIX DU CORTICOSTEROÏDE UTILISE

Le choix du corticostéroïde lors d'un traitement intra-articulaire dépend de plusieurs critères :

- De l'efficacité anti-inflammatoire du corticostéroïde
- De sa rapidité et de sa durée d'action
- De la recherche d'effets secondaires indésirables minima (synovite, effets systémiques)
- De l'articulation et du type de lésion à traiter

Les corticostéroïdes de synthèse utilisés de nos jours sont ceux dont l'activité anti-inflammatoire est élevée associée à des effets secondaires modérés [118]. Ces effets secondaires systémiques, notamment l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sont très discrets avec les molécules fréquemment utilisés par les praticiens, notamment avec l'acétate de méthylprednisolone [5]. Cependant, il faut noter que ces effets dépendent également des doses totales administrées au cheval (ayant eu par exemple plusieurs articulations injectées avec des corticostéroïdes) [77].

Comme nous l'avons déjà dit précédemment, il est nécessaire que le corticostéroïde utilisé soit directement actif (alcool) ou hydrolysable en sa forme biologiquement active dans l'articulation. Ce qui élimine l'utilisation de la cortisone et de la prednisone qui doivent être modifiés, pour être efficaces, par voie hépatique en cortisol et prednisolone. La membrane synoviale ne peut, en effet, assurer cette transformation [5].

Les corticostéroïdes à action courte sont trop rapidement éliminés de l'articulation pour que leur efficacité soit suffisante [52,105,115], les corticostéroïdes à action retard sont donc plus fréquemment utilisés lors de traitement intra-articulaire [52,105,115]. Ainsi les suspensions aqueuses sont préférées aux solutions aqueuses [68]. La molécule thérapeutique la plus communément utilisée est la suspension aqueuse amorphe d'acétate de méthylprednisolone [5,14,75,94,139].

Cependant, la rapidité d'hydrolyse du corticostéroïde et le temps pendant lequel celui-ci est détectable dans l'articulation ne sont pas les seuls critères pour qualifier un corticostéroïde à action courte ou prolongée. En effet, la durée de son action dépend également de l'effet de celui-ci au niveau cellulaire. Le corticostéroïde peut occuper les sites

des récepteurs cellulaires et continue ainsi d'exercer son effet alors qu'il n'a plus une concentration mesurable au sein de l'articulation [77].

Certains praticiens équins préfèrent utiliser des corticostéroïdes à action retard (Dépo-médrol N.D., par exemple) lorsqu'ils traitent une articulation présentant une ostéoarthrite dégénérative afin de soulager efficacement l'inflammation et l'inconfort [136]. Cependant, il est plus prudent d'éviter de traiter des articulations à forte possibilité de mouvement avec des corticostéroïdes à action retard (articulations métacarpo-phalangienne, fémoro-patellaire, médio-carpienne). Il est alors préférable de mettre en place un traitement conservateur [136].

Au contraire, lorsque le but de l'infiltration est uniquement de soulager un processus arthrosique irréversible douloureux dans une articulation à peu de possibilité de mouvement (étage distal du tarse ou articulation interphalangienne proximale, par exemple), des corticostéroïdes à action retard peuvent être utilisés [25,137].

2. CHOIX DE LA POSOLOGIE

La détermination de la dose de corticostéroïdes idéale n'est pas aisée. En effet, cette dose varie en fonction du corticoïde employé, de la taille de l'articulation à traiter (surface de la membrane synoviale et existence de communications inter-articulaires [108]). Le choix de la posologie dépend également de l'articulation traitée. Une articulation à grande possibilité de mouvement sera traitée différemment d'une articulation absorbant les chocs (articulation inter-tarsienne distale, par exemple) [136].

Dans son étude, MARCOUX M.[70] injecte 80 mg d'acétate de méthylprednisolone dans les articulations carpiennes normales et compare les réponses avec celles d'injections répétées de sang (simulant l'hémarthrose). Il arrive à la conclusion que l'administration répétée d'acétate de méthylprednisolone dans les articulations normales équines ne provoque pas d'effets directs toxiques sur les tissus articulaires et que l'excipient du corticostéroïde n'altère pas les structures articulaires

Dans la littérature, l'utilisation intra-articulaire des corticostéroïdes suivants est reconnue [50] :

- *Acétonide de triamcinolone* : 6 à 18 mg, selon la taille de l'articulation et selon la sévérité des symptômes
- *Acétate d'isoflupredone* : 5 à 20 mg, selon la taille de l'articulation
- *Acétate de méthylprednisolone* : 40 à 240 mg, selon la taille de l'articulation
- *Fluméthasone* : 1,25 à 2,5 mg/jour

Tableau X
POSOLOGIES DES PRINCIPAUX CORTICOSTEROIDES UTILISEES PAR VOIE INTRA-ARTICULAIRE CHEZ LE CHEVAL

D'après BAUP B. [5] et les travaux expérimentaux étudiés

CORTICOSTEROIDES		DOSE PRECONISEE PAR LABORATOIRE		DOSE SELON TRAVAUX EXPERIMENTAUX
Bétaméthasone	<i>Dipropionate</i> +	12,5 à 25 mg	[130]	24 mg [103]
	<i>Phosphate disodique</i>	5 à 10 mg		
Dexaméthasone	<i>Alcool</i>	2 à 5 mg	Labo. Rigaux Galena	
	<i>Phosphate disodique</i>	2 à 10 mg	Labo. Intervet	
	<i>Acétate</i>	5 à 10 mg	Labo. Roussel	
Fluméthasone	<i>Solution</i>	1 à 2,5 mg	Labo. Merial	
	<i>Suspension</i>	1,5 à 2,5 mg	[50,118]	
		4 à 6 mg	Labo. Merial	
		Jusqu'à 10 mg	[106]	
9 Fluorprednisolone	<i>Acétate</i>	5 à 20 mg	[106,118]	
Isoflupredone	<i>Acétate</i>	5 à 20 mg	[50]	
Méthylprednisolone	<i>Acétate</i>	40 à 80 mg	[118]	100 mg [37,112,113,121,139]
		40 à 240 mg	[50,116]	120 mg [17,19,86]
Prednisolone	<i>Alcool</i>	25 à 75 mg	Labo. IBT Duphar	
		50 à 100 mg	[106]	
	<i>Acétate</i>	30 à 80 mg	Labo. Roussel	
		50 à 100 mg	[106]	
	<i>Diacétate</i>	20 à 50 mg	Labo. Merial	
		5 à 15 mg	[118]	

Peu de travaux ont été réalisés afin d'évaluer les effets d'une injection unique et/ou de très petites doses de corticostéroïdes intra-articulaire [77]. En pratique, certains vétérinaires équins mettent en place une corticothérapie à petite dose lors de suspicion de synovite ou en l'absence d'image radiographique anormale. Ils administrent une dose intra-articulaire, par exemple, d'acétate de méthylprednisolone de 20 mg au lieu des 120 mg utilisés dans les études expérimentales et obtiennent des résultats satisfaisants en limitant les effets secondaires. Cette injection est renouvelée éventuellement 6 semaines plus tard [5,136]. Là encore, les vétérinaires praticiens utilisent des intervalles entre les injections intra-articulaires bien supérieures à ceux choisis par les chercheurs.

