

L'ostéo-arthropathie dégénérative du cheval : Pathogénie et moyens diagnostiques

LEJEUNE J.P.¹, SCHNEIDER N.¹, HENROTIN Y.², SERTEYN D.¹

1. Secteur de Chirurgie et d'Anesthésie, Clinique équine, Département des Sciences cliniques, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, B41, B-4000 Liège.
2. Unité de Recherche sur l'Os et le Cartilage (UROC), Faculté de Médecine, C.H.U., Université de Liège, B-4000 Liège.

Correspondance : Dr. Jean-Philippe LEJEUNE
Centre européen du Cheval, Mont-le-Soie, 1, 6690 Vielsalm
Email : jph.lejeune@ulg.ac.be

RESUME : Cet article reprend les éléments importants des structures articulaires normales et une définition de l'ostéo-arthropathie dégénérative (OAD) notant l'implication de l'ensemble des constituants articulaires. La pathogénie de l'OAD est abordée à travers les facteurs de risque potentiels et les boucles cartilagino-cartilagineuse, synovio-cartilagineuse et ostéo-cartilagineuse qui insistent sur l'interaction entre les différentes structures articulaires dans la pathogénie. Les moyens diagnostiques de l'OAD sont répertoriés tant au niveau de l'imagerie classique et de l'imagerie de pointe comme l'imagerie par résonance magnétique, la scintigraphie et la tomographie qu'au niveau des marqueurs du métabolisme cartilagineux et osseux. En conclusion, la pathogénie de l'ostéo-arthropathie dégénérative est multi-factorielle, ce qui en rend l'étude complexe. L'affection est caractérisée par un déséquilibre entre les processus de synthèse et de dégradation du cartilage articulaire, à côté duquel l'inflammation se développe et mène à la symptomatologie clinique. A des degrés variables selon les situations, la synovite, la libération de médiateurs de la dégradation et/ou l'influence mécanique ou biochimique de l'os sous-chondral peuvent jouer un rôle dans la pathogénie. Le développement des techniques d'imagerie et d'étude du métabolisme cartilagineux et osseux permettent de décrire de manière précise les atteintes articulaires et apportent progressivement des éclaircissements quant à la pathogénie de l'OAD. Ces nouvelles techniques soulèvent également de nouvelles questions et ouvrent la voie à l'approfondissement de l'étude de l'OAD.

INTRODUCTION

Les ostéo-arthropathies dégénératives (OAD) sont fréquentes chez le cheval et sont des causes courantes de réforme tant chez le cheval de sport (Robert *et al.*, 1995 ; Denoix *et al.*, 1997) que chez les races lourdes (Serteyn *et al.*, 1996).

Les recherches à ce sujet sont encore nombreuses en raison d'une part de la complexité du phénomène et de sa pathogénie et d'autre part de la multiplicité croissante des moyens diagnostiques voire thérapeutiques qui en découlent. Les objectifs de cet article sont premièrement, de reprendre les éléments importants des structures articulaires normales et de définir

l'OAD, deuxièmement de présenter les éléments utiles de la pathogénie à travers les facteurs de risque potentiels, un bref résumé des facteurs biochimiques et une présentation des mécanismes pathogéniques sous la forme de « boucles pathogéniques » et troisièmement de passer en revue les moyens diagnostiques tant cliniques que d'imagerie et les marqueurs du métabolisme cartilagineux et osseux.

L'ARTICULATION SAINE

Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire est un tissu conjonctif hautement spécialisé qui ne contient qu'un seul type de cellule, le

chondrocyte. Le chondrocyte assure la synthèse et le renouvellement de la matrice extra-cellulaire (MEC). La MEC est essentiellement formée d'eau (56-70 % du poids frais), de molécules d'agrécane (10 % du poids frais ; 90 % des protéoglycanes du cartilage) et de collagène de type II (10 % du poids frais et 90 % des collagènes du cartilage) (Henrotin, 2003). Les autres molécules sont minoritaires. Il s'agit principalement des collagènes VI, IX, X, XI, XII et XIV, et des petits protéoglycanes riches en leucine, le biglycane et la décorine. La MEC contient aussi des minéraux (3 % du poids sec) et des lipides (1 % du poids sec) (Todhunter, 1996). Les agrécanes

