

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>1</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS : .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>PRESENTATION DU VEDAPROFENE .....</b>	<b>7</b>
A. <i>CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES .....</i>	7
1. Propriétés physiques.....	7
2. Propriétés chimiques .....	7
B. <i>PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.....</i>	8
1. Quelques notions sur les mécanismes de l'inflammation .....	8
a) Les différentes étapes : .....	8
b) Les acteurs de l'inflammation : .....	9
2. Pharmacodynamie .....	11
a) Définition .....	11
b) Cas du védaprofène .....	11
3. Pharmacocinétique .....	14
a) Forme orale .....	14
(1) <b>Resorption .....</b>	14
(2) <b>Distribution .....</b>	16
(3) <b>Bio-transformations .....</b>	18
(4) <b>Elimination.....</b>	19
b) Forme injectable .....	20
C. <i>APPLICATIONS EN MEDECINE VETERINAIRE.....</i>	21
1. Propriétés des AINS ; indications thérapeutiques .....	21
a) Propriétés générales des AINS : .....	21
b) Indications thérapeutiques du védaprofène: .....	21
2. Effets indésirables - Toxicité.....	22
a) Action indésirable des AINS : .....	22
b) Effets indésirables du védaprofène .....	22
3. Résidus médicamenteux : conséquences.....	23
a) Conséquence en médecine sportive.....	23
b) Conséquence en filière viande.....	24
<b>ETUDE DE L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT COURT AU QUADRISOL LORS DE TROUBLES LOCOMOTEURS CHEZ LE CHEVAL.....</b>	<b>27</b>
A. <i>MATERIEL ET METHODE .....</i>	27
1. Protocole expérimental.....	27
2. Méthode d'analyse des fiches de suivi clinique : .....	31
3. Méthode d'analyse des cassettes vidéos.....	33
B. <i>RESULTATS .....</i>	34
1. Résultats de chaque cheval.....	34
2. Résultats synthétiques .....	44

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>65</b>
A. <i>INTERPRETATION DES RESULTATS .....</i>	65
1. Type d'étude d'évaluation choisi .....	65
2. Qualité de l'échantillonage.....	65
3. Choix des indicateurs .....	66
B. <i>PERSPECTIVE DE REALISATION PRATIQUE D'UN PROTOCOLE STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIF .....</i>	67
1. Les difficultés.....	67
2. Les AINS actuellement disponibles sur le marché vétérinaire équin.....	68
a) De nombreuses indications pour les AINS .....	68
b) Les différents AINS disponibles sur le marché.....	68
3. Intérêts d'un traitement court .....	70
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>73</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>75</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS :

## Liste des figures :

- Figure 1** : Structure du védaprofène  
**Figure 2** : Métabolisme de l'acide arachidonique et cascade inflammatoire.  
**Figure 3** : Mécanisme d'action du védaprofène et cascade inflammatoire  
**Figure 4** : Courbe de concentration plasmatique du védaprofène après administration orale unique.  
**Figure 5** : Courbe de concentration plasmatique du védaprofène après administration orales répétées.  
**Figure 6** : Biotransformations du védaprofène.  
**Figure 7** : Courbes de concentrations plasmatiques du védaprofène après injection intraveineuse.  
**Figure 8** : Evolution des signes cliniques du cheval 1.  
**Figure 9** : Evolution du grade de boiterie du cheval 1.  
**Figure 10** : Evolution des signes cliniques du cheval 2.  
**Figure 11** : Evolution du grade de boiterie du cheval 2.  
**Figure 12** : Evolution des signes cliniques du cheval 3.  
**Figure 13** : Evolution du grade de boiterie du cheval 3.  
**Figure 14** : Evolution des signes cliniques du cheval 4.  
**Figure 15** : Evolution des signes cliniques du cheval 5.  
**Figure 16** : Evolution des signes cliniques du cheval 6.  
**Figure 17** : Evolution du grade de boiterie du cheval 6.  
**Figure 18** : Evolution des signes cliniques du cheval 7.  
**Figure 19** : Evolution du grade de boiterie du cheval 7.  
**Figure 20** : Evolution des signes cliniques du cheval 8.  
**Figure 21** : Evolution du grade de boiterie du cheval 8.  
**Figure 22** : Evolution des signes cliniques du cheval 9.  
**Figure 23** : Evolution du grade de boiterie du cheval 9.  
**Figure 24** : Evolution des signes cliniques du cheval 10.  
**Figure 25** : Evolution des signes cliniques du cheval 11.  
**Figure 26** : Evolution du signe clinique « chaleur » de chaque cheval.  
**Figure 27** : Evolution de la moyenne du signe clinique « chaleur ».  
**Figure 28** : Evolution du signe clinique « gonflement » de chaque cheval.  
**Figure 29** : Evolution de la moyenne du signe clinique « gonflement ».  
**Figure 30** : Evolution du signe clinique « douleur à la manipulation » de chaque cheval.  
**Figure 31** : Evolution de la moyenne du signe clinique « douleur à la manipulation ».  
**Figure 32** : Evolution du signe clinique « douleur à la pression » de chaque cheval.  
**Figure 33** : Evolution de la moyenne du signe clinique « douleur à la pression ».  
**Figure 34** : Evolution du score « signes physiques » de chaque cheval.  
**Figure 35** : Evolution de la moyenne du score « signes physiques ».  
**Figure 36** : Evolution du score « signes fonctionnels » de chaque cheval.  
**Figure 37** : Evolution de la moyenne du score « signes fonctionnels ».  
**Figure 38** : Evolution du score « grade de boiterie » de chaque cheval.  
**Figure 39** : Evolution de la moyenne du score « grade de boiterie ».  
**Figure 40** : Evolution du « score total » de chaque cheval.  
**Figure 41** : Evolution de la moyenne du « score total ».  
**Figure 42** : Evolution du « bilan signes physiques/ signes fonctionnels» de chaque cheval.

**Figure 43** : Evolution de la moyenne du « bilan signes physiques/ signes fonctionnels ».

**Figure 44** : Taux de chevaux améliorés et taux d'amélioration moyen entre j0 et j10.

**Figure 45** : Evolution de l'efficacité finale.

### **Liste des tableaux :**

**Tableau 1** : Action des lipides vaso-actifs.

**Tableau 2** : Comparatif COX 1-COX 2.

**Tableau 3** : Diagnostics établis sur les chevaux du protocole.

**Tableau 4** : Intensité du signe local et score attribué.

**Tableau 5** : Evolution du signe clinique « chaleur ».

**Tableau 6** : Evolution du signe clinique « gonflement ».

**Tableau 7** : Evolution du signe clinique « douleur à la manipulation ».

**Tableau 8** : Evolution du signe clinique « douleur à la pression ».

**Tableau 9** : Evolution du score « signes physiques ».

**Tableau 10** : Evolution du score « signes fonctionnels ».

**Tableau 11** : Evolution du score « grade de boiterie ».

**Tableau 12** : Evolution du « score total ».

**Tableau 13** : Evolution du bilan « signes physiques/ signes fonctionnels ».

**Tableau 14** : Taux de chevaux améliorés et taux d'amélioration moyen entre j0 et j10.

**Tableau 15** : Evaluation de l'efficacité finale du traitement.

**Tableau 16** : Spécialités pharmaceutiques injectables ayant une AMM chez le cheval.

**Tableau 17** : Spécialités pharmaceutiques orales ayant une AMM chez le cheval.

## INTRODUCTION

Dès l'Antiquité, les bienfaits des anti-inflammatoires sont reconnus. L'utilisation des extraits d'écorce de saule en témoigne. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent encore aujourd'hui une des classes pharmaceutiques les plus utilisées tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Depuis la synthèse de l'aspirine par Hoffman en 1897 de nombreuses spécialités pharmaceutiques ont vu le jour grâce aux efforts de recherche des laboratoires. Ceux-ci cherchent à découvrir des molécules à effets anti-inflammatoires ne présentant pas les effets secondaires néfastes des anti-inflammatoires stéroïdiens.

En 1997, le laboratoire INTERVET débute la commercialisation du védaprofène dans l'espèce canine. Cet AINS de la famille des acides 2 arylpropioniques présente des effets anti-inflammatoire, analgésique, antipyrrétique et anti-endotoxinique. En octobre 1997, le laboratoire obtient pour l'espèce équine une autorisation de mise sur le marché (AMM) du gel oral « Quadrisol 100 mg/ml » pour réduire l'inflammation et atténuer « les douleurs associées à des désordres musculo-squelettiques et des lésions des tissus mous ». En novembre 1999, une AMM est délivrée pour la forme injectable du Quadrisol dosée à 50 mg /ml . Cette AMM est donnée dans le cadre du traitement des coliques.

En 2001, le laboratoire s'interroge sur l'intérêt d'un traitement de très courte durée cumulant une injection de «Quadrisol 50 mg/ml injectable » suivie de 6 administrations de « Quadrisol 100 mg/ml » espacées de douze heures à des chevaux boiteux, en phase inflammatoire aiguë. INTERVET demande alors au professeur Denoix de réaliser un protocole expérimental pour explorer cette idée. Ceci fut mis à exécution...

Nous présenterons dans un premier temps le védaprofène à partir des données bibliographiques publiées à ce jour, puis nous étudierons le protocole expérimental et les résultats des travaux initiés à la demande d'INTERVET en 2001 sur le traitement des chevaux boiteux. Enfin, nous discuterons des résultats obtenus, de leur validité, de la façon dont nous pouvons les exploiter et des perspectives de ce travail...

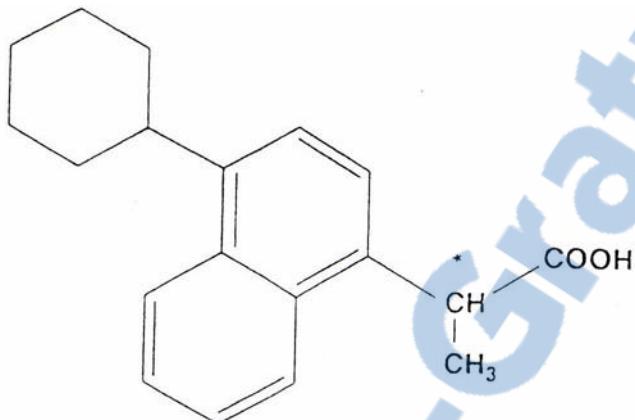


# PRESENTATION DU VEDAPROFENE

## A. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES

Le védaprofène est un acide 2-aryl propionique comme le kétoprofène et le carprofène . La structure du védaprofène (LEES *et al.*, 1999) est indiquée dans la figure 1.

**Figure 1 : structure du védaprofène (LEES *et al.*,1999)**



### 1. Propriétés physiques

Cette structure présente un carbone asymétrique (marqué d'une astérisque). Par conséquent, il existe deux énantiomères : on distingue l'énantiomère R (-) et l'énantiomère S(+) . Une solution de védaprofène correspond donc à un mélange racémique des deux énantiomères (LEES *et al.*, 1999).

### 2. Propriétés chimiques

Cette structure présente un groupe COOH, caractéristique des acides organiques. Le védaprofène est acide faible. Il est susceptible de s'ioniser en anion par perte d'un proton.

Les molécules ionisables sont ionisées à des degrés divers en fonction de leur pKa et du pH du milieu dans lequel elles se trouvent. Ceci se réalise selon les équations d'Henderson – Hasselbalch. Ces équations permettent de calculer le rapport des formes ionisées et non ionisées à l'équilibre dans un milieu donné.

Pour un acide :



$$K_a = [A^-] * [H^+] / [AH]$$

$$pK_a = \log \{[AH]/[A^-]\} + pH$$

$$pH - pK_a = \log \{[A^-]/[AH]\} = \log \{(\text{forme ionisée})/(\text{forme non ionisée})\}$$

Cette formule nous montre que la dissociation ionique est fonction du pH du milieu. La dissociation ionique d'une molécule conditionne directement sa solubilité. Sous forme non ionisée, en milieu acide, le produit est liposoluble et traverse les membranes cellulaires par diffusion passive ; sous forme ionisée, en milieu alcalin, il est hydrosoluble et ne traverse pas les membranes cellulaires par diffusion passive.

De plus, la dissociation ionique d'une molécule conditionne la faculté de celle-ci à se lier aux protéines. Ceci intervient directement dans le mode d'action de la molécule, ce que nous allons étudier par la suite.

→ Le védaprofène est un acide faible, liposoluble en milieu acide. Au pH plasmatique, il se lie très fortement aux protéines.

Nous allons maintenant étudier les conséquences directes de ces propriétés sur les mécanismes d'action du védaprofène et sur les interactions du védaprofène avec certains agents pharmacologiques. Ceci conditionne la stratégie thérapeutique que doit élaborer le praticien lors de l'utilisation de cette molécule.

## B. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Avant d'envisager les principaux éléments de pharmacodynamie et de pharmacocinétique concernant le védaprofène, les mécanismes généraux de l'inflammation vont être rappelés.

### 1. Quelques notions sur les mécanismes de l'inflammation

#### a) Les différentes étapes :

L'inflammation est le résultat d'un ensemble de mécanismes complexes qui se mettent en place suite à l'intervention d'un élément agresseur.

Une *phase silencieuse* s'installe d'abord puis suivent une *période de réactions vasculo-sanguines* et une *période de réactions cellulaires*.

\* La période de réactions vasculo-sanguines comporte successivement :

- des phénomènes de congestion active,
- rapidement remplacés par des phénomènes de stase et d'exsudation,

- une diapédèse de granulocytes neutrophiles.

\*La période de réactions cellulaires se met en place tandis que les réactions vasculaires rétrocèdent et l'xsudat est drainé. La période de réactions cellulaires peut se caractériser par les étapes successives suivantes :

-la prolifération aux marges de la perte de substance, des vaisseaux capillaires constituant de façon centripète des capillaires de néoformation,

- le virage de la diapédèse vers celle des cellules mononucléées, en particulier de macrophages, qui achèvent l'élimination des produits de la lyse tissulaire,
- l'activation des fibroblastes et myofibroblastes qui avec les cellules mononucléées et les capillaires participent à l'édification d'un tissu de granulation néoformé qui comble les pertes de substance. L'arrêt de l'inflammation est marqué par la fin de l'élaboration de ce tissu de granulation.

Cette succession de phénomènes est immuable et peut être généralisée à tous les cas d'inflammation. Les différents aspects morphologiques de l'inflammation qui peuvent être observés résultent de différences d'intensité et de durée de telle ou telle phase du scénario.

#### b) Les acteurs de l'inflammation :

Au cours de la phase silencieuse, de multiples modifications biochimiques interviennent au lieu de l'agression et préparent la mise en jeu des mécanismes vasculo-sanguins : les agents promoteurs de ces réactions sont nommés médiateurs vaso-actifs de l'inflammation ou agents phlogogènes. Au cours du déroulement du processus inflammatoire, d'autres médiateurs interviennent et préparent la phase des réactions cellulaires.

Les médiateurs biochimiques de l'inflammation peuvent être divisés en deux catégories selon leur origine : plasmatique ou cellulaire.

Nous regroupons parmi les médiateurs d'origine plasmatique : le facteur de Hageman, le système des kinines, les protéines phlogogènes appartenant au système du complément sérique , les protéines du système de la coagulation plasmatique et les protéines du système fibrinolytique .

Parmi les médiateurs vaso-actifs d'origine cellulaire, nous distinguons les amines vaso-actives (sérotonine et histamine) , les lipides vaso-actifs (prostaglandines et leucotriènes) , les protéines lysosomiales et enfin les lymphokines et autres cytokines (HIGGINS, LEES *et al.*, 1987)

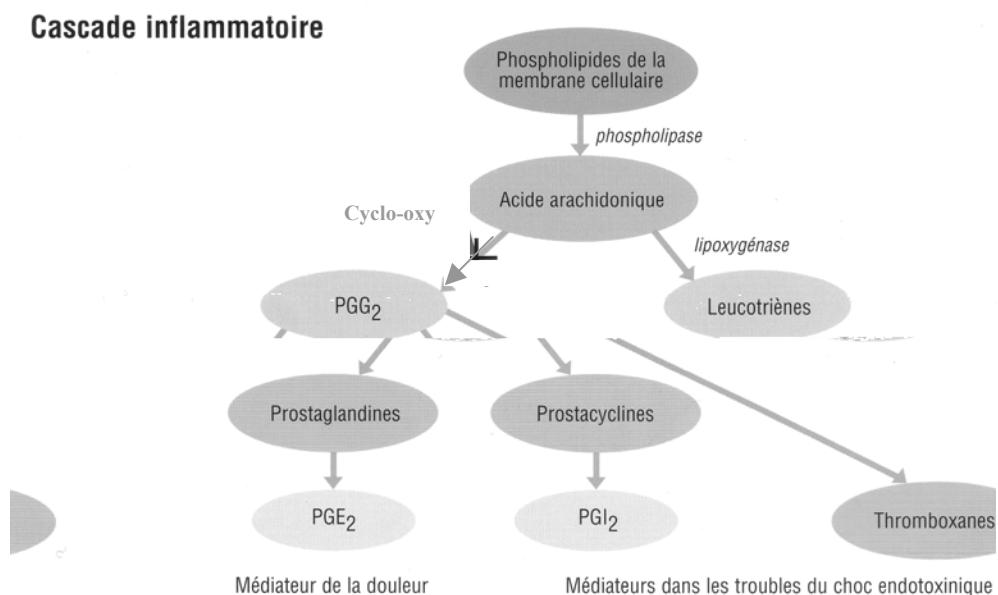
Parmi les nombreux acteurs de la réaction inflammatoire, *les lipides vaso-actifs* occupent une place particulière dans la compréhension des mécanismes d'action des anti-inflammatoires . Le tableau 1 illustre l'action des lipides vaso-actifs.

**Tableau 1 : Action des lipides vaso-actifs**

Nature du lipide vaso-actif	Action
Prostaglandine E2	Vasodilatation, oedème, douleur
Prostaglandine D2	Vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire
Prostacycline	Vasoconstriction, facilitation de l'agrégation plaquettaire
Thromboxane A2	Attraction des leucocytes et facilitation de leur dégranulation
Leucotriène B4	Bronchoconstriction, vasodilatation, bradycardie

Les lipides vaso-actifs proviennent du métabolisme de l'acide arachidonique. Ceci est illustré par la figure 2.

**Figure 2 : Métabolisme de l'acide arachidonique et cascade inflammatoire**  
(COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1997)



## PGG2 : prostaglandine G2

PGE2 : prostaglandine 2

PGI2 : prostaglandine I2

Cyclo-oxv : cyclo-oxygénase

- ⇒ Le rappel de ces généralités sur l'inflammation nous montre la complexité des mécanismes inflammatoires et le grand nombre d'éléments y participant. Ceci nous laisse entrevoir les difficultés à élucider les mécanismes d'action des anti-inflammatoires.

## 2. Pharmacodynamie

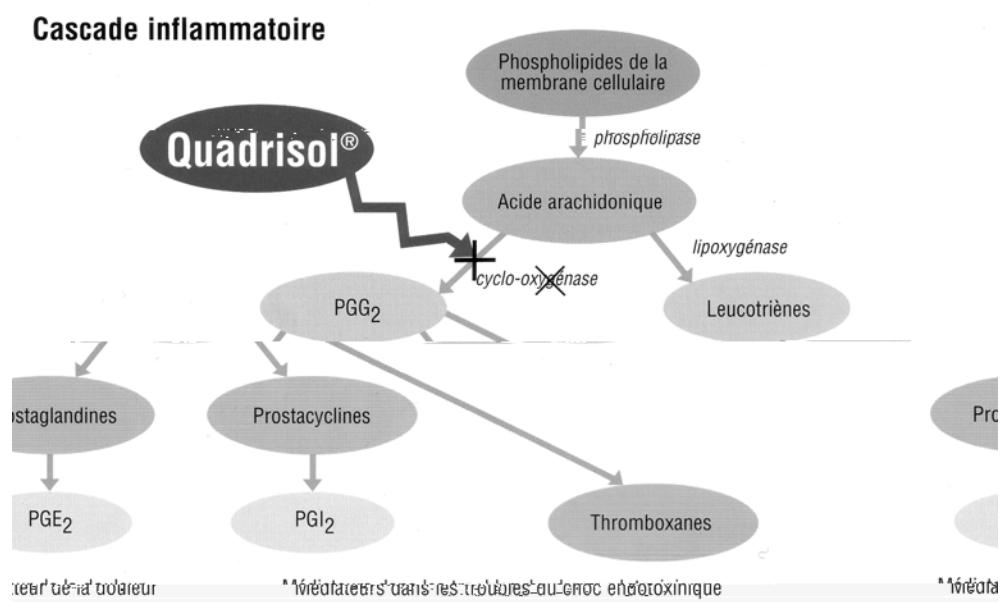
### a) Définition

La pharmacodynamie est l'étude des mécanismes d'action des molécules.

### b) Cas du védaprofène

Les AINS limitent les réactions inflammatoires en s'opposant à la formation de certains facteurs de l'inflammation. Ainsi, les AINS inhibent la cyclo-oxygénase tissulaire ce qui limite la formation de prostaglandine, prostacycline et thromboxane. Par opposition aux anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), qui interviennent à l'étage supérieur de la cascade en inhibant la phospholipase, les AINS n'interagissent pas avec la production de leucotriène. Ceci est illustrée dans la figure 3.

**Figure 3 : Mécanisme d'action du védaprofène et cascade inflammatoire ;  
(COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC  
ASSESSMENT,1997 )**



PGG<sub>2</sub> : prostaglandine G2

PGE<sub>2</sub> : prostaglandine 2

PGI<sub>2</sub> : prostaglandine I2

\* précisions sur l'action anti-COX

Il est reconnu aujourd’hui qu’il existe au moins deux formes de cyclo-oxygénases, la COX-1 et la COX-2. La COX-1 est présente dans la majorité des cellules dont les plaquettes. Elle intervient dans la protection de l'estomac, des reins, des cellules plaquettaires (action de coagulation). La COX-2 est formée en réponse à un stimulus inflammatoire et entraîne un pic de production de prostaglandine E2. Ce pic est retardé puisqu'il dépend de la synthèse protéique. Il semble que l'inhibition de la COX-1 soit responsable des effets secondaires néfastes attribués classiquement aux AINS : irritation gastrique, défaut de perfusion rénale... Au contraire, l'inhibition de la COX-2 semble liée à l'action analgésique, anti-inflammatoire et antipyrrétique (DOUCET, 2001).

Les principaux éléments du comparatif COX-1/COX-2 sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : comparatif COX-1/ COX-2 :**

	<b>COX-1</b>	<b>COX-2</b>
<b>Similitude structurelle</b>	Seulement 60 p.cent de concordance dans la séquence d'acides aminés entre COX-1 et COX-2.	Seulement 60 p.cent de concordance dans la séquence d'acides aminés entre COX-1 et COX-2.
<b>Régulation</b>	Présence physiologique. Multiplication possible de la concentration par deux à quatre.	Formation induite lors de l'inflammation. Multiplication par dix à quatre-vingt en cas de stimulation appropriée.
<b>Localisation</b>	Présente dans la plus part des tissus, particulièrement abondante dans les thrombocytes, les cellules endothéliales, l'estomac, les reins et les muscles lisses.	Présente physiologiquement dans la prostate, l'utérus, les testicules et les poumons. Présente vraisemblablement dans tous les tissus après induction.
<b>Fonction</b>	Production de prostaglandines à fonction protectrices, régulation de la fonction normale des reins, de l'estomac et de la coagulation sanguine.	Activée par une inflammation qui l'aggrave par la production de prostaglandines pro-inflammatoires.

Les effets inhibiteurs des AINS sur les COX-1 et COX-2 peuvent être établis *in vitro*. L'inhibition de la COX-1 est évaluée par dosage de TXB2. L'inhibition de la COX-1 est évaluée par dosage de PGE2 de l'exsudat.

Il est actuellement montré que le meloxicam et le nimésulide sont des composés plus partiellement sélectifs de la COX-2.

Le védaprofène, la flunixin méglumine, la phénylbutazone sont des composés plus partiellement sélectifs de la COX-1.

Nous pouvons alors penser que les marges de sécurité lors d'utilisation d'AINS plus partiellement sélectifs de la COX-2 soient plus grandes que les marges de sécurité lors d'utilisation d'AINS plus partiellement sélectifs de la COX-1.