3. *ROLE DU REPOS ET DE L'EXERCICE*

Mettre le cheval au repos selon les auteurs peut avoir des applications pratiques très variées. Pour certains cela signifie ne pas sortir le cheval en concours pendant 2 semaines, pour d'autre laisser le cheval au box pendant 3 mois [99].

Excepté pour certaines pathologies comme les fractures ou luxations, la vraie immobilisation est rarement indiquée car elle favorise la fibrose par manque de mouvement de l'articulation [99]. L'exercice sur un cartilage normal stimule son métabolisme en favorisant la synthèse des protéoglycanes [9,87]. L'immobilisation totale d'une articulation peut conduire à l'apparition d'ostéoarthrite avec rétrécissement de l'espace articulaire, ostéophytose, sclérose sous-chondrale ; fibrillation du cartilage articulaire, ulcération et épaissement de la capsule articulaire ; diminution de la teneur du cartilage en protéoglycanes [77]. L'exercice est donc nécessaire à l'hygiène articulaire. Un exercice modéré lors de lésion articulaire a également tendance à favoriser la synthèse des protéoglycanes articulaires [32]. FRENCH D.A. et al. [32] constatent que des chevaux avec des lésions ostéochondrales créées, laissés 5 jours au box après l'intervention chirurgicale et marchés au pas ensuite 6 semaines pendant des durées croissantes de 15 minutes, 45 minutes puis 60 minutes, deux fois par jour, ont une tendance à l'amélioration de leur cicatrisation par rapport au groupe de chevaux témoins confinés dans un petit paddock [32]. Dans une autre étude, FOLAND J.W. et al. [30] imposent aux chevaux un exercice plus poussé au trois allures en association avec un traitement intra-articulaire de bétaméthasone. Dans ce cas, les chevaux à l'exercice ont une tendance à présenter de modifications néfastes du cartilage sans qu'elles soient significatives. MURRAY R.C. et al. [80] constatent les mêmes effets négatifs sur l'intégrité structural du cartilage articulaire avec des injections intra-articulaires d'acétate de méthylprednisolone dans le carpe.

Exceptionnellement, le but du praticien est d'accélérer une ankylose sur une articulation à mobilité réduite (étage distal du tarse, articulation interphalangienne proximale) Cette ankylose permet généralement de faire disparaître la douleur articulaire et dans ce cas non seulement l'injection de corticostéroïdes à action retard sont injectés dans l'articulation pour favoriser sa dégénérescence rapide mais il est, de plus, fortement conseillé de maintenir le cheval en activité [25]. On utilise alors les effets néfastes de l'association de fortes doses de corticostéroïdes avec l'exercice dans un but détourné.

En conclusion, l'exercice modéré stimule et maintien en bonne santé le cartilage articulaire en cours de cicatrisation mais il est important d'octroyer un temps de repos à une articulation après un traumatisme entraînant une lésion articulaire afin de permettre [55] aux mécanismes naturels de défense de l'articulation de neutraliser les substances toxiques

libérées en son sein [55]. L'utilisation forcée d'une articulation malade conduit à la mort des chondrocytes, cellules où le pouvoir de régénération est tenu [55].

Un simple accident articulaire aigu peut parfois guérir avec 10 à 12 jours de repos seul

5. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE L'UTILISATION DES CORTICOSTEROIDES

Finally, the equine practitioner will avoid an intra-articular corticotherapy in case of suspicion of septic arthritis, of damage to articular structures (intra- or peri-articular fracture), of advanced degenerative articular affection, of articular instability or even

CONCLUSION

Les modèles expérimentaux ont leurs limites, ils cherchent souvent à répondre à une question sur les maladies articulaires, il peut donc y avoir autant de modèles expérimentaux que d'interrogations sur les effets que produisent les corticostéroïdes dans une articulation malade. On peut regretter, bien sûr, que ces modèles expérimentaux ne soient pas le reflet exact du processus de la maladie articulaire et de son traitement. On serait alors tenté d'utiliser des animaux d'expérimentation ayant une maladie articulaire dégénérative vraie. Cependant, la complexité de la maladie articulaire dégénérative rend difficiles les conclusions découlant de ces modèles. En effet, il est complexe d'obtenir des groupes d'échantillons d'individus présentant une pathologie articulaire à des stades identiques (sachant que la pathologie devrait concerner évidemment la même articulation, avec un cartilage d'âge comparable). Les facteurs de variation individuels pourraient fausser les conclusions des expérimentations. De plus, ce type de modèle ne permet pas d'étudier la maladie à un stade précoce, stade dont l'étude est essentielle pour comprendre les mécanismes de la maladie articulaire dégénérative et les combattre. Ainsi, la grande variété de modèles expérimentaux tente de répondre partiellement aux interrogations du chercheur et du praticien équin. Les résultats obtenus sont complétés par des expériences *in vitro* qui ont l'avantage d'être plus facilement contrôlables et moins coûteuses.

Malgré tout, on notera que les études s'appliquant à rechercher la posologie intra-articulaire des corticostéroïdes la plus adaptées sont encore trop rares. Le vétérinaire praticien aimerait pouvoir s'appuyer sur des études comparatives testant, sur un même modèle de pathologie articulaire, différentes posologies de corticostéroïdes.

Cependant, si le niveau actuel de la connaissance sur les bienfaits et les effets néfastes des corticostéroïdes nous paraît encore trop limité, il permet néanmoins au vétérinaire d'en rationaliser l'utilisation intra-articulaire. En effet, si le repos et l'utilisation rationnée du cheval athlète apparaissent être les meilleurs procédés thérapeutiques des inflammations articulaires, le critère économique de l'exploitation du cheval de course ou de sport impose aux propriétaires un retour rapide à la compétition et à un haut niveau de performance. Ainsi le traitement médical symptomatique devient essentiel, ce qui explique le succès de la corticothérapie intra-articulaire chez le cheval. Bien que ces molécules favorisent les processus dégradatifs articulaires d'une articulation déjà engagée dans ces phénomènes, il apparaît qu'à faible dose cet effet pourrait s'atténuer, tout en conservant un pouvoir anti-inflammatoire indispensable. Peut-on alors reconnaître les corticostéroïdes comme des médicaments intra-articulaires efficaces ?

Idéalement, un médicament intra-articulaire efficace serait une molécule capable de stimuler la synthèse des composants de la matrice, de retarder les processus cataboliques, de diminuer l'inflammation du synovium, de restaurer le fluide synovial à un état normal et de soulager la douleur. Cette définition ne peut s'appliquer dans sa globalité aux corticostéroïdes et malheureusement, cette molécule idéale n'existe pas encore à notre connaissance. On comprend donc alors l'intérêt de l'utilisation de thérapeutiques associées où les corticostéroïdes tiennent une place de choix. Il ne faut effectivement pas oublier l'importance des traitements conservateurs (repos, refroidissement local, parage et ferrure du pied, thérapie aux ultra-sons, chondroprotecteurs autres que les corticostéroïdes) ni l'intérêt d'association avec d'autres médicaments (acide hyaluronique, glycosaminoglycanes polysulfatés) qui

peuvent participer à un rétablissement plus efficace et/ou plus précoce du cheval. Le choix du ou des traitements associés dépend des échéances sportives et des impératifs financiers du propriétaire que le praticien doit prendre en compte. Il est aussi nécessaire de faire prendre conscience au propriétaire de ce que son cheval est physiquement apte à faire.