sont constitués d'une protéine centrale à laquelle s'attachent de multiples chaînes de glycosaminoglycans (majoritairement la chondroïtine sulfate et le kératan sulfate). Les fibres de collagène confèrent au tissu une résistance aux forces de tension alors que les molécules d'agrécan contribuent à la résistance aux forces de compression grâce à leur pouvoir de rétention de l'eau engendré par leur propriétés hydrophiles (Loneux et Balligand, 1999) inhérentes à leur haut poids moléculaire et la charge négative des glycosaminoglycans qui les constituent (Caron *et al.*, 1996 ; McIlwraith, 1996 ; 2001). Le cartilage adulte n'est ni innervé ni vascularisé. La nutrition du tissu est assurée par le liquide synovial, dont la composition est conditionnée par la membrane synoviale. L'intégrité de ce dernier est donc nécessaire à celle du cartilage (Todhunter, 1996 ; Cadore et Donabedian, 1997).

Dans le cartilage, l'organisation et la composition de la matrice extracellulaire n'est pas constante. Elle varie en fonction de sa position dans le tissu. Autour du chondrocyte, trois zones sont décrites et appelées péri-cellulaire, territoriale et inter-territoriale. Elles se distinguent par leur morphologie et leur composition biochimique (Thonar *et al.*, 1999 ; Henrotin, 2003). Le chondrocyte exerce un contrôle actif sur le métabolisme des constituants de la matrice péricellulaire et territoriale (unité fonctionnelle du cartilage) mais a peu d'influence sur la matrice inter-territoriale (Poole *et al.*, 1988 ; Thonar *et al.*, 1999). L'organisation du tissu cartilagineux varie également de la surface vers la profondeur. Elle est illustrée à la figure 1. Quatre zones successives sont décrites de la surface articulaire vers l'os sous-chondral : la zone I superficielle ou tangentielle, la zone II de transition ou intermédiaire, la zone III radiée ou profonde et la zone IV calcifiée. Les trois premières sont non minéralisées et séparées de la quatrième par une démarcation visible au microscope, la « tide mark » ou « ligne de démarcation » (Todhunter, 1996 ; Cadore et Donabedian, 1997 ; Thonar *et al.*, 1999). La zone I comporte la densité cellulaire la plus élevée. Dans cette couche, les chon-

drocytes sont allongés, le grand axe de la cellule orienté parallèlement à la surface. Par contre, dans les couches plus profondes, les cellules ont une forme arrondie et sont disposées en colonnes perpendiculaires à la surface.

L'organisation des fibrilles de collagène est complémentaire de l'arrangement cellulaire du cartilage articulaire. Dans la zone superficielle, les fibrilles sont majoritairement tangentiels à la surface et confèrent au tissu une résistance aux forces de cisaillement. Dans la partie moyenne, les fibrilles forment un réseau intriqué. Dans les zones profonde et calcifiée, les fibrilles sont plus larges et perpendiculaires à la surface. Elles assurent l'ancrage du cartilage au socle osseux. De plus, la concentration en agrécane augmente de la couche superficielle vers les couches les plus profondes. La résistance à la compression en est d'autant améliorée. Il semble donc que les variations zonales du cartilage soient une adaptation fonctionnelle aux contraintes mécaniques (Todhunter, 1996).