Les laboratoires pharmaceutiques travaillent actuellement sur la recherche d'inhibiteur hautement spécifique COX-2. Cependant, il faut se méfier de cette focalisation sur la « sélectivité COX-2 », qui semble être une approche très réductrice (GOGNY, 2003).

En effet, actuellement, il n'existe pas de molécule vétérinaire hautement « COX-2 » sélective et pourtant de nombreuses molécules « COX-1 » préférentielles, comme le védaprofène, la flunixin, la phénylbutazone, le kétoprofène ont déjà fait leurs preuves en tant qu'anti-inflammatoires, analgésique...

De plus, il est légitime de penser que le blocage des COX-1 participe aux effets favorables des AINS, comme l'action anti-agrégante plaquettaire utile pour prévenir les coagulations intravasculaires disséminées. De plus, des hypothèses sont actuellement émises sur les effets analgésiques positifs du blocage d'une isoforme COX-3 centrale, très proche de la COX-1, sensible aux mêmes AINS (GOGNY, 2003). Enfin, il faut se garder d'attribuer tous les effets bénéfiques des AINS à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'action analgésique centrale peut être expliquée par d'autres mécanismes d'actions.

#### \* Autres mécanismes d'actions connus :

Différentes hypothèses sont émises sur d'autres mécanismes d'actions des anti-inflammatoires :

- Un découplage de la phosphorylation oxydative, diminuant les réserves d'ATP , indispensables à la réaction inflammatoire.
- Une captation des radicaux libres responsables de phénomènes inflammatoires.
- Une inhibition de la migration leucocytaire vers le foyer inflammatoire entraînant une diminution de la libération locale de médiateurs de l'inflammation.
- Une diminution de la dégradation des protéoglycans responsables de la dégénérescence du cartilage.

Ces mécanismes pourraient expliquer certains effets des AINS.

Les actions du védaprofène mises en évidence sont d'une part une inhibition significative de l'œdème inflammatoire et d'autre part une inhibition partielle de la migration des leucocytes vers l'excès inflammatoire (LEES *et al.*, 1999).

⇒ Le védaprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdiens, inhibiteur des cyclo-oxygénases, ayant une affinité supérieure pour la cyclo-oxygénase 1 par rapport à son affinité pour la cyclo-oxygénase 2.

### **3. Pharmacocinétique**

Les études de pharmacocinétique du védaprofène chez le cheval furent réalisées pour la première fois lors de la constitution du dossier d'AMM. Les résultats qui vont être présentés par la suite en sont directement extraits (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1997 ; COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT, 1999).

La pharmacocinétique diffère selon la forme galénique du védaprofène. Les phases de résorption sont différentes selon que nous nous intéressons aux formes orales ou injectables.

#### **a) Forme orale**

##### **(1) Resorption**

###### **\* Définition :**

La résorption correspond au passage dans le sang du produit pharmaceutique à partir du lieu d'administration. En cas d'administration orale, nous parlons d'absorption.

Le védaprofène, sous forme de gel oral franchit la barrière digestive suivant deux étapes :

- une dissolution des principes actifs dans la phase aqueuse du contenu digestif.
- une traversée de la barrière digestive.

###### **\* Quelques notions de physiologie digestive (WOLTER, 1984) :**

Le cheval est un herbivore avec un estomac unique et peu développé et un gros intestin très développé. La digestion du cheval peut se diviser en différentes étapes : une mastication poussée, un transit gastrique très rapide, une digestion enzymatique brève mais intense dans l'intestin grêle et une action microbienne prolongée dans le gros intestin.

Le pH de l'estomac du cheval est acide (pH = 5, environ) et à un volume voisin de 15 litres . Sa vidange est incomplète et ne s'opère que pendant la prise de nourriture. Les 2/3 du repas cheminent à travers l'estomac en une heure. Le dernier tiers reste stocké dans l'estomac pendant 5 à 6 heures.

###### **\* Une résorption gastrique des AINS:**

La résorption des AINS est gastrique chez les animaux monogastriques comme le cheval.

- *influence de la solubilité du produit et du pH du milieu :*

Les molécules totalement hydrosolubles ne peuvent pas traverser la barrière digestive par diffusion passive. Le pH acide de l'estomac exerce un rôle prépondérant sur la résorption des molécules ionisables en influant sur l'équilibre des formes hydrosolubles et liposolubles. Les acides faibles, comme le védaprofène, sont peu ionisés en milieu acide et sont alors liposolubles. Ils franchissent donc facilement la barrière stomachale.

- influence de la vidange de l 'estomac :

La résorption d'un produit dans l'estomac est favorisée par l'existence d'un fort gradient de concentration du produit. Ce gradient est augmenté dans le cas d'un estomac de faible volume, donc vide. Il semble alors conseillé de donner les AINS en dehors des repas chez les monogastriques. Ceci est à moduler en fonction du caractère irritant de l'AINS pour la muqueuse digestive.

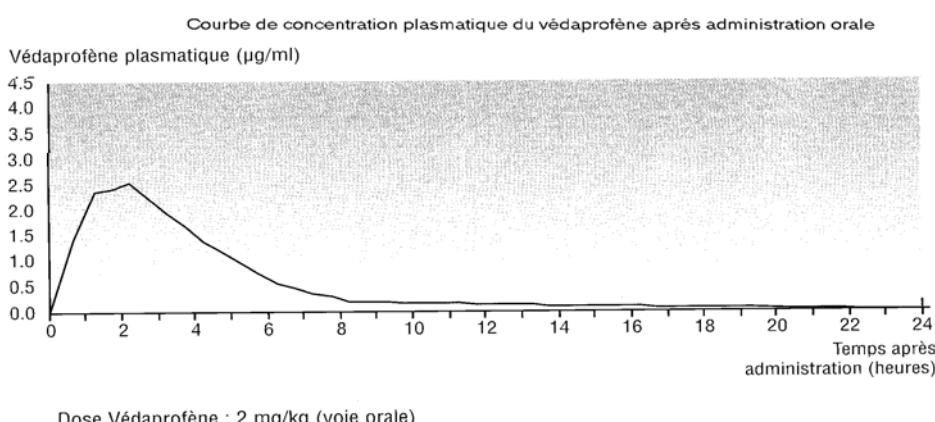
Sachant que le cheval élimine les 2/3 de son repas pendant l'heure suivant la prise de nourriture et le dernier tiers dans les six heures suivantes, nous comprenons que l'estomac du cheval présente un volume minimum, six heures après son dernier repas. C'est à ce moment qu'il est conseillé d'administrer les AINS. Le cheval recevra alors dans l'heure qui suit son nouveau repas.

\* Données sur l' absorption du védaprofène:

Après une administration unique (2mg/kg) ou bien suite à un traitement biquotidien pendant 14 jours consécutifs (2mg/kg lors de la première administration puis 1 mg/kg) ,le pic plasmatique (5microgrammes/ml après une administration de 2mg/kg et 2,5 micro grammes /ml après une administration de 1mg/ml) est atteint dans les deux heures suivant l'administration. Cette résorption rapide et quasi complète (80 à 90 p.cent) est à relier aux caractéristiques physico-chimiques du védaprofène et au milieu dans lequel il se retrouve. Le site de résorption après administration orale est l'estomac.

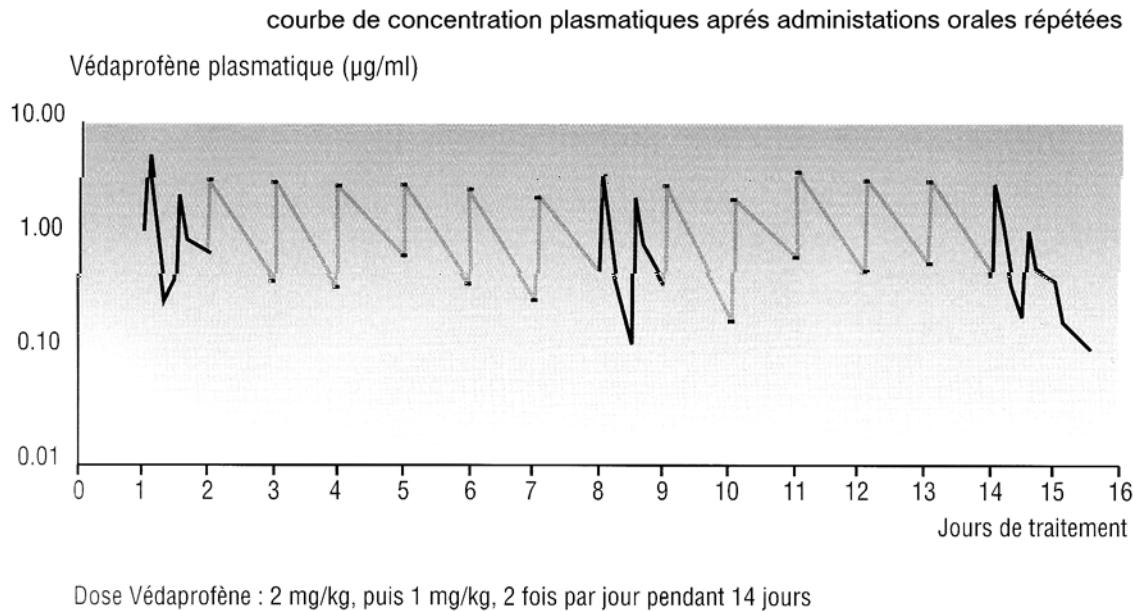
Le suivi de la concentration plasmatique du védaprofène après administration à des chevaux d'une dose de 2 mg/ kg par voie orale montre un pic de concentration plasmatique deux heures après administration seulement. Ceci est illustré à la figure 4. (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1997 ; COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT, 1999).

**Figure 4 : courbe de concentration plasmatique du védaprofène après administratin orale unique ; (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1997 )**



De plus, le laboratoire INTERVET a étudié le suivi de la concentration plasmatique du védaprofène au cours d'un traitement par voie orale selon le protocole suivant : 2 mg/kg le premier jour puis 1 mg/kg deux fois par jour pendant 14 jours. Les résultats obtenus sont illustrés par la figure 5 ( COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1999).

**Figure 5 : courbe de concentration plasmatique du védaprofène après administration orales répétées (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1999)**



Nous remarquons qu'il n'y a pas d'effet cumulatif dans l'organisme.

## (2) Distribution

La distribution correspond à la répartition dans les différents tissus et organes à partir de la circulation générale. Elle peut se diviser en deux étapes :

- le transport sanguin.
- la répartition tissulaire.

### \* Le transport sanguin :

Les xénobiotiques sont transportés dans le sang sous deux formes : une forme libre et une forme liée. L'étude des caractéristiques physico-chimiques du védaprofène, en particulier son fort pouvoir de liaison aux protéines nous permet de comprendre que la forme essentielle de transport est celle liée aux protéines plasmatiques (99 p.cent environ). Cependant, certaines variations peuvent exister et notamment lors de compétition entre différents acides faibles pour un même site de fixation. Ces phénomènes de compétition sont observés par exemple entre anti-coagulants et anti-inflammatoires. Il est ainsi déconseillé d'associer ces deux types de molécules.

**\* La répartition tissulaire :**

- *un faible volume de distribution :*

A partir du sang, les xénobiotiques se repartissent dans les différents organes essentiellement par diffusion passive. La forme libre est la seule forme diffusible aux travers des membranes biologiques. La forme liée hydrosoluble de poids moléculaire élevée ne peut effectivement pas traverser les parois vasculaires et ne peuvent pas pénétrer à l'intérieur des cellules. Elle reste par conséquent dans le territoire extracellulaire. La forme libre correspond donc à la forme biologiquement active tandis que la forme liée correspond à la forme de stockage. Connaissant l'importance de la fraction liée du védaprofène, nous pouvons nous attendre à des volumes de distribution limités.

- *une forte concentration dans l'xsudat inflammatoire :*

Cependant l'augmentation de la perfusion sanguine et l'altération des capillaires sur les sites inflammatoires entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire et donc le passage passif des protéines du sang au site de l'inflammation. La fuite de ces protéines auxquelles sont liées les molécules de védaprofène permet une concentration du védaprofène dans l'xsudat inflammatoire (LEES *et al.*, 1999). Ainsi, le védaprofène pénètre facilement dans l'xsudat inflammatoire et sont éliminés lentement. Par conséquent, le temps moyen de résidence du védaprofène est plus élevé dans l'xsudat inflammatoire que dans le plasma.

- *comparaison des deux énantiomères du védaprofène*

Le védaprofène est un mélange racémique et les deux énantiomères présentent des propriétés pharmacocinétiques différentes.

Ainsi, la pharmacocinétique des deux énantiomères du védaprofène a été étudiée *in vitro* (HOEIJMAKERS *et al.* 1997). Un mélange racémique des deux énantiomères du védaprofène est administré per os à des chevaux pendant 14 jours. Les concentrations plasmatiques des deux énantiomères sont ensuite mesurées. Il est alors montré que les concentrations plasmatiques en R(-) étaient supérieures à celles en S(+).

Le **volume de distribution** de l'énanionomère R(-) est de 0,22 l/kg (+/- 0,07) et celui de l'énanionomère S(+) est de 0,5 l/kg (+/- 0,1) (LEES *et al.*, 1997).

L'énanionomère S(+) présente ainsi une distribution plus large. L'énanionomère S(+) correspond à la fraction libre, biologiquement active. Il pénètre dans la moelle épinière et présente une action centrale(GOGNY, 2003).

L'énanionomère R(-) se fixe aux protéines plasmatiques et ainsi pénètre peu dans les cellules saines. Il se concentre dans les tissus enflammés, ayant des parois vasculaires altérées perméables aux protéines plasmatiques.

L'énanionomère R(-) se concentre ainsi dans les foyers périphériques et y exerce une action prolongée (GOGNY, 2003).

La demi-vie d'élimination qui correspond au temps nécessaire pour que la concentration en xénobiotique décroisse d'une valeur x à la moitié de cette valeur après atteinte de l'équilibre de pseudodistribution a également été étudiée pour chaque énanionomère (LEES *et al.*, 1999) . L'énanionomère R(-) présente **une demi-vie plus longue** que l'énanionomère S(+). Ainsi, la demi-vie d'élimination de l'énanionomère R (-) est de 2,22 heures (+/- 0,59) et celle de l'énanionomère S(+) est de 0,76 heures (+/- 0,16)).

L'énanionomère R(-) présente ainsi une action plus longue (GOGNY *et al.*, 2003).

⇒ *L'énantiomère S(+) présente une large distribution et une élimination rapide tandis que l'énantiomère R(-) se concentre dans les tissus inflammatoires et présente une action plus prolongée. Ainsi, il semble que les deux énantiomères du védaprofène présentent des effets complémentaires, périphériques et prolongés d'une part et des effets centraux et rapides d'autre part.*

### (3) Bio-transformations

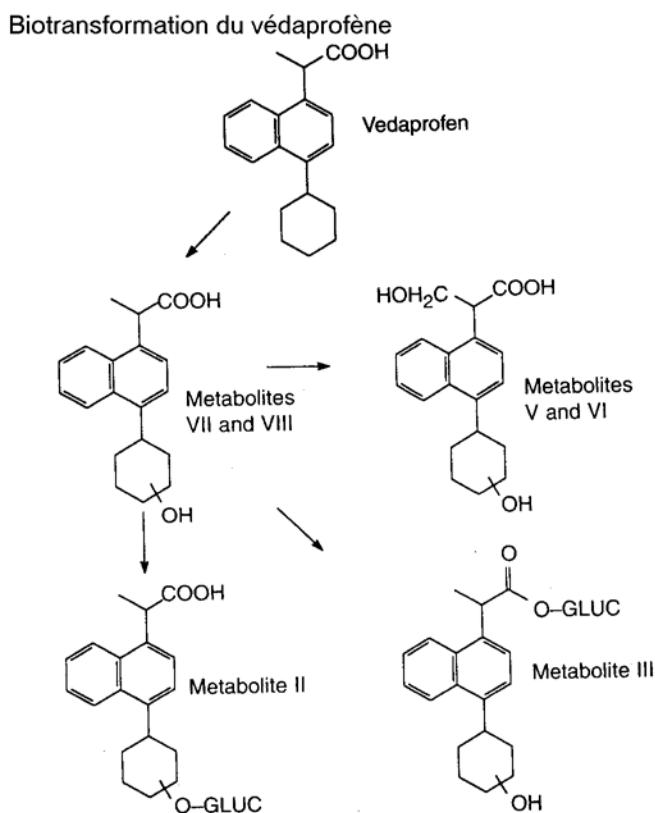
#### \* Le métabolisme du védaprofène chez les chevaux :

En 1997, Seymour a réalisé une étude aidant à la compréhension du métabolisme du védaprofène (SEYMOUR *et al.*, 1997, a). L'objectif de cette étude était la recherche de composés radioactifs chez des chevaux ayant reçus du védaprofène radioactif par voie intraveineuse. La radioactivité du sang, des urines et des matières fécales a été suivie après l'administration du védaprofène. A partir de la nature des composés radioactifs retrouvés, des hypothèses ont été émises quant aux différentes transformations subies par le védaprofène. Les conclusions de cette étude nous permettent de supposer que le védaprofène subit une première phase de transformation correspondant à des hydroxylations : monohydroxylation sur le groupe cyclohexane et dihydroxylation sur la chaîne propionyl. Le composé retrouvé en plus grande quantité est alors le métabolite VII (cf figure 6).

Cette première phase de réaction correspond à des réactions de dégradation de la molécule mère. Puis une seconde phase de transformation se met alors en place. Elle correspond à l'association des produits de dégradation de la phase 1 avec des constituants endogènes. Des produits de glucuronoconjuguaison ont été retrouvés. De plus, l'étude montre qu'une fraction inférieure à 1 p.cent de la quantité de molécule mère injectée se retrouve dans les urines. Le védaprofène subit dans sa quasi-totalité des bio transformations.

Tout ceci nous permet de supposer que les transformations subies par le védaprofène chez le cheval correspondent à celles illustrées figure 6 (SEYMOUR *et al.*, 1997, a) :

**Figure 6 : bio transformation du védaprofène (SEYMOUR *et al.*, 1997, a):**



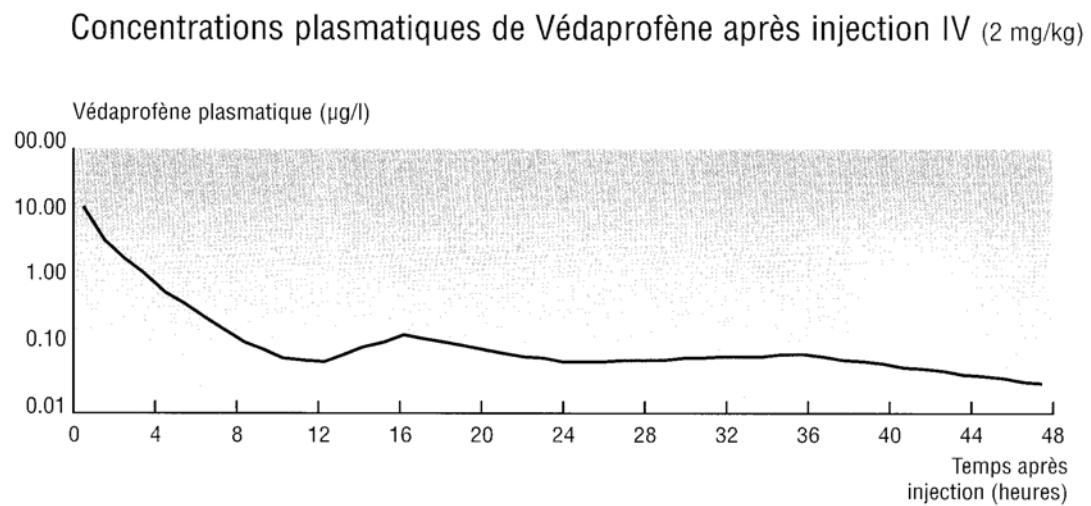
#### (4) Elimination

Une fois son cheminement fait dans l'organisme, le xénobiotique va être éliminé. Les voies les plus fréquemment retrouvées pour les AINS sont urinaires et hépatiques. L'étude citée ci dessus nous a montré que l'élimination des produits du métabolisme du védaprofène est urinaire. Les études faites par le laboratoire « Horse Forensic Laboratory » précisent que les produits du métabolisme du védaprofène se retrouvent dans les urines du troisième au septième jour suivant l'administration.

b) Forme injectable

La solution de Quadrisol 50mg /ml ND s'administre par voie intra-veineuse. Les concentrations médicamenteuses dans le sang sont rapidement très élevées. Le suivi des concentrations plasmatiques de védaprofène après administration intra veineuse de 2 mg/kg est illustré figure7 :

**Figure 7 : courbe de concentrations plasmatiques du védaprofène après injection intraveineuse (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1999)**



Les autres étapes pharmacocinétiques sont identiques pour védaprofène, gel oral ou forme injectable.

➡ La connaissance des propriétés pharmacologiques du védaprofène permet de comprendre les intérêts du védaprofène en médecine vétérinaire.

## C. APPLICATIONS EN MEDECINE VETERINAIRE

### 1. Propriétés des AINS ; indications thérapeutiques

#### a) Propriétés générales des AINS :

Classiquement, les AINS sont utilisés pour leurs actions anti-inflammatoire, analgésique, anti-pyrétique, anti-endotoxémique.

##### • Action anti-inflammatoire :

Les AINS luttent contre le stade précoce de la réaction inflammatoire en limitant l'action des lipides vaso-actifs type PGE2 et PGI2. Ceci diminue la vasodilatation et l'augmentation de perméabilité vasculaire. Ainsi, les AINS sont utilisés en médecine dans la lutte contre l'œdème inflammatoire.

##### • Action anti-pyrétique :

Les agents pyrogènes sont responsables, directement ou non, d'une synthèse de PGE2, responsable d'un dérèglement de l'hypothalamus. Les AINS, en luttant contre la production de PGE2 s'opposent aux mécanismes de la fièvre.

##### • Action analgésique :

Les AINS inhibent la production de prostaglandines. Or la PGE2 est reconnue comme capable d'abaisser le seuil d'excitation des nocicepteurs des fibres C. Limiter l'action de la PGE2 permet donc de désensibiliser les récepteurs de la douleur aux stimuli. Ceci permet de comprendre au moins en partie l'action antalgique des AINS.

##### • Action anti-endotoxémique :

Le choc endotoxémique résulte de la libération et du passage d'endotoxines après multiplication de germes. Ainsi, les bactéries pathogènes peuvent libérer des toxines passant dans le sang et stimulant la production de cytokines par les leucocytes. Cette stimulation de la production de cytokines toxiques est le résultat de l'activation de phospholipase et de cyclo-oxygénases et de la libération de PGE2 intracellulaire. Nous comprenons alors le rôle des AINS dans l'inhibition de la production de PGE2, par inhibition des cyclo-oxygénases (GOGNY, 2003).

#### b) Indications thérapeutiques du védaprofène:

Les indications thérapeutiques du védaprofène précisées par les AMM pour le QUADRISOL ND sont les suivantes :

- Dans l'espèce canine : « réduction de l'inflammation et atténuation de la douleur associées à des désordres musculo-squelettiques et à des traumatismes ».

- Dans l'espèce équine :

\* concernant le QUADRISOL 50 mg/ml (injectable) ND : « réduction de la douleur associée aux coliques »

\* concernant le QUADRISOL 100 mg/ml (gel oral) ND : « réduction de l'inflammation et atténuation de la douleur associées à des désordres musculo-squelettiques et à des lésions des tissus mous (blessures traumatiques et trauma chirurgical) ; pour prévenir les traumatismes chirurgicaux, QUADRISOL 100 mg/ml peut être administré 3 heures avant l'intervention chirurgicale ».

Cependant, en comparant les indications thérapeutiques des AINS en général à celles précisées pour le védaprofène dans les dossiers d'AMM du QUADRISOL 50 mg/ml et du QUADRISOL 100 mg/ml, nous pouvons facilement imaginer que l'éventail des indications

thérapeutiques pourrait être plus large que celui décrit dans les AMM. Les effets chez le cheval permettent de penser que les formes orales et injectables peuvent toutes deux être indiquées dans le traitement des boiteries et des coliques. Seules les rapidités d'action diffèrent compte tenu des différences de résorption.