Dans la limite de nos connaissances actuelles, la corticothérapie reste donc une arme thérapeutique intra-articulaire non négligeable. Mieux connaître encore cette arme et en comprendre son mécanisme précis afin d'améliorer son utilisation, restent un objectif permanent pour de nombreuses équipes de scientifiques. C'est dans ce but que les chercheurs affinent jours après jours leur technique et leur protocole de recherche.

ANNEXE 1**Etude de CHUNEKAMRAI S. et al. [20]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION			FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				MCd	ABCd	MCPd		
GROUPE 1	Pur-sang	F	14	120mg MPA	120mg MPA		8 injections hebdomadaires	1 semaine
	Pur-sang	F	7					
GROUPE 2	Trotteur	F	18	120mg MPA	120mg MPA		8 injections hebdomadaires	4 semaines
	Pur-sang	F	23					
	Croisé arabe	F	16					
GROUPE 3	Trotteur	H	4	120mg MPA	120mg MPA		8 injections hebdomadaires	8 semaines
							120mg MPA	1 injection
	Croisé Hanovr.	F	16	120mg MPA	120mg MPA		8 injections hebdomadaires	8 semaines
							120mg MPA	1 injection
	Pur-sang	F	17	120mg MPA	120mg MPA		8 injections hebdomadaires	8 semaines
							120mg MPA	1 injection
GROUPE 4	Pur-sang	H	15	Placebo	Placebo		4 injections hebdomadaires	1semaine
GROUPE 5	Pur-sang	F	14	Placebo	Placebo		1 injection	4 semaines

MPA acétate de méthylprednisolone
 MCd articulation médio-carpienne droite
 ABCd articulation antébrachio-carpienne droite
 MCPd articulation métacarpophalangienne droite

Etude de TROTTER G.W. et al. [125]

RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
			MC	MCc		
Non précisé	Non précisé	2 à 5 ans	100mg MPA	Placebo	3 injections à 14 jours d'intervalle	4semaines
Non précisé	Non précisé					
Non précisé	Non précisé					
Non précisé	Non précisé					

MPA acétate de méthylprednisolone
 MC articulation médiocarpienne
 MCc articulation médiocarpienne contro-latérale

ANNEXE 2**Etude de RONEUS B. et al. [107]****ETUDE 1**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION								FREQUENCE traitement
				ABCd	ABCg	MCd	MCg	MCPd	MCPg	MTPd	MTPg	
GROUPE 1	Trotteur	H	6 à 8 ans	NaCl	80mg M	80mg M +Hy	Hy	NaCl	80mg M	80mg M +Hy	Hy	3 injections hebdomadaires
	Trotteur	H										
GROUPE 2	Trotteur	F	6 à 8 ans	NaCl	24mg B	24mg B +Hy	Hy	NaCl	24mg B	24mg B +Hy	Hy	3 injections hebdomadaires
	Trotteur	F										

ETUDE 2

RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION				FREQUENCE traitement
			ABCg	ABCd	MCPd	MTPd	
Trotteur	F	6 à 8 ans	24mg B+Hy(0,1)				2 injections hebdomadaires
Trotteur	F		24mg B+Hy(0,6)				
Trotteur	H		24mg B+Hy(2,7)				

ABCd articulation antébrachio-carpienne droite
 ABCg articulation antébrachio-carpienne gauche
 MCd articulation médio-carpienne droite
 MCg articulation médio-carpienne gauche
 MCPd articulation métacarpo-phalangienne droite
 MCPg articulation métacarpo-phalangienne gauche
 MTPd articulation métatarso-phalangienne droite
 MTPg articulation métatarso-phalangienne gauche

M Méthylprednisolone

B Bétaméthasone

Hy Hyaluronate de sodium (2ml) de poids moléculaire de 3×10^6 D

Hy(0,1) Hyaluronate de sodium (2ml) de poids moléculaire de $0,1 \times 10^6$ D

Hy(0,6) Hyaluronate de sodium (2ml) de poids moléculaire de $2,7 \times 10^6$ D

Hy(2,7) Hyaluronate de sodium (2ml) de poids moléculaire de $0,6 \times 10^6$ D

NaCl Placebo (4 ml de NaCl à 9%)

ANNEXE 3**Etude de YOVICH J.V. et al. [145]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION		FREQUENCE traitement
				MCd	MCg	
GROUPE 1	Trotteur	Non précisé	Non précisé	100 mg MPA		injection unique
	Trotteur					
	Trotteur					
GROUPE 2	Trotteur	Non précisé	Non précisé		100 mg MPA	injection unique
	Trotteur					
	Trotteur					

MPA acétate de méthylprednisolone
 MCd articulation médio-carpienne droite
 MCg articulation médio-carpienne gauche

Etude d'OWEN R. et al. [90]

RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
			lésionnelle MCd	normale MCg		
Trotteur	H	3 ans	120 mg MPA		2ème injection 21 jours après la 1ère puis 9 injections à 14 jours d'intervalle	27 jours
				120 mg MPA	2ème injection 21 jours après la 1ère puis 10 injections à 14 jours d'intervalle	14 jours

MPA acétate de méthylprednisolone
 MCd articulation médio-carpienne droite avec fracture de l'os carpal III
 MCg articulation médio-carpienne gauche normale

ANNEXE 4**Etude de SHOEMAKER R.S. et al. [116]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION				FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				avec lésion ostéocondrale		normale			
				MCL	MCLc	MC	MCc		
GROUPE 1 2 carpes lésionnels	Non précisé	Non précisé	Non précisé	100mg MPA	Placebo			4 injections hebdomadaires	12 semaines
	Non précisé								
	Non précisé								
	Non précisé								
GROUPE 2 2 carpes normaux	Non précisé	Non précisé	Non précisé			100mg MPA	Placebo	4 injections hebdomadaires	12 semaines
	Non précisé								
	Non précisé								
	Non précisé								

MPA acétate de méthylprednisolone

MCL articulation médio-carpienne avec lésion ostéocondrale sur l'os radial

MCLc articulation médio-carpienne contro-latérale avec lésion ostéocondrale sur l'os radial

MC articulation médio-carpienne normale

MCc articulation médio-carpienne contro-latérale normale

Etude de SHOEMAKER R.S. et al. [117]

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION				FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				avec lésion ostéocondrale		normale			
				MCL	MCLc	MC	MCc		
GROUPE 1 2 carpes lésionnels	Non précisé	Non précisé	2 à 8 ans	100mg MPA	Placebo			4 injections hebdomadaires	12 semaines
	Non précisé								
	Non précisé								
	Non précisé								
GROUPE 2 2 carpes normaux	Non précisé	Non précisé	2 à 8 ans			100mg MPA	Placebo	4 injections hebdomadaires	12 semaines
	Non précisé								
	Non précisé								
	Non précisé								

MPA acétate de méthylprednisolone

MCL articulation médio-carpienne avec lésion ostéocondrale sur l'os radial

MCLc articulation médio-carpienne contro-latérale avec lésion ostéocondrale sur l'os radial