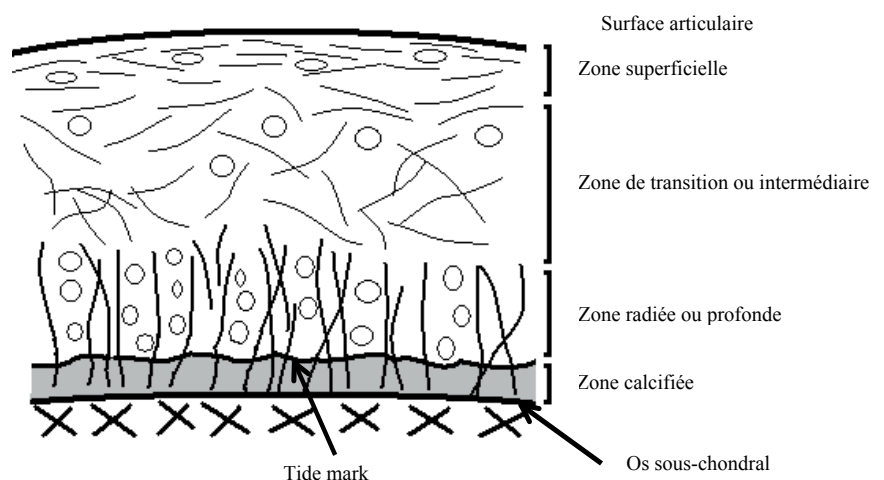
Certains auteurs pensent que, chez le cheval, l'hétérogénéité biochimique est acquise durant les premiers mois de la vie et est le résultat des contraintes mécaniques exercées sur l'articulation durant cette période (Brama *et al.*, 2000). D'autres auteurs émettent une hypothèse complémentaire selon laquelle la résistance mécanique du cartilage est déterminée par l'activité physique du poulain avant le sevrage. Ils ont conclu qu'un exercice modéré

et régulier conduit à un développement optimal de l'appareil musculo-squelettique à l'opposé de cycles d'exercices courts et intenses couplés à une station en boxe (Van de Lest *et al.*, 2002). Les différences observées entre les groupes testés renforcent l'idée de l'importance des premiers mois de la vie du poulain quant à une résistance future des articulations.

La lubrification de l'articulation

Les propriétés rhéologiques du fluide synovial sont le résultat de sa haute teneur en acide hyaluronique (AH) (Todhunter, 1996 ; Loneux et Balligand, 1999). Le fluide synovial contribue à la résistance aux forces de cisaillement et de compression générées par le mouvement (Todhunter, 1996). La lubrification des surfaces articulaires est essentiellement assurée par une glycoprotéine, la lubricine et des phospholipides qui forment à la surface du cartilage un film protecteur, limitant les forces de friction au niveau des surfaces articulaires (Palmer et Bertone, 1996 ; Schwarz et Hills, 1998 ; Simkin, 2000). La lubricine joue son rôle lors de faibles charges. La phosphatidylcholine (41 %), la phosphatidylethanolamine (27 %) et la sphingomyéline (32 %) sont les composants majeurs de la couche lipidique sur une surface cartilagineuse normale. Pour chaque type lipidique, un mélange d'acide gras a été observé, avec un pourcentage plus élevé d'acide gras insaturés que d'acides gras saturés. L'acide gras le plus abondant dans chaque cas est l'acide

Figure 1. Organisation du tissu cartilagineux. (voir texte pour explications)



oléique (Sarma *et al.*, 2001). Lors de charges plus importantes, le cartilage exprime un film hydrostatique ou « *squeeze film* » qui sépare les surfaces articulaires (Howard et McIlwraith, 1996 ; McIlwraith, 2001). La capacité à retenir l'eau, notamment grâce aux protéoglycans, est donc importante afin d'assurer une lubrification efficace (Naka *et al.*, 2005).

PATHOGÉNIE DE L'OSTÉO-ARTHROPATHIE DÉGÉNÉRATIVE

Définition

L'ostéo-arthropathie dégénérative (OAD) est une affection des articulations synoviales aboutissant à la destruction du cartilage articulaire. Cette affection est caractérisée de plus par une sclérose de l'os sous-chondral et la formation d'ostéophytes marginaux (McIlwraith, 1982).