## 2. Effets indésirables - Toxicité

### a) Action indésirable des AINS :

- Action sur l'appareil digestif :

Les AINS peuvent interférer avec l'action favorable de certaines prostaglandines sur le tractus digestif. Ainsi PGE2 et PGE1 contribuent à la régulation du débit sanguin gastro-intestinal, au renouvellement des cellules épithéliales intestinales, au contrôle du pH stomacal et à la production de mucus cytoprotecteur. En inhibant la production de ces prostaglandines, les AINS agissent donc de façon néfaste mais généralement réversibles sur le tractus digestif.

- Action sur la fonction rénale :

Les AINS peuvent interférer avec l'action favorable des prostaglandines dans la régulation du volume sanguin rénal, de la filtration glomérulaire. L'action des AINS sur la fonction rénale d'animaux sain est négligeable. En revanche, chez des animaux déshydratés ou insuffisants rénaux, les AINS peuvent diminuer significativement le débit sanguin rénal et être responsable d'une insuffisance rénale aigüe, d'une nécrose papillaire...

- Action anti-plaquettaire :

Les AINS inhibent la synthèse de thromboxane ; ils inhibent ainsi l'agrégation plaquettaire et entraîne une prolongation du temps de saignement. Ce phénomène est peu significatif chez des sujets sains. En revanche, les AINS sont déconseillés chez les animaux ayant des troubles de la coagulation, chez les animaux prédisposés aux hémorragies... Cependant, cet effet anti-aggregant plaquettaire peut être recherché pour prévenir les thrombo-embolies et les coagulations intravasculaires disséminées. Cependant, cette action est surtout marquée pour les salicylés.

### b) Effets indésirables du védaprofène

**Les effets indésirables** précisées sur la notice du Quadrisol 50 mg/ml et du Quadrisol 100 mg/ml sont ceux classiquement décrits pour les AINS :

\* Troubles digestifs : apparition d'ulcères gastro-intestinaux, selles molles...

\* Troubles rénaux : potentialisation de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine et réduction du débit sanguin rénal pouvant être à l'origine d'une nécrose rénale.

Ces effets sont réversibles (COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT, 1997 ; COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT, 1999).

**La toxicité** a été étudiée lors de la préparation du dossier d'AMM.

Les études de toxicité ont mis en avant les effets indésirables décrits ci-dessus.

Ces notions de toxicité pour les animaux traités impose une surveillance médicale des animaux recevant de fortes doses d'AINS (DENOIX, 1991) :

- 1 – surveillance de l'état général : inappétence, anorexie, apathie, amaigrissement, oedèmes...
- 2 – Crottins : ramollissement.
- 3 – Numération formule sanguine : agranulocytose entraînant une neutropénie.
- 4 – Paramètres sanguins : diminution du taux de protéines totales ; augmentation du taux d'urée et de créatinine.

De plus, des études ont été mises en place concernant l'effet du védaprofène sur la fertilité, la reproduction, l'embryotoxicité, la foetotoxicité, la tératogénicité. Celles-ci n'ont mises en évidence de toxicité maternelle et le « Quadrisol 100 mg/ml », gel oral a récemment reçu une autorisation de mise sur le marché pour les juments gestantes.

### 3. Résidus médicamenteux : conséquences

Suite à l'administration d'un médicament, il demeure au sein de l'animal traité pendant un temps plus ou moins long des éléments résiduels appelés « résidus médicamenteux ».

#### a) Conséquence en médecine sportive

Les chevaux sont pour la plupart des animaux voués à une carrière sportive. Il existe donc une réglementation concernant les traitements reçus par les animaux participant à des compétitions. Ceci s'inscrit dans le cadre de la lutte antidopage. Cette lutte se justifie par des notions d'éthique sportive. Des molécules, comme le védaprofène, peuvent être utilisées à des fins non éthiquement acceptables. Le védaprofène peut par exemple être employé par un entraîneur mal intentionné pour masquer la douleur d'un cheval lors d'une course ou lors d'une visite d'achat. La réglementation précise que les chevaux doivent concourir et être entraînés sans aucune « substance prohibée » dont la seule présence vaut infraction même sans volonté de fraude (GADOT *et al*, 2000, a et b). Le protocole appliqué pour les prélèvements et pour les décisions à prendre est officiellement exprimé dans le Code des courses. Les trois catégories de substance prohibées recherchées sont : les résidus de molécules thérapeutiques, les dopants majeurs et les contaminants alimentaires. Ces substances sont recherchées dans les urines et /ou dans le sang. Cependant, les chevaux restent des animaux susceptibles d'être traités de façon préventive ou curative. Des quantités plus ou moins élevées de résidus médicamenteux sont fréquemment retrouvées dans les analyses antidopage. Les AINS constituent la classe de résidus la plus souvent mise en évidence dans les prélèvements positifs. La mise en évidence dans un prélèvement de résidus médicamenteux se fait le plus souvent par chromatographie. En cas de résultat positif, une enquête est menée par les commissaires de course ou l'instance disciplinaire concernée de la fédération, pour les sports équestres, permet de trouver les responsables. Des sanctions sont alors prises. Il est donc nécessaire pour le vétérinaire comme pour l'entraîneur de connaître la durée de la rémanence urinaire pour anticiper la durée de détection de résidus pharmaceutique dans les urines. Il est clair qu'une variabilité de la durée de rémanence urinaire existe en fonction de la posologie et de la durée du traitement (BRUYAS *et al*, 2001). Une variabilité individuelle est également clairement établie. Des interactions médicamenteuses peuvent également modifier les résultats obtenus. Cependant, les études pharmacocinétiques permettent de donner des éléments relatifs à la rémanence urinaire. Le laboratoire de la

Fédération Nationale des Courses françaises de Châtenay-Malabry indique que le temps d'élimination du védaprofène et de ses métabolites est de 14 jours. Ce temps a été établi à partir de dosages réalisés en 1998 sur 7 chevaux traités par voie I.V. avec Quadrisol 50 mg/ml (2mg/kg). Il est donc déconseillé de faire participer à des compétitions des chevaux ayant été traités au Quadrisol ND dans les 14 jours précédent la compétition. Cette période reste indicative et compte tenu des variations précisées précédemment, il reste conseillé de réaliser un test de dépistage à l'issu des quatorze jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Il est intéressant de noter que la forme galénique en gel oral est préférable à celle en poudre pour éviter des résultats positifs sur des chevaux non intentionnellement traités. En effet, des enquêtes ont montré qu'un cheval X avait présenté un résultat positif au contrôle anti-dopage après avoir séjourné dans un box partagé avec un cheval Y traité avec de la poudre anti-inflammatoire. La poudre avait été placée dans la mangeoire avec la ration alimentaire du cheval Y. Ce dernier a laissé une petite partie de la poudre dans le fond de la mangeoire. Cette dernière n'a pas été nettoyée entre le passage des deux chevaux et lorsque le cheval X a mangé dans la mangeoire, il a absorbé les restes de poudre du cheval Y ! Ce genre d'anecdote désagréable peut être évitée avec la forme orale en gel directement applicable dans la bouche. De plus, ceci permet une meilleure observance du traitement.

Les notions de dopage doivent être prises en considérations lors du choix de la stratégie thérapeutique. Les formes galéniques du Quadrisol facilitent ceci.

#### b) Conséquence en filière viande

En dehors de leur utilisation sportive, les chevaux peuvent être élevés à des fins bouchères. Comme pour toute espèce de rente, une réglementation existe quant au traitement des animaux destinés à la consommation humaine.

Depuis 2003, conformément au règlement européen, les propriétaires de chevaux et leurs vétérinaires doivent noter sur une fiche intitulée « traitement médicamenteux » les traitements réalisés sur les animaux pouvant être destinés à la consommation humaine. Cette fiche est fournie par les Haras Nationaux avec le document d'accompagnement de chaque cheval. Elle est donc nominative. Le propriétaire du cheval déclare si l'animal décrit dans le document d'identification peut être destiné à l'abattage.

Si l'animal n'est pas destiné à la consommation humaine, il peut être traité avec toutes substances.

Si l'animal peut être destiné à l'abattage pour la consommation humaine, il peut être traité avec les substances énumérées aux annexes I, II, III du règlement CEE n°2377/90 et d'autres substances, à l'exclusion de celles qui sont énumérées à l'annexe IV du règlement CEE n°2377/90. L'animal peut être abattu pour la consommation humaine uniquement après expiration du délai d'attente générale « viandes et abats » fixé pour chacun des médicaments qui lui ont été administrés.

Le védaprofène fait partie des substances ayant un temps d'attente viande cheval déterminé. Il peut donc être administré aux chevaux destinés à l'abattage pour la consommation humaine si le temps entre le dernier traitement et l'abattage est supérieur au temps d'attente.

Le temps d'attente ( T.A.) viande et abats du Quadrisol 50 mg/ml est de 4 jours.

Le temps d'attente ( T.A.) viande et abats du Quadrisol 100 mg/ml est de 12 jours.  
(COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT,1997 ; COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT, 1999).

➡ Le védaprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques nous permettent de comprendre l'intérêt de cette molécule en médecine vétérinaire. A l'heure actuelle, les indications thérapeutiques précisées dans les dossiers d'AMM sont les suivantes :

\_forme injectable : réduction de la douleur liée aux coliques

\_gel oral : réduction de l'inflammation et atténuation de la douleur liée à des désordres musculo-squelettiques.

/Le laboratoire « INTERVET » a voulu évaluer chez le cheval l'efficacité de Quadrisol administré pendant une courte durée chez des chevaux ayant des troubles locomoteurs, ostéoarticulaires ou tendineux. Pour répondre à cet objectif, un protocole expérimental d'étude clinique fût établi en 2001 par le Professeur Jean Marie Denoix.



# ETUDE DE L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT COURT AU QUADRISOL LORS DE TROUBLES LOCOMOTEURS CHEZ LE CHEVAL

En 2001, le Professeur Denoix a conçu un protocole expérimental ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du Quadrisol en traitement court sur la phase aiguë de l'inflammation de chevaux souffrant de troubles locomoteurs. Les expériences de terrain ont été réalisées par le Dr Goupil et le Dr Heiles et suivies par le Professeur Denoix.

J'ai ensuite rassemblé les résultats et les ai traités.

Dans un premier temps, ce protocole sera présenté ; les résultats et leurs interprétations seront ensuite exposés.

## A. MATERIEL ET METHODE

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du védaprofène dans le traitement de chevaux ayant des troubles locomoteurs, il est nécessaire de faire une sélection des patients sur des critères précis.

### 1. Protocole expérimental

#### \* Sélection des patients

Des critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont définis dans le cadre du protocole expérimental.

#### Critères d'inclusion

Tous les chevaux présentant des lésions inflammatoires de l'appareil locomoteur, aiguës ou chroniques, entraînant des manifestations douloureuses ou /et des perturbations locomotrices peuvent être inclus dans l'étude.

Les critères d'évaluation clinique comprennent :

- 1) des signes fonctionnels : boiterie au pas et/ou au trot,
- 2) des signes locaux : chaleur régionale, distension articulaire ou œdème, douleur à la manipulation (flexion-extension) ou à la palpation-pression.

Les critères d'inclusion peuvent être étayés par une documentation sémiologique comprenant :

- 1) une anesthésie locale positive
- 2) des signes radiographiques et/ou échographiques.

Pour favoriser l'évaluation des signes fonctionnels, il est souhaitable de ne retenir des sujets porteurs que d'une seule affection articulaire.

Afin d'évaluer la durée des effets du traitement il est impératif de pouvoir examiner les chevaux traités jusqu'à dix jours après la fin du traitement.

### **Critères d'exclusion**

Sont exclus de l'étude les chevaux présentant des lésions de type fracture ou arthrite septique et les chevaux ayant reçus des traitements intra-articulaires aux corticostéroïdes dans les 30 jours précédent la mise en œuvre du traitement à l'aide de QUADRISOL®

Onze chevaux sont entrés dans le protocole expérimental entre l'année 2001 et l'année 2002. Ces chevaux répondent tous aux critères d'inclusion et d'exclusion. Les diagnostics établis sur les chevaux boiteux inclus dans le protocole sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Diagnostics établis sur les chevaux du protocole (Données extraites des fiches cliniques des Dr Goupil et Dr Heiles, 2001-2002)**

Numéro du cheval	Diagnostic
Cheval 1	tendinite du tendon fléchisseur superficiel du doigt AG
Cheval 2	ténosynovite synoviale gauche sésamoïdienne AG
Cheval 3	tendinite du tendon fléchisseur superficiel du doigt AG
Cheval 4	tendinite du corps du muscle interosseux III AG
Cheval 5	desmite de l'insertion proximale du muscle interosseux III AD
Cheval 6	entorse du boulet antérieur gauche
Cheval 7	tendinite du tendon fléchisseur superficiel du doigt AG
Cheval 8	tendinite de bride carpienne AD
Cheval 9	tendinite de bride carpienne AG
Cheval 10	tendinite distale du tendon fléchisseur superficiel du doigt AD
Cheval 11	synovite en région métacarpienne AD

### **\* Protocole thérapeutique**

Chaque cheval inclus dans le protocole reçoit :

- **un traitement d'attaque** correspondant à une administration unique intraveineuse de QUADRISOL® 50 mg/ml à la posologie de 2 mg de védaprofène/kg.
- **un traitement d'entretien**, commencé 12 heures après le traitement d'attaque. Ce traitement d'entretien correspond à l'administration toutes les douze heures par voie orale de QUADRISOL® 100 mg /ml gel oral à la posologie de 1 mg de védaprofène/kg. Ce traitement d'entretien est poursuivi pendant 72 heures (6 prises au total).

Les chevaux ne recevront pas d'autres traitements par voie locale ou générale.

Ils auront une activité physique compatible avec leurs troubles locomoteurs. Au cours du traitement, l'activité du cheval pourra être augmenter si une amélioration clinique se manifeste. Ceci devra être pris en compte dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

### \* Suivi clinique

Le protocole de suivi clinique de chaque cheval a été défini par le Professeur DENOIX.

Le suivi clinique comprend :

- **un examen clinique initial** réalisé juste avant l'administration de QUADRISOL® (j0).
- **des examens de contrôle** effectué le lendemain (j1) et à j3, j6 et j10 après le début du traitement.

□ **L'examen clinique initial** est effectué avant le traitement et est assorti du remplissage de la fiche n°1 du dossier d'expérimentation. Il est possible d'y associer un examen radiographique et/ou échographique.

L'examen clinique correspond à l'observation :

#### de signes locaux (examen statique) :

- gonflement local
- chaleur
- douleur à la palpation-pression
- douleur à la mobilisation : angle de mobilisation toléré

Lors de chaque examen clinique et pour chaque région traitée, la fiche correspondante du dossier doit être remplie.

#### de signes fonctionnels (examen dynamique) :

Tous les examens sont filmés en format vidéo 8. Chaque partie filmée correspond à l'examen sur sol dur horizontal. Les diverses séquences de chaque examen sont les suivantes :

- **au pas** : le cheval conduit en main, exécute un huit de chiffre. Chaque boucle du huit fait 2 m de diamètre. La séquence montre trois huit complets .
- **au trot : en ligne droite sur 20 à 30 m** : le cheval conduit en main, longe non tendue, est filmé sur deux allers (de derrières) et deux retours (de face).
- **au trot en longe sur un cercle de 7 mètres de diamètre** : le cheval est filmé sur deux tours à main gauche puis deux tours à main droite.
- **tests de flexion** : une minute d'immobilisation puis départ au trot en ligne droite sur 20 à 30 mètres : les seuls tests filmés sont ceux du bipède affecté. Le cheval est conduit en main, longe non tendue, et est filmé de derrière pour le bipède postérieur et de face pour le bipède antérieur.

La nature du trouble fonctionnel peut être évaluée sur une échelle de 5 degrés :

0 = locomotion normale, troubles locomoteurs difficiles à observer quelle que soit les circonstances .

1 = boiterie légère, difficile à observer au pas et au trot, n'apparaissant que dans certaines circonstances (pouvant nécessiter des sollicitations intenses).

2 = boiterie modérée, constante dans certaines circonstances (exemple : cercle dur).

3 = boiterie substantielle, constante au trot dans toutes les circonstances.

4 = boiterie marquée, d'appui au pas, oscillations marquées de la tête ou de la croupe au trot.

5 = boiterie sévère : défaut ou suppression d'appui, quelles que soient les conditions, y compris la station.



- **tests de mobilisation :**

Le caractère inflammatoire de la lésion doit être évalué cliniquement par la réalisation de tests de flexion dont la réponse est codifiée comme suit :

0 = locomotion non modifiée

1 = troubles fonctionnels légèrement accentués

2 = troubles fonctionnels accentués

3 = troubles fonctionnels nettement accentués

4 = départ en suppression d'appui.

- **imagerie des lésions traitées :**

Les affections qui sont retenues dans l'étude font l'objet d'un examen radiographique et /ou échographique. Les images échographiques les plus informatives seront effectuées à nouveau à la fin du suivi.

## **□ L'examen de contrôle**

Chaque examen de contrôle comprend un examen clinique et l'évaluation de l'efficacité du traitement.

\* ***L'examen clinique*** correspond à l'observation :

- **de signes locaux (examen statique) :**

-

- gonflement local

- chaleur

- douleur à la palpation-pression

- douleur à la mobilisation : angle de mobilisation toléré

Lors de chaque examen clinique et pour chaque région traitée, la fiche correspondante du dossier doit être remplie.

- **de signes fonctionnels (examen dynamique) :**

-

Tous les examens sont filmés en format vidéo 8. Chaque partie filmée correspond à l'examen sur sol dur horizontal. Les diverses séquences de chaque examen sont les suivantes :

- **au pas** : le cheval conduit en main, exécute un huit de chiffre. Chaque boucle du huit fait 2 m de diamètre. La séquence montre trois huit complets .
- **au trot : en ligne droite sur 20 à 30 m** : le cheval conduit en main, longe non tendue, est filmé sur deux allers (de derrières) et deux retours (de face).
- **au trot en longe sur un cercle de 7 mètres de diamètre** : le cheval est filmé sur deux tours à main gauche puis deux tours à main droite.
- **tests de flexion** : une minute d'immobilisation puis départ au trot en ligne droite sur 20 à 30 mètres : les seuls tests filmés sont ceux du bipède affecté. Le cheval est conduit en main, longe non tendue, et est filmé de derrière pour le bipède postérieur et de face pour le bipède antérieur.

La nature du trouble fonctionnel peut être évaluée sur une échelle de 5 degrés :

0 = locomotion normale, troubles locomoteurs difficiles à observer quelle que soit les circonstances .

- 1 = boiterie légère, difficile à observer au pas et au trot, n'apparaissant que dans certaines circonstances (pouvant nécessiter des sollicitations intenses).
- 2 = boiterie modérée, constante dans certaines circonstances (exemple : cercle dur).
- 3 = boiterie substantielle, constante au trot dans toutes les circonstances.
- 4 = boiterie marquée, d'appui au pas, oscillations marquées de la tête ou de la croupe au trot.
- 5 = boiterie sévère : défaut ou suppression d'appui, quelles que soient les conditions, y compris la station.

\* **L'évaluation de l'efficacité** : elle s'appuie sur une échelle de 5 degrés.

- Très bonne : le cheval ne boite plus ou atteint le même niveau d'activité physique qu'avant l'apparition des troubles.
- Bonne : le cheval a pu ou pourrait reprendre le même niveau d'activité physique : amélioration sensible des troubles locomoteurs d'un ou deux degrés (les signes locaux ont presque totalement disparu).
- Moyenne : le cheval a été amélioré d'un degré maximum mais une gène locomotrice persiste (amélioration mais persistance de signes locaux).
- Médiocre : le cheval a eu une amélioration faible des troubles fonctionnels (inférieure à un degré).
- Nulle : le cheval n'a pas été amélioré, ou bien, les troubles locomoteus et locaux se sont aggravés.

Les examens qu'il est demandé de réaliser à j0,j1, j3, j6 et j10 correspondent à l'examen locomoteur classiquement décrit par le Professeur Denoix (DENOIX, 1992).

Les Docteurs Goupil et Heiles ont rempli pour chacun des chevaux, à chaque examen (à j0, j1, j3 , j6 et j10),des fiches de suivi clinique individuel comme cela est précisé dans le protocole expérimental. Un exemplaire de ces fiches est fourni en annexe 2.

## 2. Méthode d'analyse des fiches de suivi clinique :

L'analyse des fiches de suivi clinique remplies chaque jour d'examen par les Dr Goupil et Heiles m'a fourni de nombreuses informations. Sur chaque fiche, nous trouvons l'évaluation pour un cheval des paramètres suivants :

- les signes locaux (chaleur, gonflement, douleur à la manipulation, douleur à la palpation-pression),
- les signes fonctionnels,
- les tests de mobilisation.

Afin de pouvoir suivre de façon simple l'évolution des signes, un score a été attribué à chaque intensité de signes. Ainsi, à chaque signe local de type chaleur, gonflement, douleur à la manipulation, douleur à la palpation-pression correspond un score compris entre 0 et 3. La correspondance entre intensité du signe et score attribué se fait conformément au tableau 4.

**Tableau 4 : intensité du signe local et score attribué :**

INTENSITE DU SIGNE LOCAL	SCORE
Absence de signe	0
Signe d'intensité légère	1
Signe d'intensité moyenne	2
Signe d'intensité forte	3

Concernant les signes fonctionnels et les tests de mobilisation, les scores sont attribués de façon conforme avec ce qui est indiqué dans les fiches de suivi clinique.

Le score « **signe physique** » a été créé. Il correspond à la somme du score « chaleur », du score « gonflement », du score « douleur à la manipulation » et du score « douleur à la pression ». Le calcul de ce score a été réalisé pour chaque cheval à chaque examen. Cela permet de réaliser un suivi global des signes physiques.

Les scores obtenus par chaque cheval chaque jour ont été additionnés et leur somme a été appelée « **score total** ». Par exemple, le cheval 1, lors de l'examen clinique initial à j0, obtient les scores suivants : chaleur=2 ; gonflement =2 ; douleur à la manipulation = 2 ; douleur à la pression =2 ; signes fonctionnels =3. Le « score total » qu'il obtient est donc  $2+2+2+2+3$ , c'est-à-dire 11. Le score total correspond donc à la somme du score « signes physiques » et du score « signes fonctionnels ». Nous pouvons remarquer en réalisant cet exemple que ce cheval ne s'est pas vu attribuer de score correspondant aux résultats des tests de mobilisation. En effet, le Dr Goupil n'a pas réalisé ces tests sur ce cheval considérant qu'il n'était pas adapté. Sachant cela, il faudra se garder de comparer les valeurs des « scores totaux » des différents chevaux de notre étude car ils ne correspondent pas à la somme d'autant de paramètres. Cependant, pour un même cheval, il est intéressant de suivre l'évolution de son « score total » au fil du temps ce qui nous donne une évaluation de l'évolution globale du cheval.

Le suivi du « score total » nous donne une vue d'ensemble de l'évolution de chaque animal. Comme ce score total est établi en additionnant les différents scores obtenus par un animal, il évolue en fonction des barèmes de notation attribués à chaque catégorie de score. Ainsi, les signes physiques sont notés chacun sur 3, soit un total de 12 points maximum pour l'ensemble des signes physiques suivis. Les signes fonctionnels sont notés sur 5. Ainsi, l'évolution des signes physiques a plus d'influence que celles des signes fonctionnels dans l'évolution du score total..

Un paramètre qui accorde autant d'importance aux signes fonctionnels qu'aux signes physiques a été créé. Pour cela, l'ensemble des signes physiques est noté sur 60 et l'ensemble des signes fonctionnels sur 60 .Puis la moyenne de ces deux notes est réalisée et appelée « **bilan signes physiques/signes fonctionnels** » . Prenons par exemple le cas du cheval 1 à J0. Ces scores sont :

- chaleur : 2 /3
- gonflement :2/3
- douleur à la manipulation : pas de données
- douleur à la pression :3/3
- signes fonctionnels :3 /5

Pour l'ensemble des signes physiques , nous avons une note de  $(2+2+3)/(3+3+3)= 7/9$  soit

46,6/60 .

Pour l'ensemble des signes fonctionnels, nous avons une note de 3/5 soit 36/60.

Notre « bilan signes physiques/signes fonctionnels » est donc de  $(46,6/60 + 36/60)/2 = 82,6/120 = 0,69$ .