MC articulation médio-carpienne normale

MCc articulation médio-carpienne contro-latérale normale

ANNEXE 5**Etude de CARTER B.G. et al. [17]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION lésionnelle		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				Tibio-T	Tibio-Tc		
GROUPE 1	Non précisé	Non précisé	Non précisé	MPA	Placebo	Injection unique	6 semaines
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 2	Non précisé	Non précisé	Non précisé	MPA	Placebo	Injection unique	6 mois
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						

MPA acetate de méthylprednisolone

Tibio-T articulation tibio-tarsienne avec deux lésions ostéocondrales (1 sur zone de support de poids-1 sur zone de support de poids moindre)

Tibio-Tc Articulation tibio-tarsienne contro-latérale avec deux lésions ostéocondrales (1 sur zone de support de poids-1 sur zone de support de poids moindre)

Etude de BERTONE A.L. et al. [7]

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION lésionnelle		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				Tibio-T	Tibio-Tc		
GROUPE 1	Non précisé	Non précisé	Non précisé	MPA	Placebo	Injection unique	6 semaines
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 2	Non précisé	Non précisé	Non précisé	MPA	Placebo	Injection unique	6 mois
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						

MPA acetate de méthylprednisolone

Tibio-T articulation tibio-tarsienne avec deux lésions ostéocondrales (1 sur zone de support de poids-1 sur zone de support de poids moindre)

Tibio-Tc Articulation tibio-tarsienne contro-latérale avec deux lésions ostéocondrales (1 sur zone de support de poids-1 sur zone de support de poids moindre)

ANNEXE 6**Etude de CARTER B.G. et al.[18]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION lésionnelle		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				Tibio-T	Tibio-Tc		
GROUPE 1	Non précisé	Non précisé	3 à 12 ans	120mg MPA	Placebo	injection unique	42 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 2	Non précisé	Non précisé	3 à 12 ans	120mg MPA	Placebo	injection unique	180 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						

MPA acetate de méthylprednisolone

Tibio-T articulation tibio-tarsienne avec deux lésions ostéochondrales (1 sur zone de support de poids-1 sur zone de support de poids moindre)

Tibio-Tc Articulation tibio-tarsienne contro-latérale avec deux lésions ostéochondrales (1 sur zone de support de poids-1 sur zone de support de poids moindre)

Etude de KAWCAK C.E. et al. [59]

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				lésionnelle	normale		
				MCL	MCc		
GROUPE 1	Non précisé	Non précisé	2 à 5 ans	12mg TA	Placebo	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 2	Non précisé	Non précisé	2 à 5 ans	Placebo	12 mg TA	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						

TA acétonide de triamcinolone

MCL articulation médio-carpienne avec lésion ostéochondrale sur l'os radial

MCc articulation médio-carpienne contro-latérale normale

ANNEXE 7**Etude de FRISBIE D.D. et al. [39]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				lésionnelle	normale		
				MCL	MCc		
GROUPE 1	Non précisé	Non précisé	2 à 7 ans	Placebo	Placebo	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 2	Non précisé	Non précisé	2 à 7 ans	Placebo	100mg MPA	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 3	Non précisé	Non précisé	2 à 7 ans	100mg MPA	Placebo	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						

MPA acétate de méthylprednisolone

MCL articulation médiocarpienne avec lésion ostéocondrale sur l'os radial

MCc articulation médiocarpienne contro-latérale normale

ANNEXE 8**Etude de FRISBIE D.D. et al. [35]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				lésionnelle	normale		
				MCL	MCc		
GROUPE 1	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Placebo	Placebo	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 2	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Placebo	12mg TA	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 3	Non précisé	Non précisé	Non précisé	12mg TA	Placebo	2 injections à 14 jours d'intervalle	44 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						

TA acétonide de triamcinolone
MCL articulation médiocarpienne avec lésion ostéochondrale sur l'os radial
MCc articulation médiocarpienne contro-latérale normale

ANNEXE 9**Etude de FRISBIE D.D. et al. [38]**

	RACE	SEXE	AGE	ARTICULATION		FREQUENCE traitement	TEMPS ENTRE FIN TRAITEMENT ET AUTOPSIE
				lésionnelle	normale		
				MCL	MCc		
GROUPE 1	Non précisé	Non précisé	2 à 7 ans	Placebo	Placebo	2 injections à 14 jours d'intervalle	45 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 2	Non précisé	Non précisé	2 à 7 ans	Placebo	12mg TA	2 injections à 14 jours d'intervalle	45 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
GROUPE 3	Non précisé	Non précisé	2 à 7 ans	12mg TA	Placebo	2 injections à 14 jours d'intervalle	45 jours
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						
	Non précisé						

TA acétonide de triamcinolone
MCL articulation médiocarpienne avec lésion ostéochondrale sur l'os radial
MCc articulation médiocarpienne contro-latérale normale

ANNEXE 10

Etude de FOLAND J.W. et al. [31]

ARTICULATION

102835540 Tm430 040 Tm60 TmN J06c 1050 Tm430 04n0 TmA

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 **ALVARADO A.F., MARCOUX M., BRETON L.** The incidence of osteochondrosis in a Standardbred breeding farm in Quebec. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*. 1990, **35** : 293-307.
- 2 **AUER J.A., FACKELMAN G.E.** Treatment of degenerative joint disease of the horse : a review and commentary. *Vet. Surgery*. 1981, **10 (12)** : 80-89.
- 3 **BARONE R.** *Anatomie comparée des mammifères domestiques ; tome 1 : ostéologie. 3ème édition, Paris : VIGOT. 1986 : 761 p.*
- 4 **BATTUT I.** *La cortisolémie chez le cheval. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1988, n°75.*
- 5 **BAUP B.** *Corticothérapie intra-articulaire chez le cheval, données bibliographiques et expérimentales. Thèse Méd. Vét., Toulouse 1988, n°88.*
- 6 **BENYA P.D., PADILLA S.R., NIMNI M.E.** Independent regulation of collagen types by chondrocytes during loss of differentiated function in cell Culture. *Cell*. 1978, **15** : 1313-1321.
- 7 **BERTONE A.L., CARTER B.G., WEISBRODE S.E., BAILEY M.Q., ANDREW J.M., PALMER J.L.** Influence of steroid suppression on more and less weight-bearing osteochondral defects in equine tarsocrural joints. *Vet. Comp. Orth. Traum.* 1994, **7(1)** : 63.
- 8 **BIRD J.L.E., MAY S., BAYLISS M.T.** Nitric oxide inhibits aggrecan degradation in explant cultures of equine articular cartilage. *Equine Vet. J.* 2000, **32(2)** : 133-139.
- 9 **BIRD J.L.E., PLATT D., WELLS T., MAY S.A., BAYLISS M.T.** Exercise-induced changes in proteoglycan metabolism of equine articular cartilage. *Equine Vet. J.* 2000, **32(2)** : 161-163.
- 10 **BRAMA P.A.J., TEKOPPELE J.M., BANK R.A., Van WEEREN P.R., BARNEVELD A.** Influence of site and age on biochemical characteristics of collagen network of equine articular Cartilage. *Am. J. Vet. Res.* 1999, **60(3)** : 341-345.
- 11 **BROWN M.P., WEST L.A., MERRITT K.A., PLAAS A.H.K.** Changes in sulfation patterns of chondroitin sulfate in equine articular cartilage and synovial fluid in response to aging and osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 1998, **59(6)** : 786-791.
- 12 **CANONICI F., SERATA V., BULDINI A., MASCIANI A.** *134 horses with osteochondritis dissecans of the tarso-crural joint : clinical considerations and results following arthroscopic surgery.* *J. Eq. Vet. Sc.* 1996, **16(8)** : 345-348.
- 13 **CARON J.P., TOPPIN D.S., BLOCK J.A.** Effect of polysulfated glycosaminoglycan on osteoarthritic equine articular cartilage in explant culture. *Am. J. Vet. Res.* 1993, **54(7)** : 1116-1121.
- 14 **CARON J.P., LAVERTY S., ROBION F.** Arthrose équine : physio-pathologie et aspects actuels des traitements. *Prat. Vét. Equine.* 1996, **28(3)** : 185-193.
- 15 **CARON J.P., TARDIF G., MARTEL-PELLETIER J., DiBATTISTA J.A., GENG C., PELLETIER J.P.** Modulation of matrix metalloprotease 13 (collagenase 3) gene expression in equine chondrocytes by interleukin 1 and corticosteroids. *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57(11)** : 1631-1634.
- 16 **CARTER B.G., BERTONE A.L., WEISBRODE S.E., BAILEY M.Q., ANDREWS J.M., PALMER J.L.** Influence of steroid suppression on osteochondral healing in stressed equine tarsocrural joints. *Vet. Surgery.* 1992, **21** : 386.