L'OAD se définit, en médecine humaine, comme un groupe de maladies distinctes, pouvant avoir différentes étiologies, mais caractérisées par un résultat identique sur le plan biologique et morphologique. Le processus physiopathologique n'affecte pas que le cartilage articulaire, mais implique toute l'articulation, incluant l'os sous-chondral, les ligaments, la capsule articulaire, la membrane synoviale et les muscles périarticulaires (Reginster et Henrotin, 2001). Le cartilage en voie de dégénérescence présente des fibrillations et/ou des fissurations. Dans les formes les plus sévères, l'os sous-chondral est mis à nu sur une surface parfois étendue (Nuki, 1999). Des questions persistent quant à l'origine des lésions, leurs interactions et leur progression. En effet, il n'est pas rare de rencontrer des lésions du cartilage articulaire, parfois même sévères, en l'absence de lésions osseuses visibles. À l'opposé, des ostéophytes peuvent être observés dans certains cas sans lésion cartilagineuse concomitante (McIlwraith, 2001).

Une notion particulièrement intéressante tant au niveau de l'élevage qu'au niveau des aptitudes des chevaux au travail est celle des pathologies orthopédiques liées au développement. Ce groupe de maladies inclut toute mala-

die congénitale ou acquise affectant la structure, la fonction de l'os et de l'articulation ainsi que des attaches du squelette chez le cheval en croissance (Alvarado *et al.*, 1993 ; Pool, 1987). Le terme d'arthropathie dégénérative juvénile (ADj) ou maladie articulaire dégénérative juvénile (MADj) a été introduit en 1985 (Knight *et al.*, 1985). Dans ce cas, l'OAD concerne des individus jeunes au début ou avant la mise au travail. Les facteurs habituellement proposés pour l'OAD des articulations peu mobiles, à savoir le travail excessif, les traumatismes ne peuvent être invoqués dans ce cas. L'inclusion de l'OADj dans le groupe des pathologies orthopédiques liées au développement semble appropriée (Alvarado *et al.*, 1993).

Les classifications existantes

La littérature comporte plusieurs classifications basées principalement sur l'étiologie, la pathogénie et la localisation de l'atteinte. La classification usuellement acceptée de l'OAD en primaire et secondaire, il y a quelques années, se définissait comme suit : le terme « primaire » fait référence à l'origine inconnue de l'OAD tandis que le terme « secondaire » implique des facteurs prédisposants tels l'ostéochondrose, des défauts de conformation ou encore une infection de l'articulation (McIlwraith, 1982). Une évolution progressive de cette classification a été observée parallèlement à l'avancée des connaissances quant à l'étiologie et la pathogénie de l'OAD. En 1996, un modèle plus récent a été proposé par McIlwraith et divise l'OAD en 3 types distincts. Il tient compte entre autres du concept de changements pathologiques primaires au niveau de l'os sous-chondral pouvant éventuellement conduire à des dommages secondaires du cartilage articulaire. Le type I est associé à de la synovite et de la capsulite. Il est rencontré communément au niveau du carpe, du boulet, des articulations distales du tarse, des articulations interphalangiennes. Ce premier groupe reprend également les OAD secondaires à des stress mécaniques répétitifs, situations dans lesquelles la synovite et la capsulite sont présentes. Le type II est associé et souvent conséquent à

d'autres atteintes comme des fractures intra-articulaires, traumatismes, ostéochondrose, maladie ou atteinte de l'os sous-chondral, lésions kystiques sous-chondrales, arthrite septique et fragmentation de la rotule. La lésion la plus fréquente affectant la surface articulaire de la rotule est une fragmentation ostéochondrale associée à la desmotomie du ligament rotulien médial (McIlwraith, 1996) qui est parfois pratiquée en traitement lors d'accrochement de la rotule (Walmsley, 2003). Le type III est caractérisé par une érosion accidentelle ou non progressive du cartilage (McIlwraith, 1996).

Facteurs de risque de l'ostéo-arthropathie dégénérative chez le cheval

La médecine vétérinaire a pointé plusieurs facteurs de risque prédisposant à l'OAD.