De la même manière, j'ai pu calculer le « bilan signes physiques/signes fonctionnels » pour chaque cheval à chaque examen.

Enfin, pour chaque paramètre (chaleur, gonflement, douleur à la manipulation, douleur à la pression, signes physiques, signes fonctionnels, score total, bilan signes physiques : signes fonctionnels), nous pouvons étudier :

- **le pourcentage de chevaux ayant montré une évolution favorable du paramètre entre j0 et j10** (exemple : diminution du score chaleur, les chevaux ayant un score resté stable ne sont pas considérés comme améliorés) =  $([\text{nombre de chevaux ayant un score ayant évolué favorablement}] / [\text{nombre de chevaux pour lesquels le score a été calculé}]) * 100$
- **le pourcentage moyen d'amélioration des onze chevaux** (en cas d'aggravation, ce pourcentage sera négatif.) =  $([\text{valeur moyenne du paramètre à j10} - \text{valeur moyenne du paramètre à j0}]) * 100$

### 3. Méthode d'analyse des cassettes vidéos

Les cassettes vidéos et les images radiographiques et échographiques réalisées lors des suivis cliniques ont été visualisées en aveugle par le Pr Denoix. L'évolution des troubles fonctionnels des chevaux a été observée. Le grade de boiterie a été noté de 0 à 5 conformément à l'échelle indiquée dans le protocole expérimental, dans l'évaluation des signes fonctionnels lors des examens dynamiques réalisés sur le terrain.

Tous les examens dynamiques des chevaux du protocole ont été filmés. Cependant, lors de la lecture des cassettes vidéos, nous avons rencontré des incidents techniques. Il n'a donc pas été possible de visionner tous les chevaux filmés. Les résultats de la lecture en aveugle du professeur Denoix sur l'évolution de la boiterie ne sera présenté que pour une partie des chevaux du protocole.

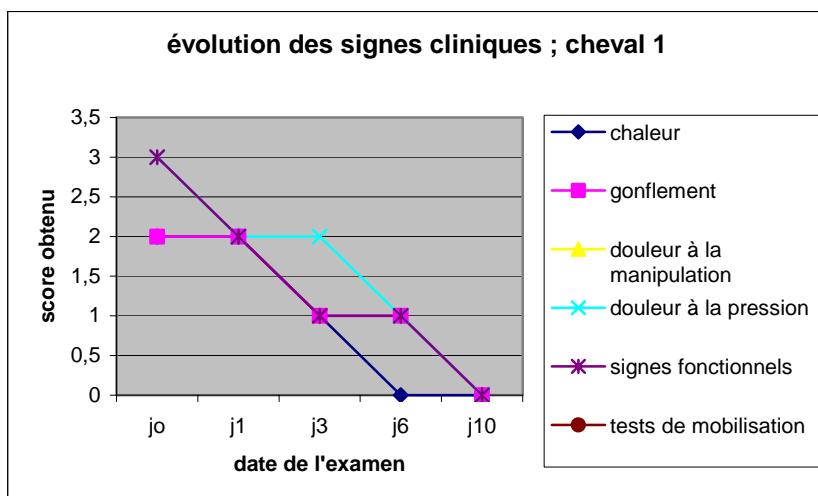
Les méthodes de l'étude ayant été présentées, nous pouvons nous intéresser aux résultats obtenus.

## B. RESULTATS

### 1. Résultats de chaque cheval

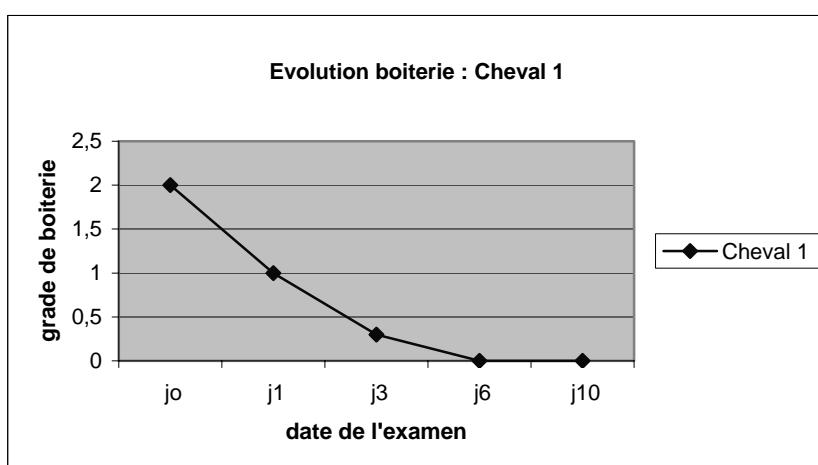
Les résultats obtenus pour chaque cheval à chaque examen, recueillis à partir des fiches de suivi cliniques, sont présentés sous forme de tableaux. Ces tableaux se trouvent en annexe de ce document. A partir de ces tableaux, des graphiques ont été réalisés et sont présentés ci-dessous (figures 8 à 25).

**Figure 8 : évolution des signes cliniques du cheval 1**



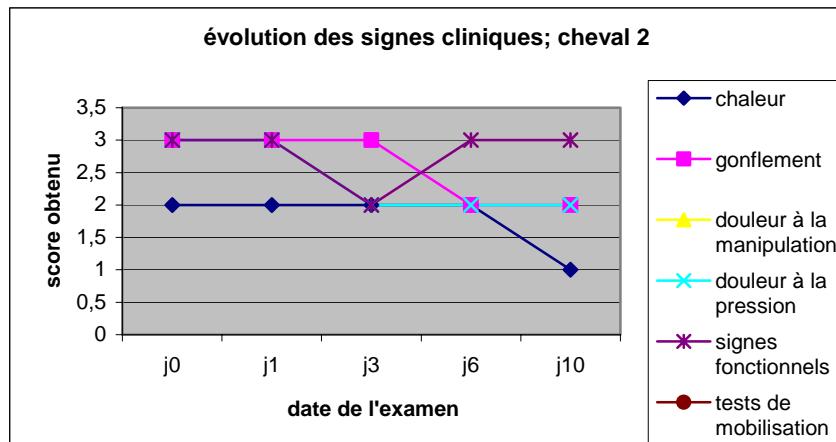
Nous constatons que globalement, les signes cliniques du cheval 1 décroissent entre j0 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **très bonne** par le vétérinaire traitant.

**Figure 9 : évolution du grade de boiterie du cheval 1**



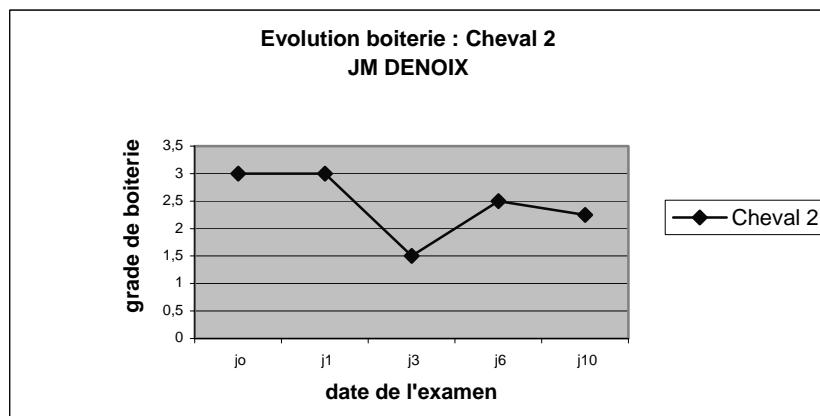
Nous constatons une diminution constante de l'intensité de la boiterie du cheval 1 entre j0 et j6 puis une absence de boiterie entre j6 et J10.

**Figure 10 : évolution des signes cliniques du cheval 2**



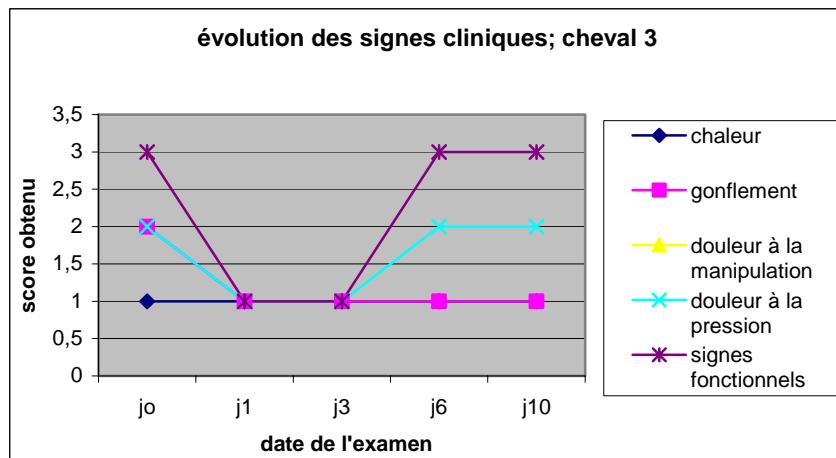
Nous constatons une évolution des signes fonctionnels différente selon le paramètre étudié entre j0 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **moyenne** par le vétérinaire traitant.

**Figure 11 : évolution du grade de boiterie du cheval 2**



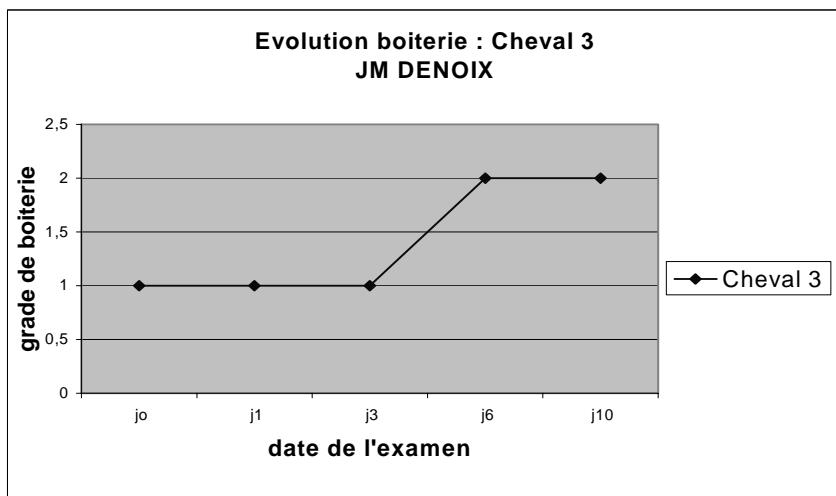
Nous constatons une stabilité de la boiterie du cheval 2 entre j0 et j1 puis une nette diminution du grade de boiterie entre j1 et j3. Le grade de boiterie augmente à nouveau entre j3 et j10 en restant toujours inférieur au grade de boiterie de départ.

**Figure 12 : évolution des signes cliniques du cheval 3**



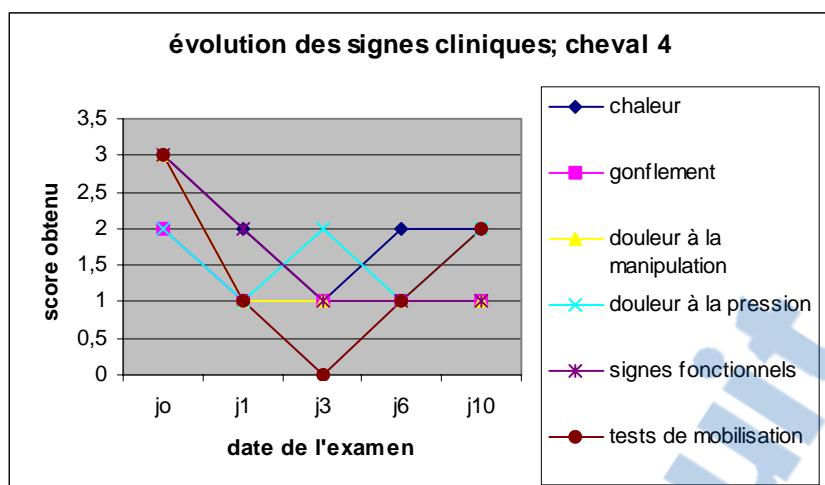
Nous constatons une tendance à la diminution des signes cliniques entre j0 et j3 puis une réapparition de ces signes entre j3 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **nulle** par le vétérinaire traitant.

**Figure 13 : évolution du grade de boiterie du cheval 3**



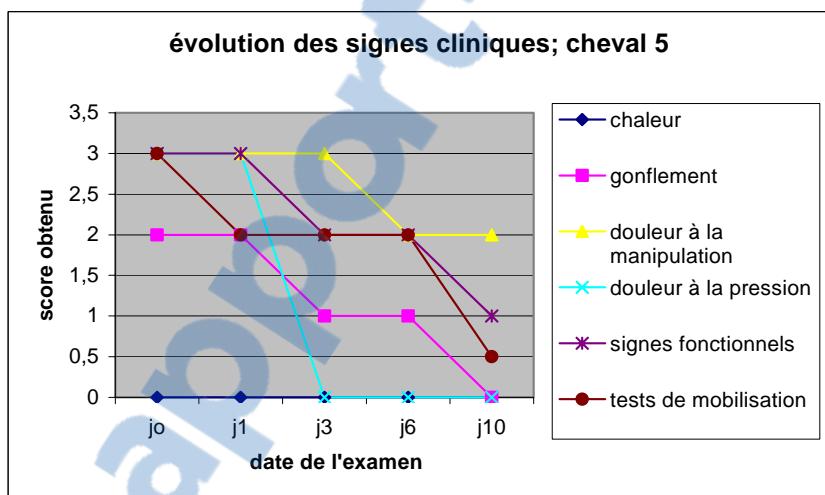
Le grade de boiterie du cheval 3 reste stable les jours d'administration du traitement puis il double les jours suivants.

**Figure 14 : évolution des signes cliniques du cheval 4**



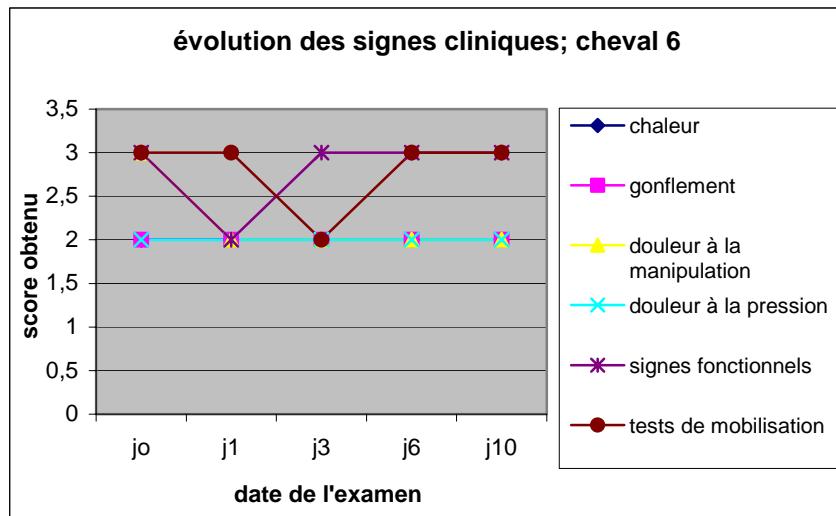
Nous constatons pour le cheval 4 une tendance à la diminution des signes cliniques entre j0 et j3 puis une réapparition de ces signes à un niveau inférieur au niveau de départ. L'efficacité finale du traitement a été jugée **moyenne** par le vétérinaire traitant.

**Figure 15 : évolution des signes cliniques du cheval 5**



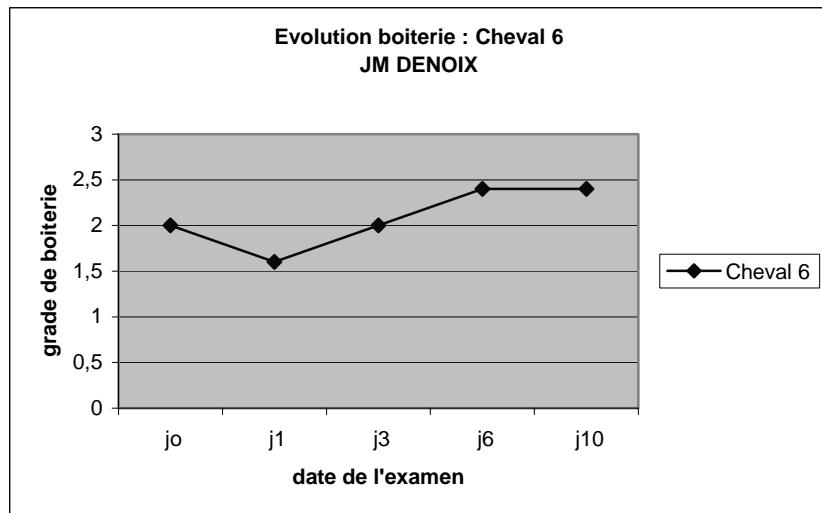
Nous constatons pour le cheval 5 une tendance à la diminution des signes cliniques les premiers jours de traitement puis une stabilisation globale de ces signes et enfin une diminution des signes jusqu'à j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **bonne** par le vétérinaire traitant.

**Figure 16 : évolution des signes cliniques du cheval 6**



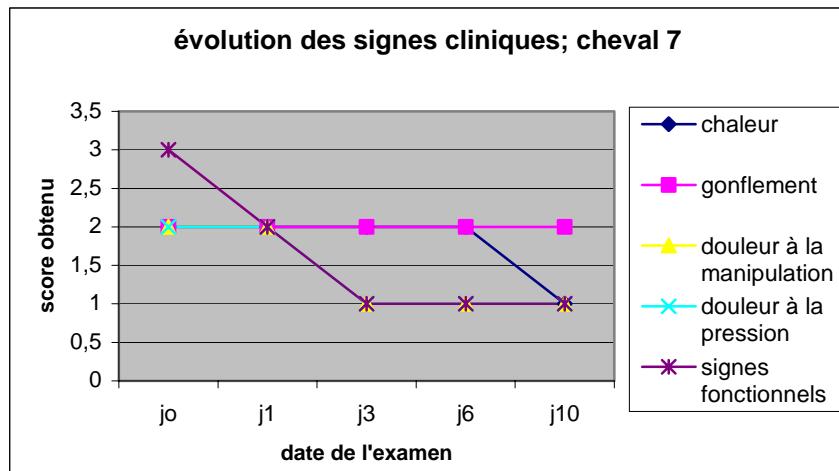
Nous constatons des évolutions très variables des différents signes cliniques suivis entre j0 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **nulle** par le vétérinaire traitant

**Figure 17 : évolution du grade de boiterie du cheval 6**



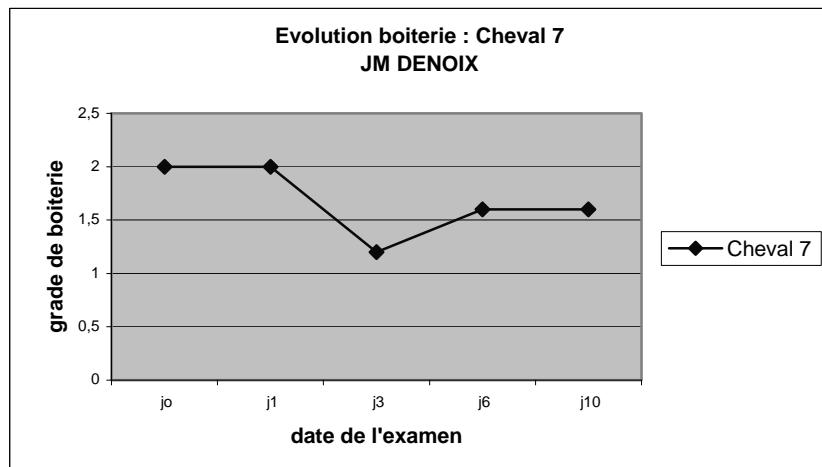
Le grade de boiterie du cheval 6 diminue entre j0 et j1 puis retrouve son statut initial à j3. Il augmente ensuite de j3 à j6 pour atteindre une valeur légèrement supérieure au grade de boiterie initiale.

**Figure 18 : évolution des signes cliniques du cheval 7**

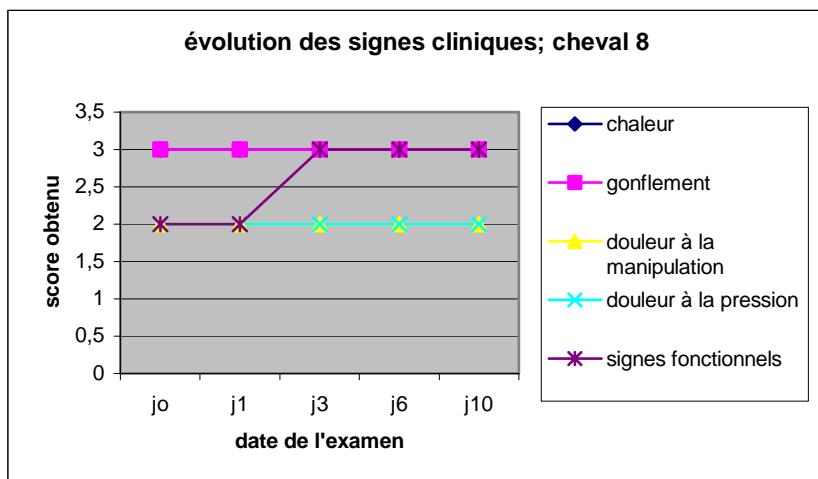


Nous constatons pour le cheval 7 une diminution des signes fonctionnels entre j0 et j3 puis une stabilisation de ces signes. Les signes physiques évoluent de façon variable mais toujours dans le sens d'une diminution ou d'une stabilité de leur valeur au cours du temps. L'efficacité finale du traitement a été jugée **bonne** par le vétérinaire.

**Figure 19 : évolution du grade de boiterie du cheval 7**

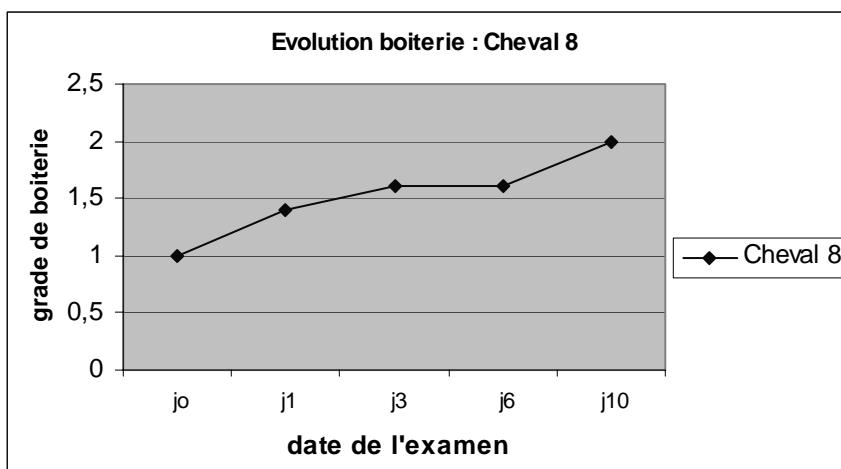


**Figure 20 : évolution des signes cliniques du cheval 8**



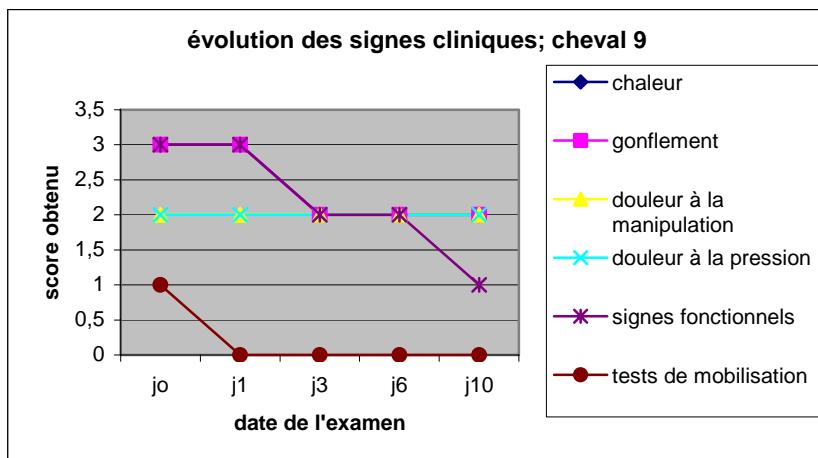
Nous constatons pour le cheval 8 une stabilité des signes fonctionnels entre j0 et j1 puis une augmentation de ces signes entre j1 et j 3 et une stabilisation à un grade de boiterie équivalent à 150 p.cent du grade de boiterie initiale. Les autres signes cliniques mesurés sont restés stables entre j0 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **nulle** par le vétérinaire traitant.