- 17 **CARTER B.G., BERTONE A.L., WEISBRODE S.E., BAILEY M.Q., ANDREWS J.M., PALMER J.L.** Influence of methylprednisolone acetate on osteochondral healing in exercised joints of horses. *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57(6)** : 914-922.
- 18 **CHEN C.L., SAILOR J.A., COLLIER J., WIEGAND J.** Synovial and serum levels of triamcinolone following intra-articular administration of triamcinolone acetonide in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1992, **15** : 240-246.
- 19 **CHUNEKAMRAI S., KROOK L.P., LUST G., MAYLIN G.A.** Changes in articular cartilage after intra-articular injections of methylprednisolone acetate in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1989, **50(10)** : 1733-1741.
- 20 **CLEGG P.D., BURKE R.M., COUGHLAN A.R., RIGGS C.M., CARTER S.D.** Characterisation of equine matrix metalloproteinase 2 and 9; and identification of the cellular sources of these enzymes in joints. *Equine Vet. J.* 1997, **29(5)** : 335-342.
- 21 **CLEGG P.D., CARTER S.D., RIGGS C.M.** Osteoarthritis-what hope for effective therapy? *Equine Vet. J.* 1997, **29(5)** : 331-332.
- 22 **CLEGG P.D., COUGHLAN A.R., RIGGS C.M., CARTER S.D.** Matrix metalloproteinases 2 and 9 in equine synovial fluids. *Equine Vet. J.* 1997, **29(5)** : 343-348.
- 23 **CLEGG P.D., JONES M.D., CARTER S.D.** The effect of drugs commonly used in the treatment of equine articular disorders on the activity of equine matrix metalloproteinase-2 and 9. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1998, **21** : 406-413.
- 24 **CONVERY F.R., AKESON W.H., KEOWN G.H.** The repair of large osteochondral defects. *Clin. Orthop.* 1972, **82** : 253-262.
- 25 **DENOIX J.M., DELANNOY I.** Utilisation des anti-inflammatoires en pathologie articulaire chez le cheval. *Recueil Méd. Vét.* 1992, **168(8/9)** : 679-698.
- 26 **DENOIX J.M., VALETTE J.P., HEILES P., RIBOT X., TAVERNIER L.** Etude radiographique des affections ostéo-articulaires juvéniles (AOAJ) chez des chevaux de races françaises, âgés de trois ans : présentation globale des résultats sur les 1180 sujets. *Prat. Vét. Equine.* 2000, **32(126)** : 123-129.
- 27 **DOLVIK N.I., KLEMETSDAL G.** The effect of arthritis in the carpal joint on performance in Norwegian cold-blooded trotters. *Vet. Res. Communications.* 1996, **20(6)** : 505-512.
- 28 **EHRlich P.J., DOHOO I.R., CALLAGHAN MW.** Results of bone scintigraphy in racing Standardbred horses : 64 cases (1992-1994). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, **215(7)** : 982-991.
- 29 **FAYOLLE P.** *Médicaments et articulation.* G.T.V. 1985, **6** : TE, O47 : 65-72
- 30 **FOLAND J.W., McILWRAITH C.W., TROTTER G.W., POWERS B.E., LAMAR C.H.** Effect of betamethasone and exercise on equine carpal joints with osteochondral fragments. *Vet. Surgery.* 1994, **23** : 369-376.
- 31 **FREAN S.P., BRYANT C.E., FRÖLING I.L., ELLIOTT J., LEES P.** Nitric oxide production by equine articular cells in vitro. *Equine Vet. J.* 1997, **29(2)** : 98-102.
- 32 **FRENCH D.A., BARBER S.M., LEACH D.H., DOIGE C.E.** The effect of exercise on the healing of articular cartilage defects in the equine carpus. *Vet. Surgery.* 1989, **18(4)** : 312-321.
- 33 **FRISBIE D.D., KAWCAK C.E., McILWRAITH C.W., TROTTER W., POWERS B.E.** Effects of triamcinolone in an equine in vivo osteochondral fragment model. *Vet. Surgery.* 1996, **25** : 270.
- 34 **FRISBIE D.D., NIXON A.J.** Insuline-like growth factor-1 modulates chondrocyte metabolic activity in the presence of interleukin-1 and steroids. *Vet. Surgery.* 1996, **25** : 266.