• Âge

L'influence de l'âge sur la prévalence radiologique de l'OAD chez le cheval a été décrite en 1999 par Cantley et collaborateurs, au sein d'une population de chevaux sauvages, au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne antérieure. La sévérité des lésions augmente avec l'âge des chevaux (Cantley *et al.*, 1999). Une autre étude a évalué de manière statistique l'influence de l'âge sur la présence d'images radiologiques anormales chez les trotteurs français. Les chevaux de plus de 30 mois présentent significativement ($p < 0.05$) plus d'images anormales que les deux classes de chevaux plus jeunes (de 21 à 24 mois et de 24 à 30 mois) (Geffroy *et al.*, 1997). Il est admis que la prévalence de l'OAD augmente avec l'âge (McIlwraith, 1996). Au cours du vieillissement, les tissus articulaires et péri-articulaires subissent des modifications structurelles qui altèrent les propriétés biomécaniques. Le cartilage articulaire est fragilisé et subit des contraintes mécaniques anormalement élevées. Ces conditions biomécaniques défavorables pourraient expliquer le rôle joué par le vieillissement dans l'initiation et la progression des lésions du cartilage.

• Poids

L'excès de poids a été clairement identifié comme facteur de risque de l'ostéoartrite du genou chez l'homme (Nuki, 1999). Dans l'espèce équine, l'influence du poids sur les affections articulaires reste hypothétique. Une influence du poids sur la prévalence des atteintes de l'articulation interphalangienne distale et de l'os naviculaire a été mise en évidence dans une étude portant sur des trotteurs français. Dans cette étude, les auteurs ont comparé trois catégories de poids (moins de 440 kg, entre 440 et 480 kg et plus de 480 kg). Les chevaux de la catégorie intermédiaire présentaient significativement ($p = 0.0001$ et $p = 0.0005$ respectivement) plus de lésions que les autres pour les deux sites (Geffroy *et al.*, 1997).

• Sexe

L'influence du sexe des individus est systématiquement évaluée dans la majorité des études consacrée à l'étiopathogénie des affections ostéo-articulaires. Chez les trotteurs français, les femelles présentent significativement ($p = 0.001$) plus de lésions au niveau de l'articulation interphalangienne distale et de l'os sésamoïde distal que les mâles (Geffroy *et al.*, 1997). Une autre étude a mis en évidence plus d'images radiographiques anormales au niveau du pied antérieur, des articulations interphalangiennes proximales antérieure et postérieure, des boulets antérieur et postérieur, du carpe, du jarret et du grasset chez les femelles que chez les mâles (Denoix *et al.*, 1997). Dans l'interprétation de ses résultats, Denoix et collaborateurs (1997) soulevaient une hypothèse intéressante sur la propension des femelles qu'il a examinées à présenter plus de lésions. Cette différence légère entre les sexes pourrait résulter d'une sélection empirique mais fondée de la part des vendeurs qui ont tendance à garder leurs meilleures femelles qui n'étaient donc pas présentes dans l'échantillon étudié.

• Race

La race est un facteur déterminant la prévalence et la localisation préférentielle des lésions ostéo-articulaires en général. Une étude comparative a confronté une population de trotteurs

français à des chevaux Selles français et des anglo-arabes. Les auteurs ont remarqué une fréquence significativement plus élevée d'images radiologiques anormales (IRA) au niveau du boulet postérieur chez les trotteurs en comparaison avec les autres chevaux de sport (Geffroy *et al.*, 1997). À titre d'exemple, la prévalence des IRA du tarse proximal chez les trotteurs français observée est de 10,5 % (Geffroy *et al.*, 1997), similaire à celle observée précédemment chez des trotteurs (Sandgren *et al.*, 1993), alors qu'elle atteint 14,3 % chez les chevaux de Selles français (Denoix, 1996).