**Figure 21 : évolution du grade de boiterie du cheval 8**



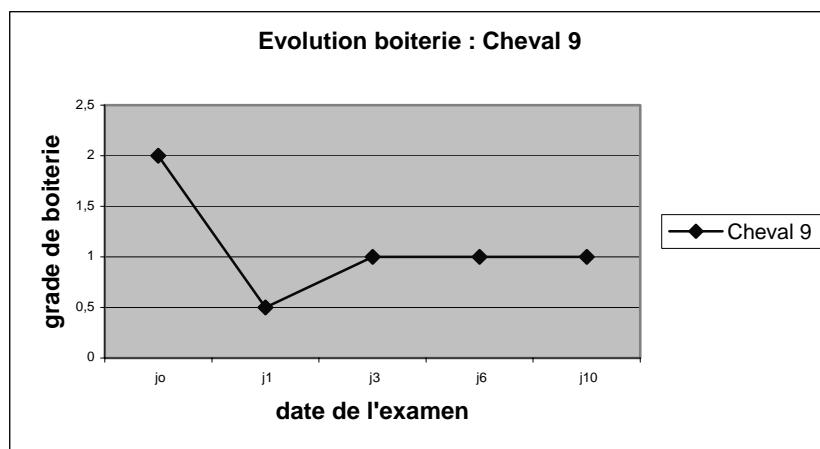
L'intensité de la boiterie du cheval 8 augmente progressivement de j0 à j10

**Figure 22 : évolution des signes cliniques du cheval 9**



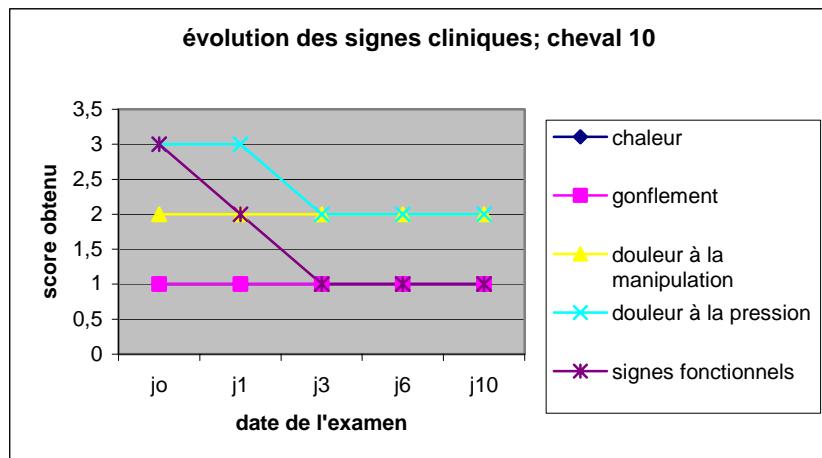
Nous constatons pour le cheval 9 une tendance globale à la diminution des signes fonctionnels entre j0 et j10. Les autres signes cliniques restent stables ou vont dans le sens d'une diminution entre j0 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée bonne par le vétérinaire traitant.

**Figure 23 : évolution du grade de boiterie du cheval 9**



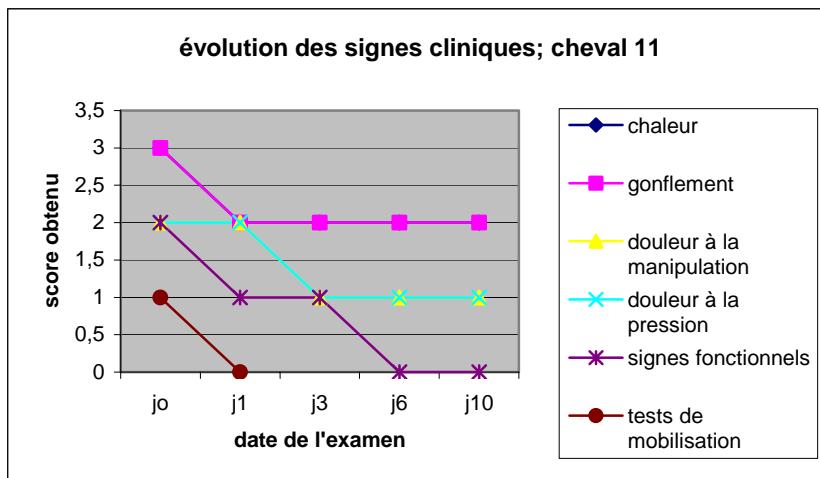
Le grade de boiterie du cheval 9 diminue très fortement entre j0 et j1 puis se stabilise à une valeur égale à 50 p.cent du grade de boiterie initiale.

**Figure 24 : évolution des signes cliniques du cheval 10**



Nous constatons pour le cheval 10 une forte diminution des signes fonctionnels entre j0 j3 puis une stabilisation de ces signes à l'arrêt du traitement (de j3 à j10). Les autres signes cliniques restent stables ou vont dans le sens d'une diminution entre j0 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **bonne** par le vétérinaire traitant.

**Figure 25 : évolution des signes cliniques du cheval 11**



Nous constatons pour le cheval 11 une forte diminution des signes fonctionnels entre j0 et j6 pour aboutir à une absence de boiterie persistante entre j6 et j10. Les autres signes cliniques s'atténuent globalement entre j0 et j10. L'efficacité finale du traitement a été jugée **très bonne** par le vétérinaire traitant.

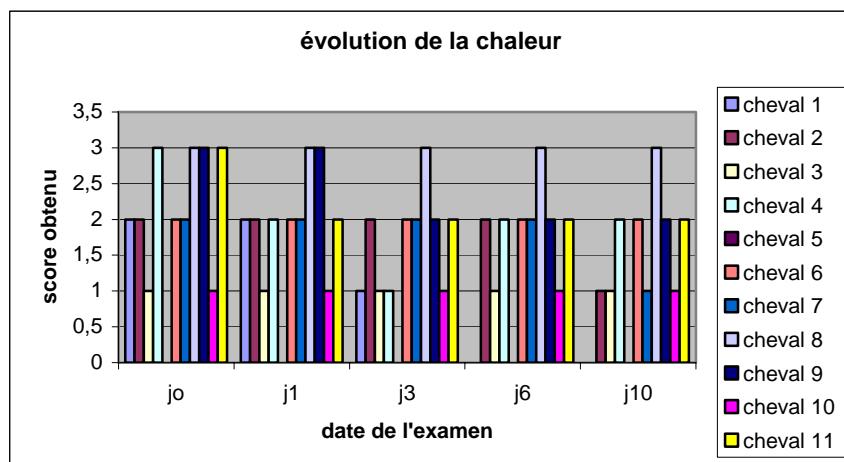
→ Nous avons ainsi présenté les différents résultats de chaque cheval au cours du protocole. Nous pouvons alors essayer d'évaluer de façon synthétique l'évolution des différents paramètres suivis sur l'ensemble du groupe de chevaux à chaque examen. Ainsi, nous pouvons suivre l'évolution du paramètre « chaleur » pour chaque cheval et regrouper les résultats obtenus sur un même graphique. Ensuite, nous pouvons calculer la moyenne des scores du groupe ainsi que la médiane des scores du groupe. Compte tenu de la faiblesse de l'effectif, le calcul de la médiane se révèle intéressant. En effet, contrairement à la moyenne, il ne varie pas de façon marquée en présence d'une valeur extrême, peu représentative de l'ensemble du lot. Ensuite, nous pouvons étudier l'évolution des moyennes. Nous obtenons alors, les tableaux 5 à 13 et les graphiques 26 à 43.

## 2. Résultats synthétiques

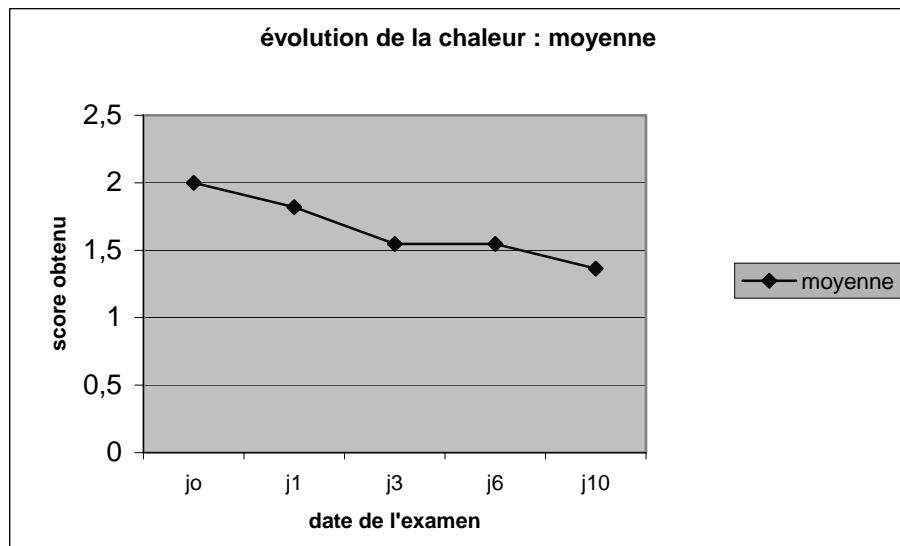
**Tableau 5 : évolution du signe clinique « chaleur » des onze chevaux entre j0 et j10**

chaleur					
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>cheval 1</b>	2	2	1	0	0
<b>cheval 2</b>	2	2	2	2	1
<b>cheval 3</b>	1	1	1	1	1
<b>cheval 4</b>	3	2	1	2	2
<b>cheval 5</b>	0	0	0	0	0
<b>cheval 6</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 7</b>	2	2	2	2	1
<b>cheval 8</b>	3	3	3	3	3
<b>cheval 9</b>	3	3	2	2	2
<b>cheval 10</b>	1	1	1	1	1
<b>cheval 11</b>	3	2	2	2	2
<b>moyenne</b>	2	1,8	1,5	1,5	1,4

**Figure 26 : évolution du signe clinique « chaleur » des onze chevaux entre j0 et j10.**



**Figure 27 : moyenne de l'évolution du signe clinique « chaleur » des onze chevaux entre j0 et j10**



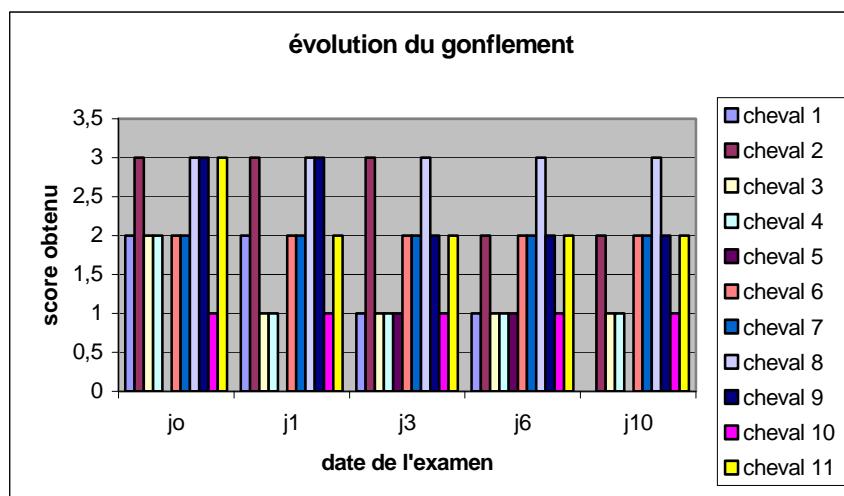
L'analyse du tableau 5 montre que la chaleur constatée en regard de la lésion a diminué entre j0 et j10 pour 6 chevaux sur onze. En moyenne, la chaleur constatée au niveau des lésions des chevaux du protocole, diminue entre j0 et j3, j3 correspondant au dernier jour d'administration de Quadrisol. La moyenne se stabilise entre j3 et j6 puis diminue à nouveau progressivement entre j6 et j10. La tendance globale semble correspondre à une amélioration partielle de la chaleur les jours d'administration du traitement puis des divergences de résultats par la suite.

De même, nous pouvons évaluer l'évolution des autres paramètres étudiés.  
Ainsi, les tableaux et graphiques suivants montrent l'évolution du paramètre « gonflement ».

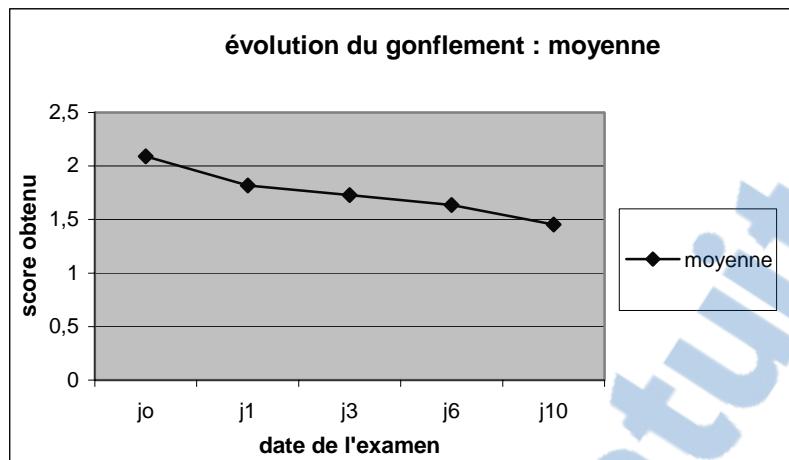
**Tableau 6 : évolution du signe clinique « gonflement » des onze chevaux entre j0 et j10**

gonflement					
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>cheval 1</b>	2	2	1	1	0
<b>cheval 2</b>	3	3	3	2	2
<b>cheval 3</b>	2	1	1	1	1
<b>cheval 4</b>	2	1	1	1	1
<b>cheval 5</b>	0	0	1	1	0
<b>cheval 6</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 7</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 8</b>	3	3	3	3	3
<b>cheval 9</b>	3	3	2	2	2
<b>cheval 10</b>	1	1	1	1	1
<b>cheval 11</b>	3	2	2	2	2
<b>moyenne</b>	2,1	1,8	1,7	1,6	1,5

**Figure 28 : évolution du signe clinique « gonflement » des onze chevaux entre j0 et j10,**



**Figure 29 : moyenne de l'évolution du signe clinique « gonflement » des onze chevaux entre j0 et j10**



*L'analyse du tableau 6 nous montre que le gonflement en regard des lésions a diminué pour six chevaux sur onze entre j0 et j10. En moyenne, le gonflement constaté au niveau des lésions des chevaux du protocole diminue progressivement entre j3 et j10. La tendance globale semble donc correspondre à une discrète amélioration du « gonflement » entre j0 et j10.*

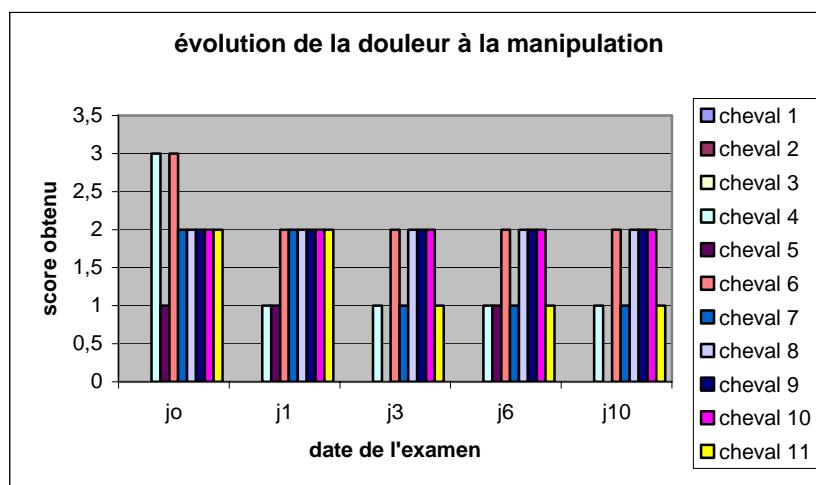
L'évolution du paramètre « douleur à la manipulation » a ensuite été évaluée chez les chevaux 4 à 11 Ce paramètre n'a pas été étudié pour les chevaux 1 à 3 car il a été jugé inintéressant par le Dr Goupil lors des réalisations pratiques des expérimentations. Nous pouvons alors en tirer le tableau 7 et les figures 30 et 31.

**Tableau 7 : évolution du signe clinique «douleur à la manipulation» des chevaux 4 à 11 entre j0 et j10**

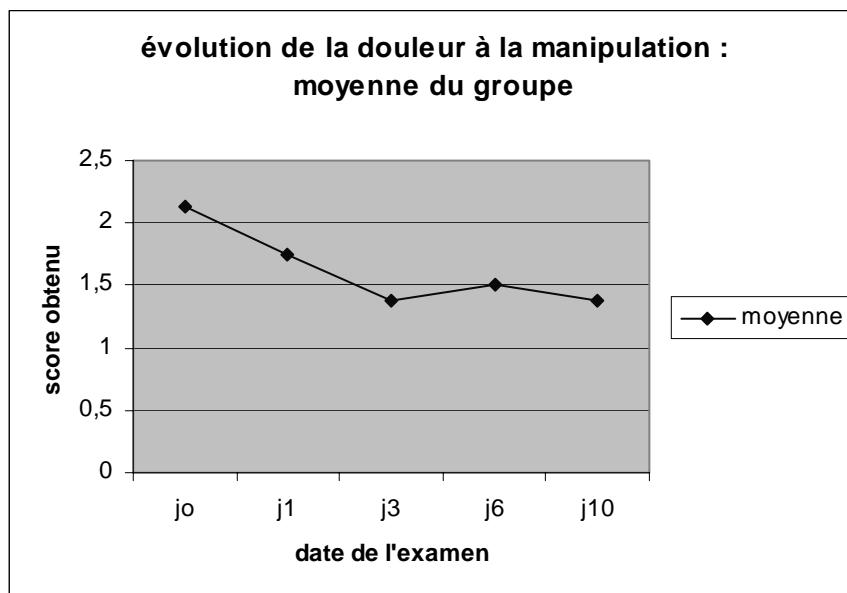
**douleur à la manipulation**

	j0	j1	j3	j6	j10
<b>cheval 1</b>					
<b>cheval 2</b>					
<b>cheval 3</b>					
<b>cheval 4</b>	3	1	1	1	1
<b>cheval 5</b>	1	1	0	1	0
<b>cheval 6</b>	3	2	2	2	2
<b>cheval 7</b>	2	2	1	1	1
<b>cheval 8</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 9</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 10</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 11</b>	2	2	1	1	1
<b>moyenne</b>	2,2	1,7	1,4	1,5	1,4

**Figure 30: évolution du signe clinique «douleur à la manipulation» des chevaux 4 à 11 entre j0 et j10**



**Figure 31 : évolution de la moyenne du signe clinique «douleur à la manipulation» des chevaux 4 à 11 entre j0 et j10**



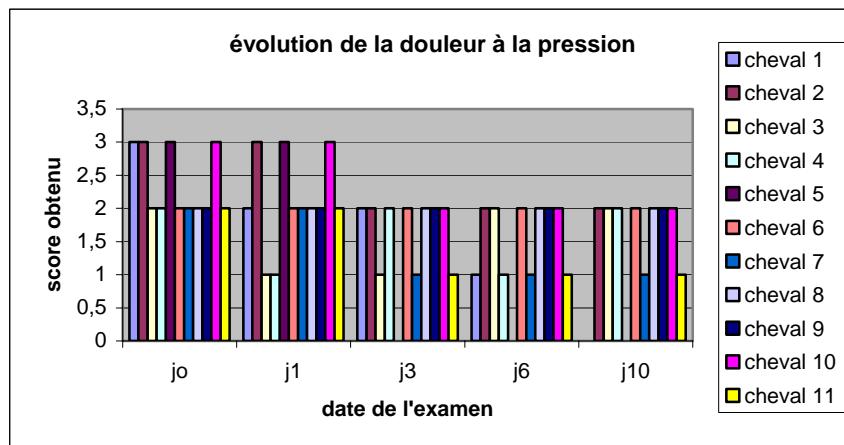
Le tableau 7 nous montre que la douleur à la manipulation a été améliorée pour cinq chevaux sur huit. En moyenne, la douleur à la manipulation constatée au niveau des lésions des chevaux du protocole, diminue nettement entre j0 et j3 puis plus progressivement entre j3 et j10, j3 correspondant au dernier jour d'administration de Quadrisol®. La tendance globale semble donc correspondre à une amélioration de la douleur à la manipulation les jours d'administration du Quadrisol®.

L'évolution du paramètre « douleur à la pression » a ensuite été évaluée, ce qui nous permet d'établir les tableaux 8 et 9 et graphiques 32 et 33.

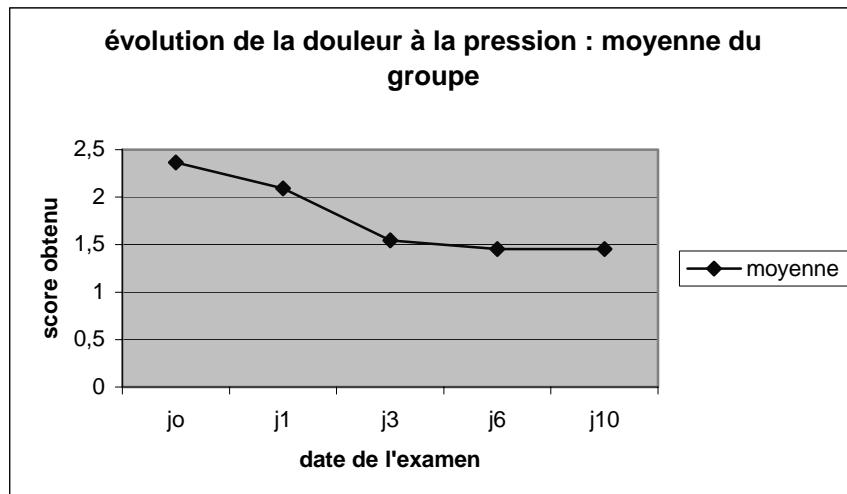
**Tableau 8 : évolution du signe clinique « douleur à la pression » des onze chevaux entre j0 et j10**

	douleur à la pression				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>cheval 1</b>	3	2	2	1	0
<b>cheval 2</b>	3	3	2	2	2
<b>cheval 3</b>	2	1	1	2	2
<b>cheval 4</b>	2	1	2	1	2
<b>cheval 5</b>	3	3	0	0	0
<b>cheval 6</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 7</b>	2	2	1	1	1
<b>cheval 8</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 9</b>	2	2	2	2	2
<b>cheval 10</b>	3	3	2	2	2
<b>cheval 11</b>	2	2	1	1	1
<b>Moyenne</b>	2,4	2,1	1,5	1,5	1,5

**Figure 32 : évolution du signe clinique « douleur à la pression » des onze chevaux entre j0 et j10**



**Figure 33 : évolution de la moyenne et du signe clinique « douleur à la pression » des onze chevaux entre j0 et j10**



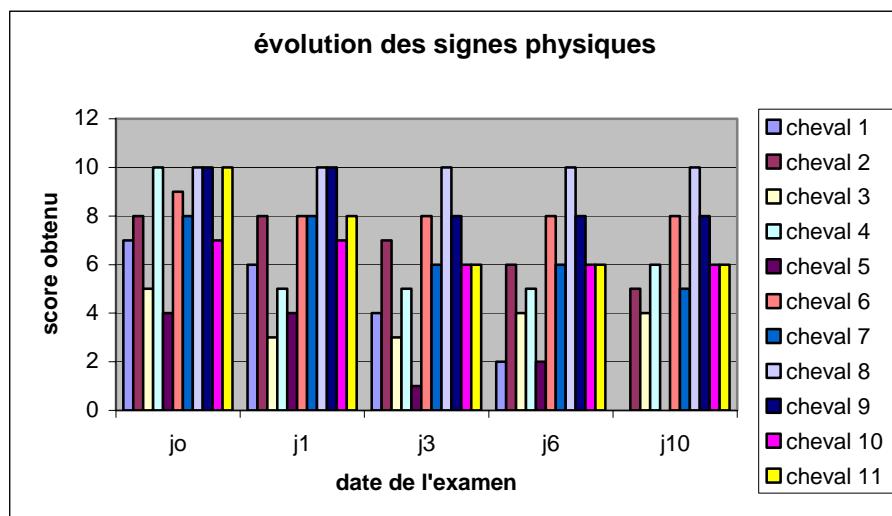
*Le tableau 8 montre que la douleur à la pression a été améliorée pour six chevaux sur onze entre j0 et j10. En moyenne, la douleur à la pression constatée au niveau des lésions des onze chevaux du protocole, diminue nettement entre j0 et j3 et se stabilise entre j3 et j10, j3 correspondant au dernier jour d'administration de Quadrisol®. Ces résultats traduisent une tendance à l'amélioration de la douleur à la pression lors de l'administration du Quadrisol ®.*

L'évolution du score signes physiques a également été étudiée ce qui nous a permis d'obtenir le tableau 9 et les figures 34 et 35.