- 35 **FRISBIE D.D., NIXON A.J.** *Insulin-like growth factor-1 and corticosteroid modulation of chondrocyte metabolic and mitogenic activities in interleukin 1-conditioned equine cartilage.* Am. J. Vet. Res. 1997, **58(5)** : 524-530.
- 36 **FRISBIE D.D., KAWCAK C.E., TROTTER G.W., POWERS B.E., WALTON R.M., McILWRAITH C.W.** *Effects of triamcinolone acetonide on an in vivo equine osteochondral fragment exercise model.* Equine Vet. J. 1997, **29(5)** : 349-359.
- 37 **FRISBIE D.D., KAWCAK C.E., BAXTER G.M., TROTTER G.W., POWERS B.E., LASSEN E.D., McILWRAITH C.W.** *Effects of 6 α -methylprednisolone acetate on an equine osteochondral fragment exercise model.* Am. J. Vet. Res. 1998, **59(12)** : 1619-1628.
- 38 **FUBINI S.L., BOATWRIGHT C.E., TODHUNTER R.J., LUST G.** *Effect of intramuscularly administered polysulfated glycosaminoglycan on articular cartilage from equine joints injected with methylprednisolone acetate.* Am. J. Vet. Res. 1993, **54(8)** : 1359-1365.
- 39 **GAUSTAD G., DOLVIK N.I., LARSEN S.** *Comparison of intra-articular injection of 2 ml of 0,9% NaCl solution with rest alone for treatment of horses with traumatic arthritis.* Am. J. Vet. Res. 1999, **60(9)** : 1117-1121.
- 40 **GEOR R., HOPE E., LAUPER L., PIELA S., KLASSEN J., KING V., MURPHY M.** *Effect of glucocorticoids on serum osteocalcin concentration in horses.* Am. J. Vet. Res. 1995, **56(9)** : 1201-1205.
- 41 **GIBSON K.T., HODGE H., WHITTEM T.** *Inflammatory mediators in equine synovial fluid.* Australian Vet. J. 1996, **73(4)** : 148-151.
- 42 **GLADE M.J.** *Polysulfated glycosaminoglycan accelerates net synthesis of collagen and glycosaminoglycans by arthritic equine cartilage tissues end chondrocytes.* Am. J. Vet. Res. 1990, **51(5)** : 779-785
- 43 **GOGNY M., PUYT J.D.** *Effets secondaires des anti-inflammatoires stéroïdiens.* Recueil Méd. Vét. 1992, **168(8/9)** : 609-614.
- 44 **GRANT B.D.** *Repair mechanisms of osteochondral defects in equidae : a comparative study of untreated and X-irradiated defects.* Proceedings. American Assoc. Eq. Pract. 1975, **21** : 95-114.
- 45 **GRYGLEWSKI R.J., WEISSMANN G., SAMUELSON B.** *Advances in inflammation Research, vol. 1 : effects of anti-inflammatory steroids on arachidonate cascade.* New-York : RAVEN PRESS. 1979 : 505-512.
- 46 **HACKETT R.P.** *Intra-articular use of corticosteroids in the horse.* J. Am. Vet. Med. assoc. 1982, **181** : 291-294.
- 47 **HANSON R.R.** *Mode of action of oral chondroprotective agents in equine practice.* Eq. Practice. 1995, **17(9)** : 19.
- 48 **HANSON R.R., SMALLEY L.R., HUFF G.K., WHITE S., HAMMAD T.A.** *Oral treatment with a glucosamine-chondroitin sulfate compound for degenerative joint disease in horses : 25 cases.* Eq. Practice. 1997, **19(9)** : 16-22.
- 49 **HARDY J., BRAMLAGE L.R.** *Concepts and applications of intraarticle therapy in equine joint disease.* Vet. Reports. 1989, **2(2)** : 7-8.
- 50 **HARKINS J.D., CARNEY J.M., TOBIN T.** *Clinical use and characteristics of the corticosteroids.* Vet. Clin. North Am. 1993, **9(3)** : 543-562.
- 51 **HOLLANDER A.P.** *Matrix metalloproteinases as targets for therapy in equine joint diseases.* Equine Vet. J. 1997, **29(5)** : 329-330.

- 52 **HOUESHELL J.W.** *Field trials of a new long-acting corticosteroid in the treatment of equine arthropathies.* *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1969, **64** : 782-784.
- 53 **HOUESHELL J.W.** *The effect of a corticosteroid combinaison on blood and synovial fluid in horses.* *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1970, **65** : 963-966.
- 54 **JOLLY W.T., WHITTEM T., JOLLY A.C., FIRTH E.C.** *The dose-related effects of phenylbutazone and a methylprednisolone acetate formulation (Depo-Medrol®) on cultured explants of equine carpal articular cartilage.* *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1995, **18** : 429-437.
- 55 **JONES W.E.** *New hope for degenerative joint disease.* *Equine Vet. Data.* 1990, **11** : 270-271.
- 56 **KANNEGIETER N.** *A review of the use of Adequan, Cartrophen and Pentosan Equine in the horse.* *Australian Eq. Vet.* 2000, **18(1)** : 29-38.
- 57 **KAWCAK C.E., NORRDIN R.W., FRISBIE D.D., TROTTER G.W., McILWRAITH C.W.** *Effects of osteochondral fragmentation and intra-articular triamcinolone acetonide treatment on subchondral bone in the equine carpus.* *Equine Vet. J.* 1998, **30(1)** : 66-71.
- 58 **KELLEY B.** *A double-edged sword.* *Eq. Athlete.* 1997, **10(1)** : 15-19.
- 59 **KRUCH J.** *Biochimie. II Métabolismes.* Paris : Ed. Hermann. 1989 : 177-270.
- 60 **KRUCH J.** *Biochimie. Etude médicales et biologiques.* Paris : Ed Hermann 1983 : 282 p.
- 61 **LAMB C.R.** *Contrast radiography of equine joints, tendon sheaths, and draining tracts.* *Vet. Clin. North Am.* 1991, **7(2)** : 241-257.
- 62 **LAPOINTE J.M., LAVERTY S., LAVOIE J.P.** *Septic arthritis in 15 Standardbred racehorses after intra-articular injection.* *Equine Vet J.* 1992, **24(6)** : 430-434.
- 63 **LE NIVIN A., VRINS A.** *Anti-inflammatoires en médecine interne des équidés.* *Rec. Méd. Vét.* 1992, **168(8/9)** : 669-678.
- 64 **LECLERC J. DORVAULT F.** *L'officine-XXI* Edition. Paris : Vigot, 1982 : 1610-1626.
- 65 **LEES P.** *Pharmacology and therapeutics of joint diseases.* *CPD-Vet. Med.* 1999, **2(1)** : 18-26.
- 66 **LILLICH J.D. BERTONE A.L., SCHMALL L.M., RUGGLES A.J., SAMS R.A.** *Plasma, urine, and synovial fluid disposition of methylprednisolone acetate and isoflupredone acetate after intra-articular administration in horses.* *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57(2)** : 187-192.
- 67 **LORRAIN P.** *L'examen physique, biochimique et cytologique du liquide synovial en médecine équine.* Thèse Méd. Vét., Alfort. 1992, n°111.
- 68 **MANIGAN G.** *Les corticoïdes.* *Cah. Méd.* 1981, **7** : 73-98.
- 69 **MANSMANN R.A., McALLISTER E.S.** *Equine medicine and surgery.* 1982, Third Edition Vol.1 Santa Barbara : American Veterinary Publications, 704 p.
- 70 **MARCOUX M.** *The effects of methyl-prednisolone and blood on equine articular structures.* *A.A.E.P. Proceedings of the twenty-third annual convention of the American association of equine practitioners.* 1977, **23** : 333-341.
- 71 **MAY S.A.** *Interleukin-1 stimulation of equine articular cells.* *Res. Vet. Science.* 1992, **52** : 342-348.
- 72 **MAYNE R., VAILS M.S., MAYNE P.M., MILLER E.J.** *Changes in type of collagen synthesized as clones of chick chondrocytes grow and eventually lose divisional capacity.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976, **73** : 1674-1678.