• Trauma direct

En médecine vétérinaire équine, l'OAD est souvent secondaire à un traumatisme important au niveau de l'articulation. Des dommages considérables peuvent être infligés au cartilage articulaire, que ce soit lors de fracture intra-articulaire ou lors de choc direct (McIlwraith, 2001). Les fractures ostéo-chondrales sont causées par des forces de cisaillement (« *shear stresses* ») appliquées rapidement (Tomatsu *et al.*, 1992 ; Radin, 1999). La ligne de démarcation, jonction entre le cartilage articulaire non minéralisé et le cartilage calcifié, ainsi que la jonction entre le cartilage calcifié et l'os sous-chondral ont toutes deux une structure sinueuse qui confère une bonne résistance aux forces appliquées parallèlement à la surface du cartilage (Radin, 1999). De plus, les fibres de collagène ancrées à l'os sous-chondral, et disposées perpendiculairement à la ligne de démarcation augmentent la résistance de cette zone aux forces de cisaillement. En conséquence, la lésion va se produire au niveau de l'os trabéculaire, situé juste sous l'os sous-chondral (Radin, 1999).

• Stress mécaniques répétitifs

Cette situation correspond à une apparition insidieuse de l'OAD. Des contraintes s'accumulent au niveau des structures articulaires comme lors de réception d'obstacles, de travail de deux pistes, notamment sur un sol trop dur ou des sorties régulières sur un sol caillouteux. L'importance du rôle des facteurs mécaniques dans la pathogé-

nie de l'OAD n'est plus à démontrer (Caron, 2003). Ainsi, les anomalies de parage peuvent représenter un stress mécanique et donc agir comme facteur étiologique possible de boiterie. Les anomalies de parage et de conformation induisent des perturbations sévères et notamment des contraintes articulaires anormales (Caudron, 1997). C'est ici qu'intervient la notion de « pied balancé » qui correspond à un parage idéal pour le cheval. Dans le plan sagittal, un axe paturon-pied rectiligne est conseillé. Le parage idéal peut également être approché en traçant un triangle entre le centre articulaire interphalangien distal, la pince et les talons qui représentent respectivement les points de bascule antérieure et postérieure. Ce triangle est isocèle lors de parage correct. Dans le plan frontal, le parage idéal correspond à un poser à plat et une répartition égale des charges lors de la phase intermédiaire de l'appui qui correspond au moment où les répercussions articulaires des charges sont maximales. Le parage idéal pour un cheval bien conformé (pas de varus ni de valgus) correspond à des fibres cornées en pince perpendiculaires avec le sol (Caudron, 1997).

• Alimentation

Outre la surcharge pondérale, le type d'alimentation des chevaux, principalement durant la croissance, a été étudié de manière récurrente quant à son influence sur les affections orthopédiques. Plusieurs aspects sont envisagés parmi lesquels l'apport énergétique, le taux protéique et les équilibres minéraux, mais les liens avec l'affection orthopédique ne concernent pas directement l'OAD. En effet, un excès d'énergie digestible, de phosphore, un rapport calcium/phosphore faible, une déficience en cuivre sont autant de facteurs fortement suspectés de favoriser les lésions d'ostéochondrose (OCD). Cette dernière est une des pathologies orthopédiques du développement les plus représentées (Jeffcott et Savage, 1996). Plus précisément, les excès de carbohydrates provoquant de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie postprandiale sont cités en tant que facteurs étiologiques éventuels de l'OCD. L'excès protéique n'est plus systématiquement associé à

des maladies orthopédiques du développement depuis quelques années (Ralston, 1997). La notion d'acides aminés essentiels ou limitants est également importante dans l'alimentation du poulain. La lysine et la thréonine sont les premiers acides aminés limitants pour la croissance chez le cheval (Saastamoinen, 1996).

Les facteurs biochimiques de l'ostéo-arthropathie dégénérative

La faillite structurelle et fonctionnelle du cartilage articulaire résulte d'une perte d'équilibre entre, d'une part, la combinaison d'un stress mécanique et du dysfonctionnement métabolique des tissus articulaires, et d'autre part, la capacité de ces tissus articulaires à supporter une agression et à réparer les dommages constitués. D'une manière générale, la destruction structurelle du cartilage articulaire et de l'os sous-chondral résulte soit d'un stress mécanique accentué dégradant un tissu normal soit de l'impossibilité pour un cartilage déficient d'assumer les sollicitations mécaniques normales. Ces circonstances pathogéniques s'accompagnent de perturbations métaboliques importantes se traduisant par des synthèses anormales du chondrocyte et la libération excessive de médiateurs de l'inflammation et de la chondrolyse (Henrotin, 2003). Cette partie ne sera qu'abordée dans cette revue. Les différents facteurs intéressants d'un point de vue diagnostique seront repris plus bas.