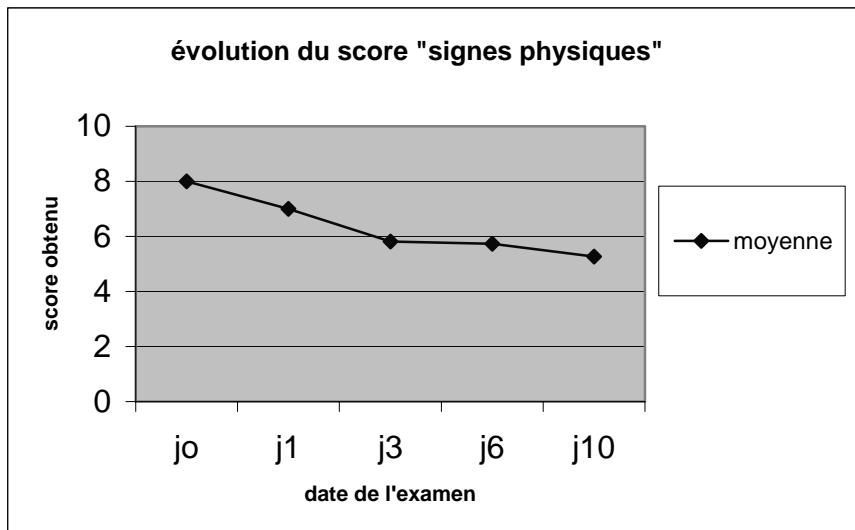
**Tableau 9 : évolution du score « signes physiques », somme des scores « chaleur », « gonflement », « douleur à la manipulation », « douleur à la pression » des onze chevaux entre j0 et j10**

	signes physiques				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>cheval 1</b>	7	6	4	2	0
<b>cheval 2</b>	8	8	7	6	5
<b>cheval 3</b>	5	3	3	4	4
<b>cheval 4</b>	10	5	5	5	6
<b>cheval 5</b>	4	4	1	2	0
<b>cheval 6</b>	9	8	8	8	8
<b>cheval 7</b>	8	8	6	6	5
<b>cheval 8</b>	10	10	10	10	10
<b>cheval 9</b>	10	10	8	8	8
<b>cheval 10</b>	7	7	6	6	6
<b>cheval 11</b>	10	8	6	6	6
<b>moyenne</b>	8	7	5,8	5,7	5,3

**Figure 34 : évolution du score « signes physiques », somme des scores « chaleur », « gonflement », « douleur à la manipulation », « douleur à la pression ». des onze chevaux entre j0 et j10**



**Figure 35 : évolution de la moyenne du score « signes physiques », somme des scores « chaleur », « gonflement », « douleur à la manipulation », « douleur à la pression » des onze chevaux entre j0 et j10**



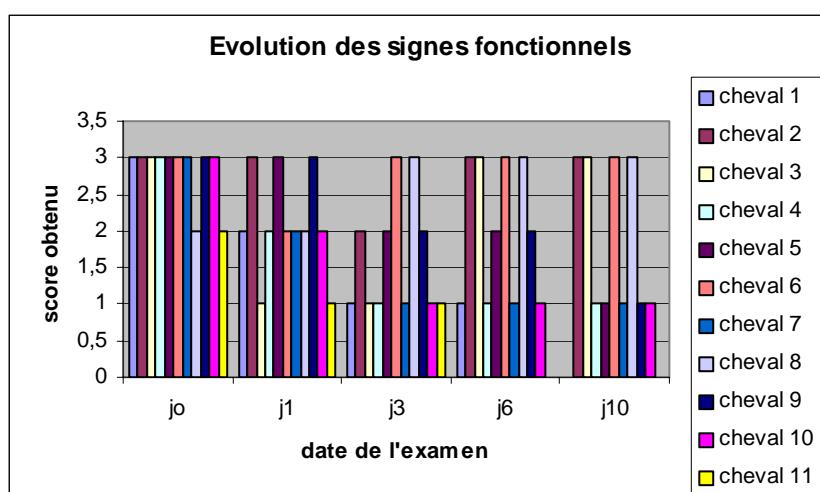
Nous constatons que pour dix chevaux sur onze les signes physiques diminuent entre j3 et j10. La moyenne des signes physiques des onze chevaux du protocole diminue progressivement les trois jours d'administration du traitement puis elle se stabilise entre j3 et j10. Ceci traduit une tendance à l'amélioration des signes physiques des chevaux ayant des troubles locomoteurs pendant la période de traitement au Quadrisol ND.

Le suivi de l'évolution des signes fonctionnels a également été réalisé. Le tableau 10 et graphiques 36 et 37 ont été obtenus :

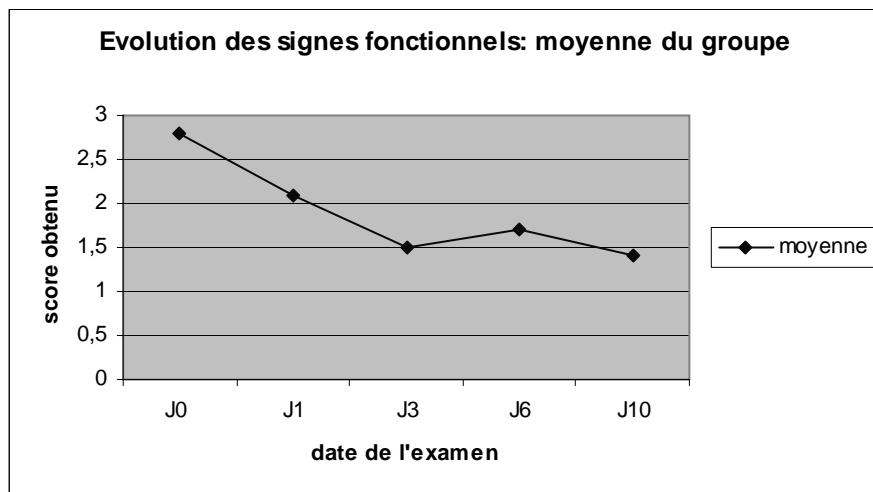
**Tableau 10 : évolution du score « signes fonctionnels » des onze chevaux entre j0 et j10**

	signes fonctionnels				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>cheval 1</b>	3	2	1	1	0
<b>cheval 2</b>	3	3	2	3	3
<b>cheval 3</b>	3	1	1	3	3
<b>cheval 4</b>	3	2	1	1	1
<b>cheval 5</b>	3	3	2	2	1
<b>cheval 6</b>	3	2	3	3	3
<b>cheval 7</b>	3	2	1	1	1
<b>cheval 8</b>	2	2	3	3	3
<b>cheval 9</b>	3	3	2	2	1
<b>cheval 10</b>	3	2	1	1	1
<b>cheval 11</b>	2	1	1	0	0
<b>moyenne</b>	2,8	2,1	1,6	1,8	1,5

**Figure 36 : évolution du score « signes fonctionnels » des onze chevaux entre j0 et j10**



**Figure 37 : évolution de la moyenne du score « signes fonctionnels » des onze chevaux entre j0 et j10**



*Le tableau 10 nous montre que pour sept chevaux sur onze, les signes fonctionnels diminuent entre j3 et j10. En moyenne, les signes fonctionnels des chevaux du protocole diminuent fortement entre j0 et j3, puis nous constatons une légère augmentation de ces signes entre j3 et j6 et ensuite une nouvelle diminution. Nous constatons une nette amélioration des signes fonctionnels les jours d'administration du Quadrisol puis des résultats plus mitigés par la suite...*

Les résultats du suivi de l'évolution du grade de boiterie des chevaux observés sur vidéo par le Professeur Denoix peuvent être regroupé dans le tableau 11.

**Tableau 11 : évolution du score « grade de boiterie » des sept chevaux observés sur vidéo par le Professeur Denoix entre j0 et j10**

	j0	j1	j3	j6	j10
cheval 1	2	1	0,3	0	0
cheval 2	3	3	1,5	2,5	2,25
cheval 3	1	1	2	2	2
cheval 6	2	1,6	2	2,4	2,4
cheval 7	2	2	1,2	1,6	1,6
cheval 8	1	1,4	1,6	1,6	2
cheval 9	2	0,5	1	1	1
moyenne	1,9	1,5	1,4	1,6	1,6

**Figure 38 : évolution du score « grade de boiterie » des sept chevaux observés sur vidéo par le Professeur Denoix entre j0 et j10**

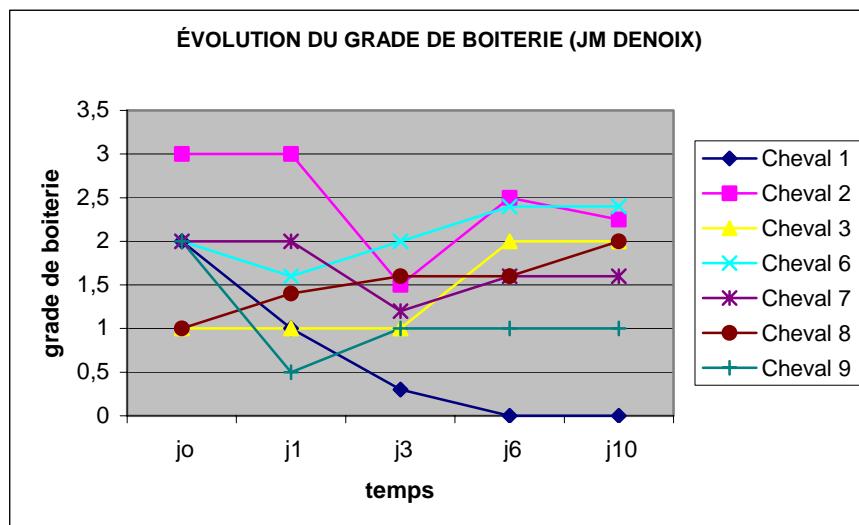
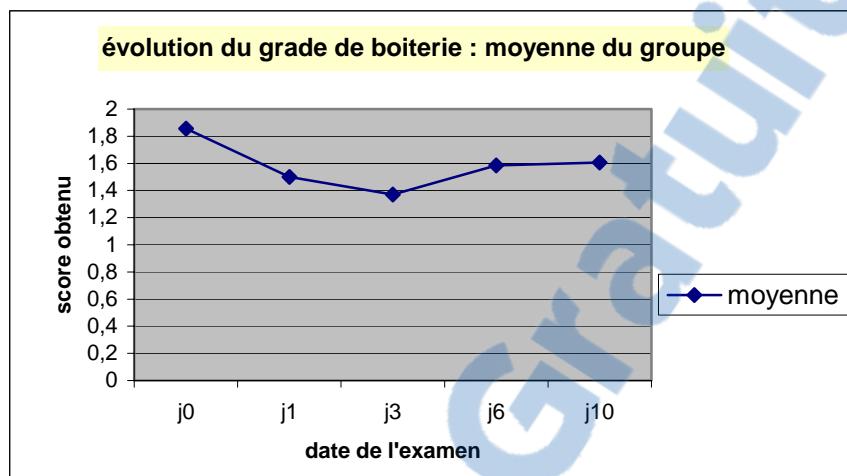


Figure 39 : évolution de la moyenne du grade de boiterie des sept chevaux observés sur vidéo par le Professeur Denoix entre j0 et j10



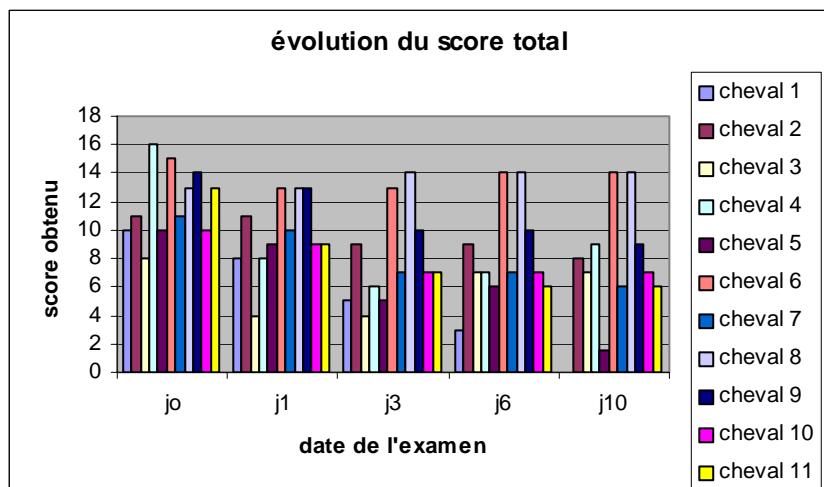
Le tableau 11 montre une amélioration du grade de boiterie de 4 chevaux sur sept entre j0 et j10. La moyenne du grade de boiterie des sept chevaux diminue entre j0 et j3 puis augmente ensuite en restant cependant toujours plus faible que le grade de boiterie moyen initial. Nous remarquons une tendance globale à la diminution de l'intensité de la boiterie les jours d'administration du traitement (entre j0 et j3) puis des résultats plus variables par la suite.

L'évolution du « score total », somme de tous les scores mesurés lors des examens réalisés par les Dr Goupil et Heiles, a également été suivie, ce qui nous a permis d'obtenir le tableau 12 et les figures 40 et 41.

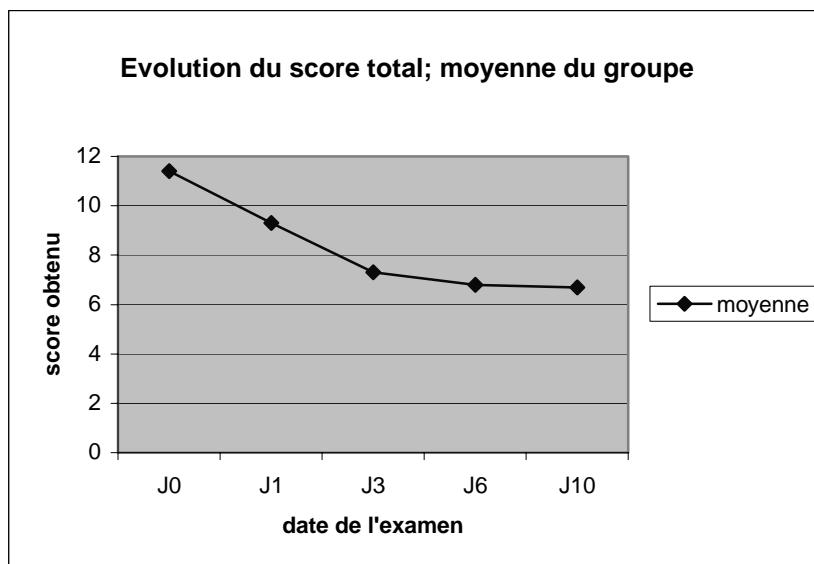
**Tableau 12 : évolution du « score total » des onze chevaux entre j0 et j10**

	score total				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>cheval 1</b>	10	8	5	3	0
<b>cheval 2</b>	11	11	9	9	8
<b>cheval 3</b>	8	4	4	7	7
<b>cheval 4</b>	16	8	6	7	9
<b>cheval 5</b>	10	9	5	6	1,5
<b>cheval 6</b>	15	13	13	14	14
<b>cheval 7</b>	11	10	7	7	6
<b>cheval 8</b>	13	13	14	14	14
<b>cheval 9</b>	14	13	10	10	9
<b>cheval 10</b>	10	9	7	7	7
<b>cheval 11</b>	13	9	7	6	6
<b>Moyenne</b>	11,9	9,7	7,9	8,1	7,4

**Figure 40 : évolution du « score total » des onze chevaux entre j0 et j10**



**Figure 41 : évolution de la moyenne du « score total » des différents chevaux entre j0 et j10**



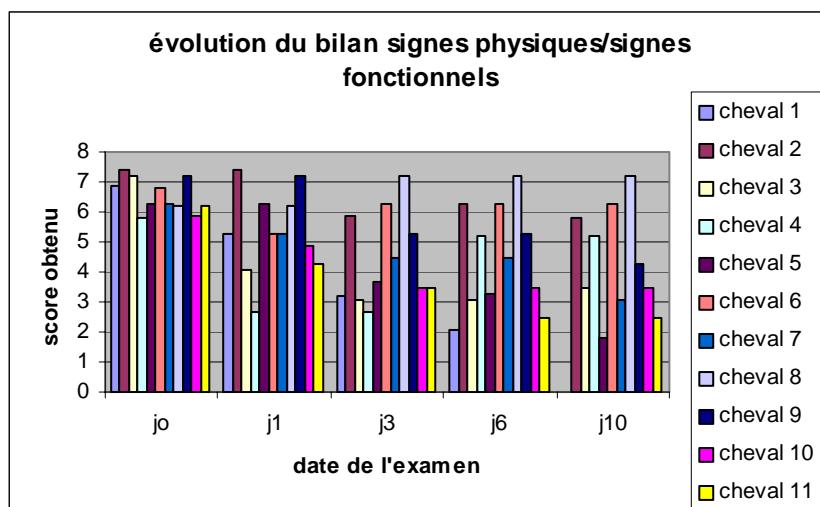
Le tableau 12 nous montre que le score total de dix chevaux sur onze évolue favorablement entre j0 et j10. En moyenne, le « score total » des chevaux du protocole, diminue nettement entre j0 et j3, période pendant laquelle les chevaux reçoivent le Quadrisol, puis plus progressivement les jours suivants. Ainsi, nous constatons une tendance à l'amélioration des signes cliniques les jours d'administration du Quadrisol puis des résultats plus mitigés par la suite...

Nous pouvons également suivre l'évolution du bilan signes physiques/signes fonctionnels. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 13 et les figures 42 et 43.

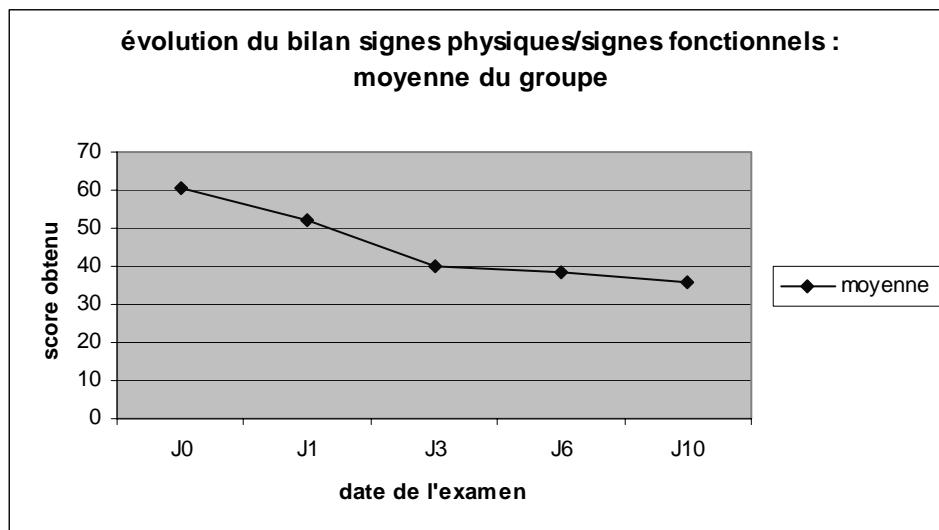
**Tableau 13 : évolution du « bilan signes physiques/signes fonctionnels» des onze chevaux entre j0 et j10, ( résultats calculés à partir des scores des fiches cliniques remplies par les Dr Goupil et Heiles lors des expérimentations de terrain en 2001-2002)**

	<b>bilan signes physiques/signes fonctionnels</b>				
	<b>j0</b>	<b>j1</b>	<b>j3</b>	<b>j6</b>	<b>j10</b>
<b>cheval 1</b>	6,9	5,3	3,2	2,1	0
<b>cheval 2</b>	7,4	7,4	5,9	6,3	5,8
<b>cheval 3</b>	7,2	4,1	3,1	3,1	3,5
<b>cheval 4</b>	5,8	2,7	2,7	5,2	5,2
<b>cheval 5</b>	6,3	6,3	3,7	3,3	1,8
<b>cheval 6</b>	6,8	5,3	6,3	6,3	6,3
<b>cheval 7</b>	6,3	5,3	4,5	4,5	3,1
<b>cheval 8</b>	6,2	6,2	7,2	7,2	7,2
<b>cheval 9</b>	7,2	7,2	5,3	5,3	4,3
<b>cheval 10</b>	5,9	4,9	3,5	3,5	3,5
<b>cheval 11</b>	6,2	4,3	3,5	2,5	2,5
<b>Moyenne</b>	6,6	5,4	4,4	4,5	3,9

**Figure 42 : évolution du « bilan signes physiques/signes fonctionnels» des onze chevaux entre j0 et j10, ( résultats calculés à partir des scores des fiches cliniques remplies par les Dr Goupil et Heiles lors des expérimentations de terrain en 2001-2002)**



**Figure 43: évolution de la moyenne des « bilans signes physiques/signes fonctionnels» des onze chevaux entre j0 et j10**



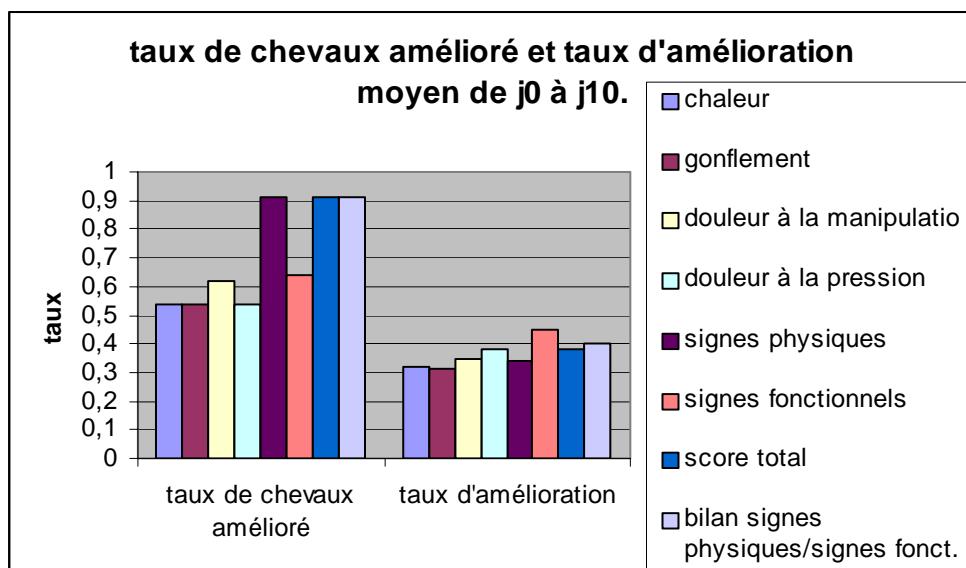
Ce graphique nous montre que le « bilan signes physiques/signes fonctionnels » évolue favorablement entre j0 et j10 pour dix chevaux sur onze. En moyenne, sur l'ensemble des chevaux du protocole, une diminution du « bilan signes physiques/signes fonctionnels » s'est réalisée depuis l'examen initial. Cette diminution est marquée entre j0 et j3, lorsque le traitement au Quadrisol® est administré, puis les résultats deviennent plus mitigés entre j3 et j10. Globalement, ceci traduit une tendance à l'amélioration des signes cliniques les jours d'administration du Quadrisol et des résultats plus mitigés par la suite...