- 73 **McILWRAITH C.W., VAN SICKLE D.C.** Experimentally induced arthritis of the equine carpus : histologic and histochemical changes in the articular cartilage. *Am. J. Vet. Res.* 1981, **42(1)** : 209-217.
- 74 **McILWRAITH C.W.** Intraarticular medication for traumatic joint problems : do we understand the choices? *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1989, **11(10)** : 1287-1290.
- 75 **McILWRAITH C.W.** The usefulness and side effects of intra-articular corticosteroids-What do we know? *A.A.E.P. Proceedings of the 38th annual convention of the American association of equine practitioners.* 1992, **38** : 21-30.
- 76 **McILWRAITH C.W.** Inferences from referred clinical cases of osteochondritis dissecans. *Equine Vet. J.* 1993, *suppl. 16* : 27-30.
- 77 **McILWRAITH C.W., TROTTER G.W.** *Joint disease in the horse.* Philadelphie : Saunders W.B.. 1996 :490 p.
- 78 **McLEOD J.N., FUBINI S.L., NIAN GU D., TETREAUULT J.W. TODHUNTER R.J.** Effect of synovitis and corticosteroids on transcription of cartilage matrix proteins. *Am. J. Vet. Res.* 1998, **59(8)** : 1021-1026.
- 79 **MORRIS E.A., TREADWELL B.V.** Effect of interleukin 1 on articular cartilage from young and aged horses and comparison with metabolism of osteoarthritic cartilage. *Am. J. Vet. Res.* 1994, **55(1)** : 138-146.
- 80 **MURRAY R.C., DEBOWES R.M., GAUGHAN E.M., ZHU C.F., ATHANASIOU K.A.** Intercarpal cartilage biomechanical properties in treadmill exercised horses treated with intra-articular methylprednisolone acetate (MPA). *Vet. Surgery.* 1996, **25** : 266-267.
- 81 **NIXON A.J., SPENCER C.P.** Arthrography of equine shoulder joint. *Equine Vet. J.* 1990, **22(2)** : 107-113.
- 82 **NIXON A.J., BROWER-TOLAND B.D., SANDELL L.J.** Primary nucleotide structure of predominant and alternate splice forms of equine insulin-like growth factor 1 and their gene expression patterns in tissues. *Am. J. Vet. Res.* 1999, **60(10)** : 1234-1241.
- 83 **NIZOLEK D.J.H., WHITE K.K.** Corticosteroid and hyaluronic acid treatments in equine degenerative joint disease. A review. *Cornell Vet.* 1981, **71** : 355-375.
- 84 **OHSHIMA K., SATAKE S., ONO M., AJITO T., OKADA K., NUMAKUNAI S.** Twenty cases of equine osteoarthrosis detected at autopsy. *Jap. J. Vet. Sc.* 1990, **52(1)** : 129-136.
- 85 **OIKAWA M., YOSHIHARA T., KANEKO M.** Age-related changes in articular cartilage thickness of the third metacarpal bone in the thoroughbred. *Jap. J. Vet. Sc.* 1989, **41(4)** : 829-842.
- 86 **OWEN R., MARSH J.A., HALLETT F.R., LUMSDEN J.H., JOHNSON J.** Intra-articular corticosteroid- and exercise-induced arthropathy in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, **184(3)** : 302-308.
- 87 **PALMER J.L., BERTONE A.L., MALEMUD C.J., CARTER B.G., PAPAY R.S., MANSOUR J.** Site-specific proteoglycan characteristics of third carpal articular cartilage in exercised and nonexercised horses. *Am. J. Vet. Res.* 1995, **56(12)** : 1570-1576.
- 88 **PASS M.A., FRENCH K., POLLITT C.C.** Pharmacokinetics and adverse effects of triamcinolone. *6^{ème} Congrès de Genève de médecine et de chirurgie équine.* 1999 : 25-27.
- 89 **PELLETIER J.P., DiBATTISTA J.A., RAYNAULD J.P., WILHELM S., MARTEL-PELLETIER J.** The *in vivo* effects of intraarticular corticosteroids injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin-1, and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Lab. Invest.* 1995, **72(5)** : 578-586.

- 90 **PEREMANS K., VERSCHOOTEN F., De MOOR A., DESMET P.** Monoarticular infectious arthritis in the horse : 34 cases. *J. Eq. Vet. Sc.* 1991, **11(1)** : 27-32.
- 91 **PLATT D., BAYLISS M.T.** An investigation of the proteoglycan metabolism of mature equine articular cartilage and its regulation by interleukin-1. *Equine Vet. J.* 1994, **26(4)** : 297-303.
- 92 **PLATT D., BAYLISS M.T.** Proteoglycan metabolism of equine articular cartilage and its modulation by insulin-like growth factors. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1995, **18(2)** : 141-149.
- 93 **PLATT D., BIRD J.L.E., BAYLISS M.T.** Ageing of equine articular cartilage : structure and composition of aggrecan and decorin. *Equine Vet. J.* 1998, **30(1)** : 43-52.
- 94 **POOL R.R., WHEAT J.D., FERRARO G.L.** Corticosteroid therapy in common joint and tendon injuries of the horse. Part. 1. Effects on joints. *A.A.E.P.* 1980, **26** : 397-406.
- 95 **PUYT J.D., GOGNY M., JOSEPH-ENRIQUEZ B.** Les anti-inflammatoires en médecine vétérinaire : présentation générale et pharmacocinétique. *Recueil Méd. Vét.* 1992, **168(8/9)** : 577-590.
- 96 **RADIN E.L.** Subchondral bone changes and cartilage damage. *Equine Vet. J.* 1999, **31(2)** : 94-95.
- 97 **RANG H.P., DALE M.M.** *Pharmacology.* 1987 Londres : Churchill Livingstone, 736 p.
- 98 **RICHARDSON D.W., CLARK C.C.** Biochemical changes in articular cartilage opposing full- and partial-thickness cartilage lesions in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1990, **51(1)** : 118-122.
- 99 **RICHARDSON D.W.** Treatment of degenerative joint disease. *J. Eq. Vet. Sc.* 1991, **11(4)** : 210-212.
- 100 **RICHARDSON D.W.** Pathophysiology of degenerative joint disease. *J. Eq. Vet. Sc.* 1991, **11(3)** : 156-157.
- 101 **RILEY C.B., SCOTT W.M., CARON J.P., FRETZ P.B., BAILEY J.V., BARBER S.M.** Osteochondritis dissecans and subchondral cystic lesions in draft horses : a retrospective study. *Canadian Vet. J.* 1998, **39(10)** : 627-633.
- 102 **ROGACHEFSKY R.A., DEAN D.D., HOWELL D.S.** Treatment of canine osteoarthritis. Insulin-like growth factor and sodium pentosan polysulfate. *Osteoarthr. Cart.* 1993, **1** : 105-114.
- 103 **RONEUS B., LINDBLAD A., LINDHOLM A., JONES B.** Effects of intraarticular corticosteroid and sodium hyaluronate injections on synovial fluid production and synovial fluid content of sodium hyaluronate and proteoglycans in normal equine joints. *J. Vet. Med. Assoc.* 1993, **40** : 10-16.
- 104 **ROSE J., FRAUENFELDER C.** Arthrocentesis in the horse. *Equine Vet. J.* 1982, **14(2)** : 173-177.
- 105 **ROSE R.J.** The diagnosis and treatment of arthritis in horses. *N.Z. Vet. J.* 1982, **31** : 13-15.
- 106 **ROSSOF I.S.** Handbook of veterinary drugs. A compendium for research and clinical use. *Springer Publishing Company, New-York*, 1974.
- 107 **RUOHONIEMI M., LAUKKANEN H., OJALA M., KANGASNIEMI A., TULAMO R.M.** Effects of sex and age on the ossification of the collateral cartilages of the distal phalanx of the Finnhorse and the relationships between ossification and body size and type of horse. *Res. Vet. Sc.* 1997, **62(1)** : 34-38.
- 108 **SACK W.O., ORSINI P.G.** Distal intertarsal and tarsometatarsal joints in the horse : communication and injection sites. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1981, **179(1)** : 355-359.
- 109 **SAMPAIO L.O., BAYLISS M.T., HARDINGHAM T.E.** Dermatan sulphate proteoglycans of human articular cartilage. *Biochem. J.* 1988, **254** : 757-764.