Enzymes

Les **métalloprotéases** sont les principales médiatrices de la dégradation du cartilage dans l'OAD. Il s'agit essentiellement des métalloprotéases matricielles (MMPs) dont les collagénases, les agrécanases, les stromélysines, les gélatinases, ainsi que les métalloprotéases membranaires (Clegg *et al.*, 1997a ; Clegg et Carter, 1999 ; McIlwraith, 2001). La membrane synoviale, le sang, le fluide synovial et l'os sont autant de sources possibles de protéases. En particulier, suite à la composante inflammatoire de l'OAD équine, les métalloprotéases présentes peuvent trouver leur origine tant au sein des cellules articulaires résidentes

qu'au sein des cellules inflammatoires (Clegg *et al.*, 1997a).

Le niveau d'activation effectif de l'enzyme est la caractéristique la plus importante en terme d'affection articulaire (Clegg et Carter, 1999). Le contrôle de cette activité se situe à trois paliers distincts : la synthèse, l'activation et l'inhibition (Clegg et Carter, 1999). La transformation du zymogène en enzyme actif semble résulter d'une cascade protéolytique d'activation dans laquelle agissent en synergie des protéases à sérine, des métalloprotéases et des formes activées de l'oxygène. Les activateurs du plasminogène tissulaire (t-PA) et membranaire (urokinase ou u-PA) jouent un rôle prépondérant dans cette cascade d'activation (Martel-Pelletier *et al.*, 1999). Le contrôle inhibiteur des MMPs dépend des inhibiteurs tissulaires TIMP-1, -2 et -3 (Hembry *et al.*, 1995 ; Yoshihara *et al.*, 2000). La balance MMPs/TIMPs semble déterminante dans l'évolution des dommages cartilagineux (McIlwraith, 1996). Outre le t-PA et l'u-PA, deux activateurs du plasminogène, les **protéases à sérine** comprennent aussi l'élastase et la cathepsine-G qui proviennent des neutrophiles (McIlwraith, 1996 ; 2001).

Les **protéases à cystéine**, à savoir les cathepsines-B, -H et -L, qui sont des protéases lysosomiales, gardent un rôle controversé (McIlwraith, 1996 ; 2001).

Les **protéases à acide aspartique** sont représentées majoritairement par un enzyme lysosomal, la cathepsine D. Son activité protéolytique dans des conditions inflammatoires n'a pas été étudiée chez le cheval (McIlwraith, 2001).

Cytokines

Les cytokines peuvent être classées en trois catégories : les cytokines cataboliques, régulatrices ou anabolisantes selon leur activité biologique principale exercée sur le cartilage. Cette classification est régulièrement utilisée dans les articles de synthèse traitant ce sujet (Van den Berg *et al.*, 1999 ; Goldring, 2000). Au sein de l'articulation, ces cytokines peuvent être produites par les chondrocytes, les cellules de la membrane synoviale et de l'os sous-

chondral.

Espèces activées de l'oxygène

Les espèces activées de l'oxygène et de l'azote (RNOS pour « *reactive nitrogen oxygen species* ») comprennent une famille de composés caractérisés par leurs propriétés oxydantes. Certains d'entre eux sont des espèces radicalaires. Ces radicaux libres sont caractérisés par la présence d'un électron célibataire responsable de leur très grande réactivité et donc de leur courte durée de vie. Pour assurer l'appariement de leur électron célibataire, les radicaux libres réagissent avec la plupart des molécules qui leur cèdent un électron (arrachement de •H le plus souvent) et deviennent radicalaires à leur tour (Deby *et al.*, 1995).