Nous pouvons résumer l'évolution des paramètres mesurés entre j0 et j10 par le tableau 14 et la figure 44 :

**Tableau 14 : Taux de chevaux amélioré et taux d'amélioration moyen de j0 à j10, taux calculés à partir des résultats expérimentaux des Dr Goupil et Heiles.**

	Taux de chevaux améliorés entre j0 et j10	Taux d'amélioration entre j0 et j10 (moyenne des onze chevaux)
<b>Chaleur</b>	<b>6/11 = 0,54</b>	<b>(2,00-1,36)/2 = 0,32</b>
<b>Gonflement</b>	<b>6/11 = 0,54</b>	<b>(2,09-1,45)/2,09 = 0,30</b>
<b>Douleur à la manipulation</b>	<b>5/8 = 0,62</b>	<b>(2,13-1,38)/2,13 = 0,35</b>
<b>Douleur à la pression</b>	<b>6/11 = 0,54</b>	<b>(2,36-1,45)/2,36 = 0,38</b>
<b>Signes physiques</b>	<b>10/11 = 0,91</b>	<b>(8-5,27)/8 = 0,34</b>
<b>Signes fonctionnels</b>	<b>7/11 = 0,63</b>	<b>(2,81-1,54)/2,81 = 0,45</b>
<b>Score total</b>	<b>10/11 = 0,91</b>	<b>(11,90-7,41)/11,90 = 0,38</b>
<b>Bilan « signes physiques-signes fonctionnels »</b>	<b>10/11 = 0,91</b>	<b>(6,56-3,92)/6,56 = 0,40</b>

**Figure 44 : taux de chevaux améliorés et taux d'amélioration moyen de j0 à j10.**



Nous constatons que le taux de chevaux amélioré entre j0 et j10 évolue entre 0,54 et 0,91 selon le paramètre auquel nous nous intéressons. Le taux d'amélioration moyenne des chevaux évolue de 0,32 à 0,45 entre j0 et j10 selon le paramètre étudié.

L'évaluation de l'efficacité finale du traitement a été jugée par les vétérinaires traitants comme :

- très bonne pour 2 chevaux sur onze
- bonne pour 4 chevaux sur onze
- moyenne pour 2 chevaux sur onze
- nulle pour 3 chevaux sur onze

Ces résultats sont présentés au tableau 15 et à la figure 45.

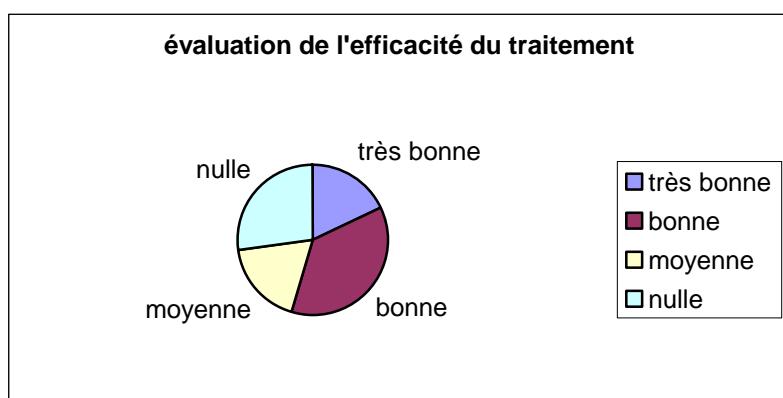
**Tableau 15 : évaluation de l'efficacité finale du traitement**, données extraites des fiches cliniques

évaluation	nb de chevaux
très bonne	2
bonne	4
moyenne	2
Nulle	3

Abréviations :

Nb = nombre

**Figure 45 : évaluation de l'efficacité finale du traitement**, données extraites des fiches cliniques



*L'évaluation de l'efficacité du traitement réalisée par les vétérinaires praticiens est très bonne ou bonne dans plus de la moitié des cas (6 cas sur onze). Elle est jugée nulle pour 2 cas sur onze.*

*Les tendances générales qui ressortent de cette étude sont :*

- une amélioration nette chez la plupart des chevaux pendant la durée du traitement.
- une amélioration durable chez une partie des chevaux même après l'arrêt du traitement.
- un intérêt probable chez les autres chevaux (5/11) à prolonger la durée du traitement.



# DISCUSSION

## A. INTERPRETATION DES RESULTATS

Pour pouvoir interpréter ces résultats, il est nécessaire d'évaluer l'étude réalisée et de vérifier si elle répond aux objectifs fixés lors de la réalisation du protocole.

**L'objectif** de notre étude est d'évaluer l'efficacité du védaprofène chez des chevaux ayant des troubles locomoteurs. Ceci revient à répondre à la question « l'administration de Quadrisol ND a-t-elle entraînée à elle seule une modification significative des troubles locomoteurs du cheval traité? Ceci se rapproche des objectifs des enquêtes explicatives. Nous cherchons à démontrer la relation causale entre la mise en place d'un traitement et l'évolution des troubles locomoteurs.

Il faut vérifier l'existence d'une relation statistiquement significative entre la mise en place du traitement et l'évolution des troubles locomoteurs, en tentant d'éliminer les autres sources pouvant influencer sur l'évolution de ces troubles

### 1. Type d'étude d'évaluation choisi

Le protocole expérimental établi dans notre étude se rapproche de celui d'une étude explicative « avant-après ».

Ainsi, les études « avant-après » se fondent sur un principe assez simple (TOMA et al, 1996) : comparer une situation sur un lot d'animaux à un instant t0 avant la mise en place d'une mesure à une situation sur le même lot d'animaux à un instant t1 après la mise en place de cette mesure. Notre étude, comparant la situation d'un lot de chevaux avant le traitement au védaprofène à la situation de ces chevaux après ce traitement correspond au modèle « avant-après ».

Dans le cadre de notre étude, nous pouvons regretter l'absence de lots témoins (recevant un placebo, par exemple). La constatation d'une évolution du statut des chevaux avant et après le traitement ne nous autorise pas à attribuer l'ensemble des modifications constatées au traitement mis en place et nous interdit donc la réalisation de calculs de différences statistiques avant et après traitement. Nous ne pouvons pas affirmer que l'amélioration constatée chez les chevaux entre t0 et t1 soit à relier au traitement et non à d'autres phénomènes comme, par exemple, l'effet du temps sur la cicatrisation des lésions, la subjectivité de l'observateur...

### 2. Qualité de l'échantillonnage

Notre étude clinique est réalisée sur des chevaux sélectionnés **selon des critères d'inclusion et d'exclusion précis**. Ceci permet la création d'un lot d'animaux homogènes. Cela permet d'évaluer correctement l'efficacité du Quadrisol dans une situation précise sur des animaux dont nous savons qu'il sera possible de suivre l'évolution des indicateurs d'efficacité du traitement. Cependant, nous pouvons regretter qu'il n'y ait pas eu de tirage au sort au sein des animaux répondant aux critères de sélection. Les animaux participant à l'étude sont ceux de deux clientèles et ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble des chevaux. Ceci est défini comme un échantillon empirique. L'absence de tirage au sort nuit à l'exactitude de notre enquête et nous interdit la réalisation de calculs de probabilités, la définition d'un

intervalle de confiance d'une estimation et la détermination de la taille de l'échantillon nécessaire à l'établissement de résultat précis.

### 3. Choix des indicateurs

Notre étude cherche à évaluer l'efficacité du Quadrisol pour le traitement de chevaux boiteux. Le choix d'indicateurs de situation semble difficile dans la mesure où l'évaluation clinique d'une boiterie repose obligatoirement sur l'observation des chevaux et donc sur des critères subjectifs. Le protocole expérimental cherche à minimiser cette subjectivité. Ainsi, le protocole définit différentes catégories d'intensité de boiterie d'après les signes locaux, fonctionnels et les tests de mobilisation. Les animaux sont filmés de façon à améliorer la qualité de l'observation des signes. Ceux-ci permet également une double lecture des résultats ce qui limite les biais dus à l'observateur. De plus, des radiographies et échographies sont également réalisées. Celles-ci constituent des critères d'évaluation plus objectifs. Cependant, malgré tous les efforts réalisés de façon à limiter les erreurs, il reste certain que des difficultés de choix d'indicateurs significatifs demeurent. Ceci est à relier directement à l'objectif de l'étude qui se fonde obligatoirement sur des critères en partie subjectifs.

➡ *Cette étude clinique doit être envisagée comme une étude pilote devant précéder une étude interprétable statistiquement. Elle nous permet d'observer des tendances générales mais elle doit être complétée par un essai randomisé faisant intervenir de plus grands lots d'animaux. Ceci nécessite cependant un investissement en temps et en argent important , ce qui justifie la réalisation préalable de notre étude.*

## B. PERSPECTIVE DE REALISATION PRATIQUE D'UN PROTOCOLE STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIF

### 1. Les difficultés

Des résultats expérimentaux, pour être interprétables, doivent être réalisés de manière rigoureuse et doivent s'appuyer sur des données statistiques. Ceci impose la mise en place de protocoles lourds exigeant beaucoup de temps et par suite de gros moyens financiers.

*Nous pouvons assez facilement imaginer une étude de l'efficacité du traitement au court au védaprofène plus significative que celle réalisée en 2001-2002.*

Il faudrait réaliser un protocole voisin de celui de l'étude de 2001-2002, en modifiant quelques éléments. Ainsi, il nous pouvons imaginer réaliser :

\* un essai randomisé avec tirage au sort d'animaux répondant aux critères de sélection définis dans l'étude de 2002.

\* la mise en place de deux groupes d'animaux dont un va recevoir le traitement au Quadrisol ND et l'autre va recevoir un placebo. Pour choisir le nombre d'animaux à inclure dans le protocole, il est nécessaire de connaître une estimation du nombre d'animaux amélioré par le produit. Cette estimation peut être fondée sur les résultats de l'étude de 2001-2002.

\* la réalisation des suivis cliniques des deux lots d'animaux, conformément au protocole de 2001 : examens initiaux des deux lots, traitement des animaux d'un lot et suivi des animaux des deux lots. Les suivis des animaux sont réalisés de la façon indiquer dans le protocole réalisé par le Professeur Jean Marie Denoix. Nous pouvons cependant imaginer prolonger la période de suivi clinique post traitement de façon à améliorer l'efficacité à plus long terme.

\* l'étude des résultats : validation de l'étude par une analyse statistique entre l'amélioration des chevaux boiteux et le traitement au Quadrisol. Vérification des critères de causalité et interprétation...

Cette étude offrirait une meilleure évaluation de l'efficacité du traitement court au Quadrisol dans lors de troubles locomoteurs, ostéoarticulaires ou tendineux chez le cheval.

*Cependant, de nombreuses difficultés pratiques rendent la réalisation d'une telle étude difficile.*

Tout d'abord, il est indispensable de rappeler qu'il existe des différences entre l'étude idéale imaginée et celle pouvant être réalisée sur le terrain.. *Des incidents techniques imprévus peuvent toujours arriver...* Ainsi au cours de la réalisation du protocole expérimental du traitement court au védaprofène, un problème technique sur la bande d'une des cassettes vidéo réalisées par les vétérinaires traitants a rendu impossible le visionnage de certains chevaux par le Pr Denoix...Ceci a nui aux résultats obtenus.

Par ailleurs, pour augmenter la précision des résultats, il est nécessaire d'augmenter l'effectif des échantillons. Il est ainsi préférable de disposer d'un grand nombre de chevaux, ce qui augmente la durée de l'étude et par suite son coût. Des investissements supérieurs sont alors nécessaires et il revient au laboratoire pharmaceutique de choisir de financer ces études.

## 2. Les AINS actuellement disponibles sur le marché vétérinaire équin

### a) De nombreuses indications pour les AINS

Les anti-inflammatoires constituent une classe pharmaceutique très fréquemment utilisée en médecine humaine et vétérinaire.

En pathologie locomotrice, les AINS sont indiqués dans le traitement des différentes pathologies inflammatoires (DENOIX,1991): affections osseuses (périostites, ostéites...), affections articulaires (synovites, capsulites), affections tendineuses (tendinites), affections ligamentaires (desmites), affections musculaires (myosite). Les AINS sont indiqués en cas de fourbure (pathologie contre-indiquant l'emploi des anti-inflammatoires stéroïdiens).

Les AINS sont également fréquemment employés en suivi post-opératoire de chirurgie (arthroscopie)...

→ *Les AINS sont utilisés par les vétérinaires praticiens dans de nombreuses situations. Ceci entraîne un développement massif du marché des AINS.*

### b) Les différents AINS disponibles sur le marché

Actuellement, les principales formes galéniques des AINS disponibles sur le marché vétérinaire équi sont les formes injectables et orales. Les différentes spécialités ayant une AMM chez le cheval sont regroupées dans les tableaux 16 et 17:

**Tableau 16 : Spécialités pharmaceutiques vétérinaires injectables ayant une AMM chez le cheval en 2003 :**

Principe actif	Nom déposé
Acide acétylsalicylique	Vétalgine® Grand animaux
Phénylbutazone	Ekybute ® injection Phénylarthrite® injectable
Phénylbutazone + acide salicylique	Arthridine® Butasyl ®
Dipyrone	Dipyralgine ® Calmagine ®
Kétoprofène	Kétofen ® 10 p.cent
Védaprofène	Quadrisol® 50 mg/ml
Flunixin	Finadyne ® injectable
Eltenac	Telzénac®

**Tableau 17 : Spécialités pharmaceutiques vétérinaires orales ayant une AMM chez le cheval en 2003**

Principe actif	Nom déposé
Acide acétylsalicylique	Aspirine 50 Coophavet ® Pyrévalgine ®
Acide méclofénamique	Dynoton pâte orale
Phénylbutazone	Equipalazone ®
Flunixin	Finadyne ® granulés Finadyne pâte orale
Védaprofène	Quadrisol ®100 mg/ml
Méloxicam	Métacam® 15 mg/ml

Les laboratoires pharmaceutiques cherchent continuellement de nouvelles molécules plus efficaces avec moins d'effets secondaires. De nouvelles spécialités sont donc régulièrement mises sur le marché. Malheureusement dans le même temps, le coût de remise à jour des dossiers d'AMM a considérablement augmenté en quelques années et plusieurs spécialités pharmaceutiques ont été retirées du marché(Phenizone ®, Motricit Equin ® par exemple). Bien que le meloxicam soit désormais utilisable chez le cheval (Metacam® solution en vente depuis novembre 2003), la liste des AINS oraux équins devient de plus en plus réduite. C'est pourquoi, il apparaît donc crucial de rappeler l'efficacité du védaprofène. Une étude analysable statistiquement qui permettrait de prouver l'efficacité d'un traitement court au védaprofène sur les troubles locomoteurs des chevaux serait un véritable atout pour le laboratoire INTERVET comme pour les vétérinaires praticiens et leurs patients.

### 3. Intérêts d'un traitement court

Le laboratoire INTERVET qui a déjà l'autorisation de mise sur le marché pour le Quadrisol 50mg/ml et 100mg/ml ND, a voulu relever le défi de tester l'efficacité d'un traitement extrêmement court, sur trois jours sur les troubles locomoteurs des chevaux. Ceci se justifie, en effet, par les nombreux avantages qu'apporte la limitation de la durée du traitement.

Ainsi, du point de vue médical, un traitement court limite les effets secondaires, notamment l'apparition d'ulcères gastriques ou d'insuffisance rénale. De plus, l'utilisation d'un anti-inflammatoire sur une courte période limite le risque de masquer la douleur d'un cheval pendant trop longtemps. Ceci modère les envies d'un cavalier trop pressé qui voudrait monter son cheval avant la fin de la période de repos nécessaire au bon rétablissement de son animal.

La limitation de la durée du traitement garantit une meilleure observance de ce traitement. Il est en effet plus facile de suivre correctement un traitement sur trois jours que sur quinze jours. De plus, l'administration d'un traitement pendant une plus courte période permet de diminuer la durée de positivité au contrôle anti-dopage, ce qui peut s'avérer capital pour un cheval de sport. Enfin limiter la durée du traitement limite le coût de celui ci.

⇒ Limiter la durée du traitement présente des avantages au point de vue médical, au point de vue de l'observance du traitement et au point de vue sportif et financier... Ceci permet de comprendre pourquoi le laboratoire INTERVET s'est lancé dans le courageux défi de tester l'efficacité d'un traitement extrêmement court au védaprofène sur les troubles locomoteurs.

## **CONCLUSION**

Depuis 1999, des travaux expérimentaux sont réalisés afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement court à base de védaprofène, dans le cadre de troubles locomoteurs chez le cheval. Cet anti-inflammatoire non stéroïdien a été administré à onze chevaux pendant trois jours. L'évolution de leurs troubles locomoteurs a été suivi depuis l'entrée dans le protocole (j0) jusqu'au septième jour suivant la dernière administration du traitement (j10). L'analyse des résultats expérimentaux nous a permis de dégager la tendance suivante : le védaprofène semble améliorer les troubles locomoteurs des chevaux les 3 jours d'administration du traitement ; les jours suivants, les résultats semblent plus mitigés. Cependant, compte tenu de l'absence de série témoin et de la petite taille de l'effectif, nous n'avons pas pu aboutir à des résultats statistiquement significatifs. L'étude réalisée doit être considérée comme une étude pilote. Les résultats obtenus, combinés à la connaissance des impératifs financiers d'une étude plus complète et à l'intérêt de la mise en avant d'un protocole court constituent des éléments de réflexion pour le laboratoire INTERVET. Il revient en effet au laboratoire de choisir de lancer une étude statistiquement analysable. Ceci constitue le seul moyen de prouver l'efficacité d'un traitement court au Quadrisol dans le traitement des troubles locomoteurs ostéoarticulaires ou squelettiques chez le cheval. Les résultats que nous présentons sont autant d'arguments pour aller plus loin et mettre en place une telle étude.



## BIBLIOGRAPHIE

- \* BRUYAS J-F, CORDE R. (2001), Contrôle antidopage : Éviter les pièges et ... les poursuites, In : *Journées de l'AVEF* Pau, 11-13 octobre 2001, Reims : Boehringer-Ingelheim
- \* COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT, (1997), Quadrisol 100mg/ml oral gel for horses
- \* COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT, (1999), Quadrisol 50mg/ml solution for injection for horses
- \* DENOIX J.M. (1991) Stratégies thérapeutiques en pathologie locomotrice chez le cheval. In *Le grand livre des AINS*. Levallois-Perret : Scheringh-Plough Santé animale,57-69.
- \* DENOIX J.M. ( 1992) Approche sémiologique des boiteries chez le cheval : premières étapes. *Le point vétérinaire*. vol . 23, n°142, 15-20.
- \* DOUCET M .(2001), AINS : Les deux côtés de la médaille, In : *Journées de l'AVEF* , Pau, 11-13 octobre 2001, Reims : Boehringer-Ingelheim
- \* GADOT P-M ., BONNAIRE Y. (2000) (a), Les aspects réglementaires, *Prat. Vét. Equine*, vol.32, numéro spécial, 111-118.
- \* GADOT P-M ., BONNAIRE Y. (2000) (b), Les contrôles par prélèvements biologiques, *Prat. Vét. Equine*, vol.32, numéro spécial, 119-122.
- \*GOGNY M, (2003), Anti-inflammatoires non stéroïdiens et douleur aiguë chez le cheval, *Bulletin des GTV*, vol.22, 275-280.
- \* HIGGINS A.J., LEES P. et al. (1987) Development of equine models of inflammation. *The Veterinary Record*. 120, 517-522.
- \* HOEIJMAKERS M., COERT A., VAN HELDEN H., (1997), The metabolism of vedaprofen in the horse, *J.Vet Pharmacol. Ther.* 20 (Suppl.1), 21-86.
- \* LEES P., MAY S.A., HOEIJMAKERS M. et al. (1999) A pharmacodynamic and pharmakocinetic study with vedaprofen in an equine model of acute nonimmune inflammation. *J.Vet.Pharmacol.Ther.*22, 96-106
- \* SEYMOUR M, HOUGHTON E., HOEIJMAKERS M. et al. (1997) (a), The metabolism of vedaprofen in the horse, *J.vet Pharmacol. Therap.* 20 (Suppl.1), 87-109.
- \* SEYMOUR M.A, TEALE P., HOEIJMAKERS M. et al. (1997) The metabolism of vedaprofen in the horse. In : *Proceedings of the 7European Association for veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain,6-10 July 1997*.

\* TOMA B., DUFOUR B., SANAA M. et al. (1998) *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures*, Maisons-Alfort : AEEMA, 551p.

\* WOLTER R., 1984. La digestion chez le cheval. In R.JARRIGUE, W.MARTIN-ROSSET Ed., *Le Cheval. Reproduction, sélection, alimentation, exploitation*. INRA, Paris, 1984.

## **ANNEXES**

## **FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE DU PROPRIETAIRE**

**Propriétaire :**

Nom : .....

Adresse : .....

.....  
Téléphone : .....

**Cheval :**

Nom : .....

Race : .....

Age : .....

Sexe (rayer les mentions inutiles) :      Femelle      Mâle entier      Hongre

Le laboratoire INTERVET S.A. commercialise dans différents pays européens, un anti-inflammatoire non stéroïdien, le QUADRISOL® (védaprofène), présent sur le marché depuis plus d'un an.

Par sa forte action anti-douleur et son importante activité anti-inflammatoire, QUADRISOL® est particulièrement indiqué dans le traitement des inflammations aiguës.

Le Dr ..... , vétérinaire, demande votre autorisation pour faire bénéficier votre cheval de ce nouveau traitement, dans le cadre d'un suivi clinique régulier.

Ainsi, vous vous engagez à respecter les conditions de l'étude en terme de qualité de suivi de votre animal. A savoir que, suite à la première consultation chez votre vétérinaire ce jour, votre animal devra lui être présenté à 5 reprises, à des dates précises :

- ▶ visite à J1 (le lendemain du début du traitement)
- ▶ visite à J3
- ▶ visite à J6
- ▶ visite à J10

Par ailleurs, vous respecterez les conditions de l'étude en terme d'administration des médicaments à votre animal. A chaque visite, vous reviendrez avec les médicaments prescrits restants, en gardant à part les emballages vides que vous donnerez à votre vétérinaire.

Vous appellerez immédiatement votre vétérinaire si votre animal a nécessité des soins dans l'intervalle des visites prévues par le protocole, et lui donnerez les noms des médicaments administrés et délivrés par le vétérinaire ayant soigné votre animal.

Le produit et les modalités de l'étude ont été décrits par votre vétérinaire préalablement à la signature de ce document.

« J'ai pris connaissance de toutes les informations ci-dessus, et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à toutes mes questions concernant l'étude. J'accepte que mon cheval soit inclus dans l'étude, dans les conditions définies ci-dessus. »

Date : le .....