- 110 **SANDGREN B., DALIN G., CARLSTEN J.** Osteochondrosis in the tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred trotters. I. Epidemiology. *Equine Vet. J.* 1993, **suppl. 16** : 31-37.
- 111 **SHAMIS L.D., BRAMLAGE L.R., GABEL A.A., WEISBRODE S.** Effect of subchondral drilling on repair of partial-thickness cartilage defects of third carpal bones in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1989, **50(2)** : 290-295.
- 112 **SHOEMAKER R.S., BERTONE A.L., MARTIN G.S., McILWRAITH C.W., ROBERTS E.D., PECHMAN R.** Effects of intra-articular methylprednisolone acetate on physical defects and normal equine articular cartilage. *Vet. Surgery.* 1989, **18** : 76.
- 113 **SHOEMAKER R.S., BERTONE A.L., MARTIN G.S., McILWRAITH C.W., ROBERTS E.D., PECHMAN R., KEARNEY M.T.** Effects of intra-articular administration of methylprednisolone acetate on normal articular cartilage and on healing of experimentally induced osteochondral defects in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **53(8)** : 1446-1453.
- 114 **SIMON D.H.** Corticothérapie et fonction surrénalienne. *Encycl. Méd. Chir., Paris, Thérapeutique.* 1984, *fasc. 25155 A.*
- 115 **SOKOLOFF L.** Cell biology and the repair of the articular cartilage. *J. Rheumatol.* 1974, **1** : 9-13.
- 116 **SOKOLOWSKI J.H.** Methylprednisolone acetate in the treatment of equine osteoarthritis. *Eq. Practice.* 1982, **4** : 15-28.
- 117 **SPIERS S., MAY S.A., BENNETT D., EDWARDS G.B.** Cellular sources of proteolytic enzymes in equine joints. *Equine Vet. J.* 1994, **26(1)** : 43-47.
- 118 **STASHAK T.S.** *Adam's lameness in horses.* Fourth edition. Philadelphia : Lea and Febiger, 1987, 906 p.
- 119 **SZTROLOVICS R.W., WHITE R.J., POOLE A.R., MORT J.S., ROUGHLEY P.J.** Resistance of small leucine-rich repeat proteoglycans to proteolytic degradation during interleukin-1-stimulated cartilage catabolism. *Biochem. J.* 1999, **339** : 571-577.
- 120 **TODHUNTER R.J., FUBINI S.L., LUST G.** *In vitro* dose-response study on effect of methylprednisolone acetate (Depomedrol) on proteoglycan metabolism in equine articular cartilage. *Vet. Surgery.* 1993, **22** : 402.
- 121 **TROTTER G.W., McILWRAITH C.W., YOVICH J.V., NORRDIN R.W., WRIGLEY R.H., LAMAR C.H.** Effects of intra-articular administration of methylprednisolone acetate on normal equine articular cartilage. *Am. J. Vet. Res.* 1991, **52(1)** : 83-87.
- 122 **TULAMO R.M., BRAMLAGE L.R., GABEL A.A.** The influence of corticosteroids on sequential clinical and synovial fluid parameters in joints with acute infectious arthritis in the horse. *Equine Vet. J.* 1989, **21(5)** : 332-337.
- 123 **TULAMO R.M., RAEKALLIO M., TAYLOR P., JOHNSON C.B., SALONEN M.** Intra-articular morphine and saline injections induce release of large molecular weight proteoglycans into equine synovial fluid. *J. Vet. Med. Assoc.* 1996, **43** : 147-153.
- 124 **UPSON D.W.** *Clinical veterinary pharmacology.* Bonner Springs : V.M. Publishing, 1981 : 212-232.
- 125 **VACHON A.M., BRAMLAGE L.R., GABEL A.A., WEISBRODE S.** Evaluation of the repair process of cartilage defects of equine third carpal bone with and without subchondral bone perforation. *Am. J. Vet. Res.* 1986, **47(12)** : 2637-2645.
- 126 **VACHON A.M., KEELEY F.W., McILWRAITH C.W., CHAPMAN P.** Biochemical analysis of normal articular cartilage in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1990, **51(12)** : 1905-1911.

- 127 **VAN PELT R.W., TILLOTSON P.J., GERTSEN K.E.** Intra-articular injection of betamethasone in arthritis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1970, **156** : 1589-1599.
- 128 **VAN PELT R.W., TILLOTSON P.J., GERTSEN K.E., GALAGHER K.F.** Effects of intra-articular injection of flumethasone suspension in joint diseases in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1971, **159** : 739-753.
- 129 **VAN PELT R.W.** Intra-articular injection of flumethasone suspension in normal joints of horses. *Equine Vet. J.* 1973, **5** : 162-170.
- 130 **VERNIMB G.D., VAN HOOSE L.M., HENNESSEY P.W.** Onset and duration of corticoid effect after injection of bethasone for treating equine arthropathies. Results of laboratory and clinical studies. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 1977, **72** : 241-244.
- 131 **Von RECHENBERG B., McILWRAITH C.W., AKENS M.K., LEUTENEGGER C., AUER J.A.** Spontaneous production of nitric oxide (NO), prostaglandin (PGE₂) and neutral metalloproteinases (NMPs) in media of explant cultures of equine synovial membrane and articular cartilage from normal and osteoarthritic joints. *Equine Vet. J.* 2000, **32(2)** : 140-150.
- 132 **VUILLAUME R.** *Biochimie des hormones*. Paris : Comité Français de l'AMV, 1977 : 91-100.
- 133 **WHEAT J.D.** The use of hydrocortisone in the treatment of joint and tendon disorders in large animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1955, **127** : 64-67.
- 134 **WHITE N., BENNER E., GRANT B., HANSON R., McNITT D., MITCHELL R.** Equine degenerative joint disease, Part 1. *Eq. Practice.* 1995, **17(6)** : 10-14.
- 135 **WHITE N., BENNER E., GRANT B., HANSON R., McNITT D., MITCHELL R.** Equine degenerative joint disease, Part 2. *Eq. Practice.* 1995, **17(7)** : 11-15.
- 136 **WHITE N., BENNER E., GRANT B., HANSON R., McNITT D., MITCHELL R.** Equine degenerative joint disease, Part 3. *Eq. Practice.* 1995, **17(8)** : 14-18.
- 137 **WHITE N., BENNER E., GRANT B., HANSON R., McNITT D., MITCHELL R.** Equine degenerative joint disease, Part 4. *Eq. Practice.* 1995, **17(9)** : 15-18.
- 138 **WRIGHT J.D., WOOD A.K.W.** Arthrography of the equine tarsus. *Vet. Radiol.* 1988, **29(4)** : 191.
- 139 **YOVICH J.V., CAROLL G.J., BELL M.C.** Intra-articular methylprednisolone acetate increases synovial fluid proteoglycan concentration in the middle carpal joint of Standardbreds in race training. *Australian Eq. Vet.* 1996, **14(4)** : 182-185.