Signature

A. RENAULT - juin 01

## FICHE N°1 : EXAMEN CLINIQUE INITIAL (avant traitement)

### VETERINAIRE

Cachet : **Philippe HEILÈS**  
 DOCTEUR VÉTÉRINAIRE  
 Clinique équine  
 78610 LES BRUVIAIRES  
 Tél.: 01 34 84 88 44

N ° de lot

### IDENDIFICATION

NOM du CHEVAL:  
 Race: **Poneys** Age: **7 ans**  
 Activité: **CSO** Sexe: **F**

### PROPRIETAIRE:

### AFFECTION TRAITEE

Région: **avant la poulaille sup.** Gauche  
 Lésion: **des mèches**

DATE DU TRAIT: **24-12-2001**

Droite Dose administrée: **QUADRISOL 50 mg/ml**  
**16 ml**

### CLINIQUE

#### 1- SIGNES LOCAUX

Chaleur	<b>absente</b>	légère	moyenne	forte
Gonflement	<b>absent</b>	<b>légère</b>	<b>moyen</b>	<b>forte</b>
Douleur à la manipulation	<b>absente</b>	<b>légère</b>	<b>moyenne</b>	<b>forte</b>
Douleur à la palpation-pression	<b>absente</b>	<b>légère</b>	<b>moyenne</b>	<b>forte</b>

#### 2 - SIGNES FONCTIONNELS (filmés)

- 0 = locomotion normale, trouble locomoteur difficile à observer quelles que soient les circonstances
- 1 = boiterie légère, difficile à observer au pas et au trot, n'apparaissant que dans certaines circonstances (pouvant nécessiter des sollicitations intenses)
- 2 = boiterie modérée, constante dans certaines circonstances (exemple : cercle dur) mais inconstante au trot en ligne droite; défaut de trajectoire au pas
- 3** = boiterie substantielle, constante au trot dans toutes les circonstances
- 4 = boiterie marquée d'appui au pas; oscillations marquées de la tête ou de la croupe au trot
- 5 = boiterie sévère : défaut ou suppression d'appui, quelles que soient les conditions, y compris lors de la station

#### 3 - TEST DE MOBILISATION

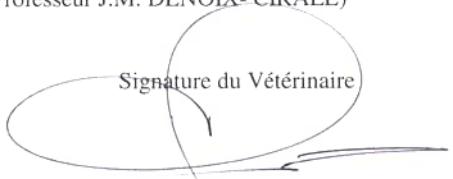
- 0 = locomotion non modifiée
- 1 = troubles fonctionnels légèrement accentués
- 2 = troubles fonctionnels accentués
- 3** = troubles fonctionnels nettement accentués
- 4 = départ en suppression d'appui

#### 4 - RADIOGRAPHIES avant traitement ECHOGRAPHIE avant traitement

**oui**      **non**  
**oui**      **non**

(transmettre les films et les documents d'imagerie au Professeur J.M. DENOIX- CIRALE)

Signature du Vétérinaire



FICHE N°2 : EXAMEN CLINIQUE de CONTRÔLE  
 (J1 = 24 heures après le traitement) = **T2** = 25/12/01

**VETERINAIRE**

Cachet :

**Philippe HEILÈS**

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

Clinique équine

78610 LES BREVIAIRES

N ° de lot

Tél.. 01 34 84 88 44

**IDENDIFICATION**

NOM du CHEVAL:

Race: **Poney** Age: **7ans**

Activité: **CSO**

Sexe: **F**

PROPRIETAIRE:

**AFFECTION TRAITEE**

Région: **lésion de la hanche** Gauche      Droite

**DATE DU TRAIT:** **24-12-2001**

Dose administrée: **QUADRISOL 100 mg/ml**  
**4 ml pds**

**CLINIQUE**

**1- SIGNES LOCAUX**

Chaleur

**absente**

**légère**

**moyenne**

**forte**

Gonflement

**absent**

**légère**

**moyen**

**forte**

Douleur à la manipulation

**absente**

**légère**

**moyenne**

**forte**

Douleur à la palpation-pression

**absente**

**légère**

**moyenne**

**forte**

**2 - SIGNES FONCTIONNELS (filmés)**

0 = locomotion normale, trouble locomoteur difficile à observer quelles que soient les circonstances

1 = boiterie légère, difficile à observer au pas et au trot, n'apparaissant que dans certaines circonstances (pouvant nécessiter des sollicitations intenses)

2 = boiterie modérée, constante dans certaines circonstances (exemple : cercle dur) mais inconstante au trot en ligne droite; défaut de trajectoire au pas

**3** = boiterie substantielle, constante au trot dans toutes les circonstances

4 = boiterie marquée d'appui au pas; oscillations marquées de la tête ou de la croupe au trot

5 = boiterie sévère : défaut ou suppression d'appui, quelles que soient les conditions, y compris lors de la station

**3 - TEST DE MOBILISATION**

0 = locomotion non modifiée

1 = troubles fonctionnels légèrement accentués

**2** = troubles fonctionnels accentués

3 = troubles fonctionnels nettement accentués

4 = départ en suppression d'appui

**EVALUATION DE L'EFFICACITE**

**Très bonne** : le cheval a atteint le même niveau d'activité physique qu'avant l'apparition des troubles (disparition des signes locaux).

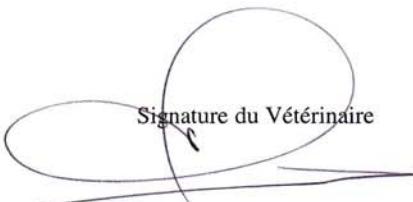
**Bonne** : le cheval a pu ou pourrait reprendre le même niveau d'activité physique; amélioration sensible des troubles locomoteurs d'un ou 2 degrés (les signes locaux ont presque totalement disparu).

**Moyenne** : le cheval a été amélioré (d'un degré au maximum) mais une gène locomotrice persiste (amélioration mais persistance de signes locaux).

**Médiocre** : le cheval a eu une amélioration faible des troubles fonctionnels (inférieure à un degré) et locaux

**Nulle** : le cheval n'a pas été amélioré ou les troubles locomoteurs et locaux se sont aggravés

Signature du Vétérinaire



FICHE N°3 : EXAMEN CLINIQUE de CONTRÔLE  
(J3 = 72h après le traitement) 27/12/01

Hentier f° Bautry dit en 1/2  
à J6 sur vidéo Java → J3 = 27/12

VETERINAIRE

Cachet :

N ° de lot

IDENDIFICATION

NOM du CHEVAL:

Race: Peney - Age : 7 ans

Activité: CSO Sexe: F

PROPRIETAIRE:

AFFECTION TRAITEE

Région : AD suspensore Gauche      Droite      Dose administrée : QUADRISOL 100 mg/ml

DATE DU TRAIT: 24 - 12 - 2001

Lésion : desmote mal - proximale      4 ml pate

CLINIQUE

1- SIGNES LOCAUX

Chaleur      absent  
Gonflement      absent  
Douleur à la manipulation      absente  
Douleur à la palpation-pression      absente

absente  
absent  
absente  
absente

légère  
légère  
légère  
légère

moyenne  
moyen  
moyenne  
moyenne

forte  
forte  
forte  
forte

2 - SIGNES FONCTIONNELS (filmés)

- 0 = locomotion normale, trouble locomoteur difficile à observer quelles que soient les circonstances
- 1 = boiterie légère, difficile à observer au pas et au trot, n'apparaissant que dans certaines circonstances (pouvant nécessiter des sollicitations intenses)
- 2 = boiterie modérée, constante dans certaines circonstances (exemple : cercle dur) mais inconstante au trot en ligne droite; défaut de trajectoire au pas
- 3 = boiterie substantielle, constante au trot dans toutes les circonstances
- 4 = boiterie marquée d'appui au pas; oscillations marquées de la tête ou de la croupe au trot
- 5 = boiterie sévère : défaut ou suppression d'appui, quelles que soient les conditions, y compris lors de la station

3 - TEST DE MOBILISATION

- 0 = locomotion non modifiée
- 1 = troubles fonctionnels légèrement accentués
- 2 = troubles fonctionnels accentués
- 3 = troubles fonctionnels nettement accentués
- 4 = départ en suppression d'appui

EVALUATION DE L'EFFICACITE

- Très bonne : le cheval a atteint le même niveau d'activité physique qu'avant l'apparition des troubles (disparition des signes locaux).
- Bonne : le cheval a pu ou pourrait reprendre le même niveau d'activité physique; amélioration sensible des troubles locomoteurs d'un ou 2 degrés (les signes locaux ont presque totalement disparu).
- Moyenne : le cheval a été amélioré (d'un degré au maximum) mais une gène locomotrice persiste (amélioration mais persistance de signes locaux).
- Médiocre : le cheval a eu une amélioration faible des troubles fonctionnels (inférieure à un degré) et locaux
- Nulle : le cheval n'a pas été amélioré ou les troubles locomoteurs et locaux se sont aggravés

Signature du Vétérinaire



FICHE N°4 : EXAMEN CLINIQUE de CONTRÔLE  
 (J6 après le traitement) 31/12/01

VETERINAIRE Philippe HEILÈS  
 Cachet : DOCTEUR VÉTÉRINAIRE  
 Clinique équine  
 78610 LES BREVIAIRES  
 Tél.. 01 34 84 88 44  
 N ° de lot

IDENDIFICATION  
 NOM du CHEVAL:  
 Race: Poney Age: 7 ans  
 Activité: CSK Sexe: F  
 PROPRIETAIRE:

AFFECTION TRAITEE	DATE DU TRAIT: 24-12-2001		
Région: Abdomen	Gauche	Droite	Dose administrée: QUADRISOL 100 mg/ml
Lésion: Inflammation			4 ml

### CLINIQUE

#### 1- SIGNES LOCAUX

Chaleur	<input checked="" type="checkbox"/> absente	<input checked="" type="checkbox"/> légère	moyenne	forte
Gonflement	<input checked="" type="checkbox"/> absent	<input checked="" type="checkbox"/> légère	moyen	forte
Douleur à la manipulation	<input checked="" type="checkbox"/> absente	<input checked="" type="checkbox"/> légère	moyenne	forte
Douleur à la palpation-pression	<input checked="" type="checkbox"/> absente	<input checked="" type="checkbox"/> légère	moyenne	forte

#### 2 - SIGNES FONCTIONNELS (filigranes)

- 0 = locomotion normale, trouble locomoteur difficile à observer quelles que soient les circonstances
- 1 = boiterie légère, difficile à observer au pas et au trot, n'apparaissant que dans certaines circonstances (pouvant nécessiter des sollicitations intenses)
- 2 = boiterie modérée, constante dans certaines circonstances (exemple : cercle dur) mais inconstante au trot en ligne droite; défaut de trajectoire au pas
- 3 = boiterie substantielle, constante au trot dans toutes les circonstances
- 4 = boiterie marquée d'appui au pas; oscillations marquées de la tête ou de la croupe au trot
- 5 = boiterie sévère : défaut ou suppression d'appui, quelles que soient les conditions, y compris lors de la station

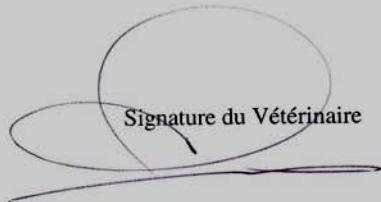
#### 3 - TEST DE MOBILISATION

- 0 = locomotion non modifiée
- 1 = troubles fonctionnels légèrement accentués
- 2 = troubles fonctionnels accentués
- 3 = troubles fonctionnels nettement accentués
- 4 = départ en suppression d'appui

### EVALUATION DE L'EFFICACITE

- Très bonne : le cheval a atteint le même niveau d'activité physique qu'avant l'apparition des troubles (disparition des signes locaux).
- Bonne : le cheval a pu ou pourrait reprendre le même niveau d'activité physique; amélioration sensible des troubles locomoteurs d'un ou 2 degrés (les signes locaux ont presque totalement disparu).
- Moyenne : le cheval a été amélioré (d'un degré au maximum) mais une gène locomotrice persiste (amélioration mais persistance de signes locaux).
- Médiocre : le cheval a eu une amélioration faible des troubles fonctionnels (inférieure à un degré) et locaux
- Nulle : le cheval n'a pas été amélioré ou les troubles locomoteurs et locaux se sont aggravés

Signature du Vétérinaire



FICHE N°5 : EXAMEN CLINIQUE FINAL :  
 (J10 après le traitement) BILAN de SUIVI INDIVIDUEL 41102

**VETERINAIRE**

Cachet : **Philippe HEILÈS**  
 DOCTEUR VÉTÉRINAIRE  
 Clinique équine  
 78610 LES BREVIAIRES  
 N ° de lot Tél.. 01 34 84 88 44

**IDENDIFICATION**

NOM du CHEVAL:  
 Race: **Poney**, Age: **7 ans**  
 Activité: **CSO**, Sexe: **F**  
**PROPRIETAIRE:**

**AFFECTION TRAITEE**

Région: **Inflammation des susp.** Gauche  
 Lésion: **Déformation**

**DATE DU TRAITEMENT:** **24-12-2001**

Droite Dose administrée : **QUADRISOL 100 mg/ml**  
**4 ml**

**CLINIQUE**

**1- SIGNES LOCAUX**

Chaleur  
 Gonflement  
 Douleur à la manipulation  
 Douleur à la palpation-pression

absente  
 absent  
 absente  
 absente

légère  
 moyenne  
 forte  
 moyenne  
 forte  
 moyenne  
 forte

**2 - SIGNES FONCTIONNELS (filmés)**

- 0 = locomotion normale, trouble locomoteur difficile à observer quelles que soient les circonstances  
 1 = boiterie légère, difficile à observer au pas et au trot, n'apparaissant que dans certaines circonstances (pouvant nécessiter des sollicitations intenses)  
 2 = boiterie modérée, constante dans certaines circonstances (exemple : cercle dur) mais inconstante au trot en ligne droite; défaut de trajectoire au pas  
 3 = boiterie substantielle, constante au trot dans toutes les circonstances  
 4 = boiterie marquée d'appui au pas; oscillations marquées de la tête ou de la croupe au trot  
 5 = boiterie sévère : défaut ou suppression d'appui, quelles que soient les conditions, y compris lors de la station

**3 - TEST DE MOBILISATION**

- 0 = locomotion non modifiée  
 1 = troubles fonctionnels légèrement accentués  
 2 = troubles fonctionnels accentués  
 3 = troubles fonctionnels nettement accentués  
 4 = départ en suppression d'appui

**IMAGERIE** au terme du suivi

**oui**

**non**

**Echographie**

.....

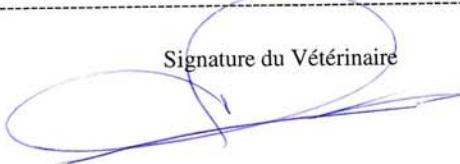
.....

(transmettre les documents d'imagerie au Professeur J.M. Denoix- CIRALE)

**EVALUATION FINALE DE L'EFFICACITE**

- Très bonne** : le cheval a atteint le même niveau d'activité physique qu'avant l'apparition des troubles (disparition des signes locaux).  
 **Bonne** : le cheval a pu ou pourrait reprendre le même niveau d'activité physique; amélioration sensible des troubles locomoteurs d'un ou 2 degrés (les signes locaux ont presque totalement disparu).  
 **Moyenne** : le cheval a été amélioré (d'un degré au maximum) mais une gène locomotrice persiste (amélioration mais persistance de signes locaux).  
 **Médiocre** : le cheval a eu une amélioration faible des troubles fonctionnels (inférieure à un degré) et locaux  
 **Nulle** : le cheval n'a pas été amélioré ou les troubles locomoteurs et locaux se sont aggravés

Signature du Vétérinaire



**Tableau 18 : évolution des signes cliniques du cheval 1**

	cheval 1				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>Chaleur</b>	2	2	1	0	0
<b>Gonflement</b>	2	2	1	1	0
<b>douleur à la manipulation</b>					
<b>douleur à la pression</b>	3	2	2	1	0
<b>signes fonctionnels</b>	3	2	1	1	0
<b>Tests de mobilisation</b>					
<b>Appréciation</b>		Mo	Mo	B	TB
<b>score total</b>	10	8	5	3	0
<b>signes physiques</b>	7	6	4	2	0
<b>bilan signes physi/fonct</b>	6,9	5,3	3,2	2,1	0
<b>radiographie</b>	Non				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1 = jour suivant j0

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 19 : évolution du grade de boiterie du cheval 1**

Cheval 1	Grade boiterie JMD
j0	2
j1	1
j3	0,3
j6	0
j10	0

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

JMD = Pr Jean-Marie Denoix

**Tableau 20 : évolution des signes cliniques du cheval 2**

	cheval 2				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>chaleur</b>	2	2	2	2	1
<b>gonflement</b>	3	3	3	2	2
<b>douleur à la manipulation</b>					
<b>douleur à la pression</b>	3	3	2	2	2
<b>signes fonctionnels</b>	3	3	2	3	3
<b>tests de mobilisation</b>					
<b>appréciation</b>		Med	Mo	Mo	Mo
<b>score total</b>	11	11	9	9	8
<b>signes physiques</b>	8	8	7	6	5
<b>bilan signes physi/fonct</b>	7,4	7,4	5,9	6,3	5,8
<b>radiographie</b>	Oui				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 21 : évolution du grade de boiterie du cheval 2**

Cheval 2	Grade boiterie JMD
j0	3
j1	3
j3	1,5
j6	2,5
j10	2,25

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

JMD = Pr Jean-Marie Denoix

**Tableau 22 : évolution des signes cliniques du cheval 3**

cheval 3					
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>chaleur</b>	1	1	1	1	1
<b>gonflement</b>	2	1	1	1	1
<b>douleur à la manipulation</b>					
<b>douleur à la pression</b>	2	1	1	2	2
<b>signes fonctionnels</b>	3	1	1	3	3
<b>tests de mobilisation</b>					
<b>appréciation</b>		Mo	Mo	N	N
<b>score total</b>	8	4	4	7	7
<b>signes physiques</b>	5	3	3	4	4
<b>bilan signes physi/fonct</b>	5,8	2,7	2,7	5,2	5,2
<b>radiographie</b>	Non				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 23 : évolution du grade de boiterie du cheval 3**

Cheval 3	Grade boiterie JMD
j0	1
j1	1
j3	1
j6	2
j10	2

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

JMD = Pr Jean-Marie Denoix

**Tableau 24 : évolution des signes cliniques du cheval 4**

	cheval 4				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>chaleur</b>	3	2	1	2	2
<b>gonflement</b>	2	1	1	1	1
<b>douleur à la manipulation</b>	3	1	1	1	1
<b>douleur à la pression</b>	2	1	2	1	2
<b>signes fonctionnels</b>	3	2	1	1	1
<b>tests de mobilisation</b>	3	1	0	1	2
<b>appréciation</b>		TB	B	Mo	Mo
<b>score total</b>	16	8	6	7	9
<b>signes physiques</b>	10	5	5	5	6
<b>bilan signes physi/fonct</b>	7,2	4,1	3,1	3,1	3,5
<b>radiographie</b>	Oui				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0= jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 25 : évolution des signes cliniques du cheval 5**

	<b>cheval 5</b>				
	<b>j0</b>	<b>j1</b>	<b>j3</b>	<b>j6</b>	<b>j10</b>
<b>chaleur</b>	0	0	0	0	0
<b>gonflement</b>	2	2	1	1	0
<b>douleur à la manipulation</b>	3	3	3	2	2
<b>douleur à la pression</b>	3	3	0	0	0
<b>signes fonctionnels</b>	3	3	2	2	1
<b>tests de mobilisation</b>	3	2	2	2	0,5
<b>appréciation</b>		Mo	B	B	B
<b>score total</b>	14	13	8	7	3,5
<b>signes physiques</b>	8	8	4	3	2
<b>bilan signes physi/fonct</b>	6,3	6,3	3,7	3,25	1,8
<b>radiographie</b>	Oui				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 26 : évolution des signes cliniques du cheval 6**

	cheval 6				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>chaleur</b>	2	2	2	2	2
<b>gonflement</b>	2	2	2	2	2
<b>douleur à la manipulation</b>	3	2	2	2	2
<b>douleur à la pression</b>	2	2	2	2	2
<b>signes fonctionnels</b>	3	2	3	3	3
<b>tests de mobilisation</b>	3	3	2	3	3
<b>appréciation</b>		Mo	N	N	N
<b>score total</b>	15	13	13	14	14
<b>signes physiques</b>	9	8	8	8	8
<b>bilan signes physi/fonct</b>	6,8	5,3	6,3	6,3	6,3
<b>radiographie</b>	Oui				
<b>échographie</b>	Non				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 27 : évolution du grade de boiterie du cheval 6**

Cheval 6	Grade boiterie JMD
j0	2
j1	1,6
j3	2
j6	2,4
j10	2,4

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

JMD = Pr Jean-Marie Denoix

**Tableau 28 : évolution des signes cliniques du cheval 7**

	cheval 7				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>Chaleur</b>	2	2	2	2	1
<b>Gonflement</b>	2	2	2	2	2
<b>douleur à la manipulation</b>	2	2	1	1	1
<b>douleur à la pression</b>	2	2	1	1	1
<b>signes fonctionnels</b>	3	2	1	1	1
<b>tests de mobilisation</b>					
<b>appréciation</b>		Mo	B	B	B
<b>score total</b>	11	10	7	7	6
<b>signes physiques</b>	8	8	6	6	5
<b>bilan signes physi/fonct</b>					
<b>radiographie</b>	Non				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0= jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 29 : évolution du grade de boiterie du cheval 7**

Cheval 7	Grade boiterie JMD
<b>j0</b>	2
<b>j1</b>	2
<b>j3</b>	1,2
<b>j6</b>	1,6
<b>j10</b>	1,6

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

JMD = Pr Jean-Marie Denoix

**Tableau 30 : évolution des signes cliniques du cheval 8**

	cheval 8				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>Chaleur</b>	3	3	3	3	3
<b>Gonflement</b>	3	3	3	3	3
<b>douleur à la manipulation</b>	2	2	2	2	2
<b>douleur à la pression</b>	2	2	2	2	2
<b>signes fonctionnels</b>	2	2	3	3	3
<b>tests de mobilisation</b>	I	I	I	I	I
<b>appréciation</b>		N	N	Nl	N
<b>score total</b>	13	13	14	14	14
<b>signes physiques</b>	10	10	10	10	10
<b>bilan signes physi/fonct</b>					
<b>radiographie</b>	Non				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 31 : évolution du grade de boiterie du cheval 8**

Cheval 8	Grade boiterie JMD
j0	1
j1	1,4
j3	1,6
j6	1,6
j10	2

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

JMD = Pr Jean-Marie Denoix

**Tableau 32 : évolution des signes cliniques du cheval 9**

cheval 9						
	j0	j1	j3	j6	j10	
<b>chaleur</b>	3	3	2	2	2	
<b>gonflement</b>	3	3	2	2	2	
<b>douleur à la manipulation</b>	2	2	2	2	2	
<b>douleur à la pression</b>	2	2	2	2	2	
<b>signes fonctionnels</b>	3	3	2	2	1	
<b>tests de mobilisation</b>	1	0	0	0	0	
<b>appréciation</b>		Med	Mo	Mo	B	
<b>score total</b>	14	13	10	10	9	
<b>signes physiques</b>	10	10	8	8	8	
<b>bilan signes physi/fonct</b>	7,2	7,2	5,3	5,3	4,3	
<b>radiographie</b>	Non					
<b>échographie</b>	Oui					

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 33 : évolution du grade de boiterie du cheval 9**

Cheval 9	Grade boiterie JMD
<b>j0</b>	2
<b>j1</b>	0,5
<b>j3</b>	1
<b>j6</b>	1
<b>j10</b>	1

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

JMD = Pr Jean-Marie Denoix

**Tableau 33 : évolution des signes cliniques du cheval 10**

	cheval 10				
	j0	j1	j3	j6	j10
<b>chaleur</b>	1	1	1	1	1
<b>gonflement</b>	1	1	1	1	1
<b>douleur à la manipulation</b>	2	2	2	2	2
<b>douleur à la pression</b>	3	3	2	2	2
<b>signes fonctionnels</b>	3	2	1	1	1
<b>tests de mobilisation</b>					
<b>appréciation</b>		Mo	B	B	B
<b>score total</b>	10	9	7	7	7
<b>signes physiques</b>	7	7	6	6	6
<b>bilan signes physi/fonct</b>	5,9	4,9	3,5	3,5	3,5
<b>radiographie</b>	Non				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

**Tableau 35 : évolution des signes cliniques du cheval 11**

**cheval 11**

	<b>j0</b>	<b>j1</b>	<b>j3</b>	<b>j6</b>	<b>j10</b>
<b>chaleur</b>	3	2	2	2	2
<b>gonflement</b>	3	2	2	2	2
<b>douleur à la manipulation</b>	2	2	1	1	1
<b>douleur à la pression</b>	2	2	1	1	1
<b>signes fonctionnels</b>	2	1	1	0	0
<b>tests de mobilisation</b>	1	0			
<b>appréciation</b>		B	B	TB	TB
<b>score total</b>	13	9	7	6	6
<b>signes physiques</b>	10	8	6	6	6
<b>bilan signes physi/fonct</b>	6,2	4,3	3,5	3,5	2,5
<b>radiographie</b>	Oui				
<b>échographie</b>	Oui				

Abréviations utilisées :

j0 = jour 0 = jour de l'examen clinique initial (avant traitement)

j1 = jour 1

appréciation : évaluation de l'efficacité du traitement

N = nulle ; Med = médiocre ; Mo = moyenne ; B = bonne ; TB = très bonne

Bilan signes physi/fonct = bilan signes physiques/ signes fonctionnels