Tous les RNOS n'ont pas le même pouvoir oxydant ni la même toxicité, cette dernière étant liée à la structure du RNOS, mais aussi à sa durée de vie et à son endroit de production. Les RNOS agissent de manière non spécifique de sorte que les cibles sont variées et, théoriquement, toutes les biomolécules peuvent être atteintes. Il y a cependant des cibles plus sensibles comme les lipides insaturés, certains acides aminés, des composés aromatiques, certains nucléotides. Rappelons que les RNOS sont considérés comme jouant un rôle normal dans la transduction du signal cellulaire, au niveau de la régulation de la balance oxydo-réductrice : ils agissent comme seconds médiateurs et interviennent dans de nombreux processus cellulaires comme la régulation des récepteurs, des activités enzymatiques, la liaison des facteurs de transcription (Schrek *et al.*, 1991) et l'expression des gènes. Produits en excès, les RNOS sont associés à de nombreuses affections dont les affections articulaires (Thannickal et Fanburg, 2000). L'implication des RNOS dans les affections articulaires vient du fait que les chondrocytes et les synoviocytes semblent posséder une NADPH-oxydase qui produit l'anion superoxyde (mais en concentrations bien inférieures à celles produites par les phagocytes) et une xanthine déshydrogénase cytosolique (Tiku *et al.*, 1990, Rathakrishnan *et al.*, 1993). Des indications ciblant les synoviocytes comme source privi-

légée des RNOS ont été récemment relevées (Schneider *et al.*, 2005). Les altérations locales consécutives des cycles d'anoxie-réoxygénation vont entraîner une réaction inflammatoire responsable de l'appel des leucocytes et de leur activation, particulièrement lors de la reperfusion. Selon Rubin et Farber (2001), les responsables de la production des RNOS dans l'anoxie-réoxygénation articulaire sont la xanthine oxydase des cellules articulaires et les neutrophiles qui sont attirés, adhèrent à la surface cellulaire modifiée durant l'ischémie et libèrent des RNOS.

Prostaglandines

Il est reconnu que la prostaglandine E₂ (PGE₂), joue un rôle dans la cascade de dégradation cartilagineuse ainsi que dans l'homéostasie normale de ce tissu (Rechenberg *et al.*, 2000). Son rôle serait conséquent à son activité pro-inflammatoire plutôt que chondrolytique directe (Cadore et Donabedian, 1997).

Substance P et autres neuropeptides

Selon Bowker et collaborateurs (1993), l'interaction des neurotransmetteurs entre eux et avec le système immunitaire et capillaire est possible et sert à modifier les conditions dans la cavité articulaire.

Les mécanismes pathogéniques

Les médiateurs biochimiques impliqués dans l'OAD sont actifs au sein de trois boucles pathogéniques, mettant en relation le cartilage, la membrane synoviale et l'os sous-chondral (Henrotin, 2003).

Boucle cartilagineo-cartilagineuse

Le chondrocyte synthétise dans son environnement immédiat des métalloprotéases et des RNOS qui sont responsables de la chondrolyse péricellulaire. Il synthétise également des cytokines (IL-1 β , TNF α , TGF β s, IL-6...) qui régulent de façon autocrine ses propres fonctions métaboliques (Henrotin et Reginster, 1999 ; Tetlow *et al.*, 2001). Une lésion mécanique du cartilage induit d'importantes modifications métaboliques et morphologiques des chondrocytes dans son voisinage (Adams et Brandt, 1991 ; Van der Kraan *et al.*, 1992 ; Appleyard *et al.*, 1999). Chez l'homme, la forma-

tion de clones est observée, même aux stades les plus avancés de la maladie (Kusuzaki *et al.*, 2001). Des chondrocytes apoptotiques ou nécrotiques sont également visibles (Tew *et al.*, 2000). Le nombre de cellules en apoptose dans le cartilage arthrosique varie de 0 à 6 % selon les auteurs et la sévérité des lésions dégénératives. Ces résultats suggèrent que l'apoptose des chondrocytes ne soit pas un processus pathogénique important dans cette maladie (Blanco *et al.*, 1998 ; Hashimoto *et al.*, 1998 ; Aigner *et al.*, 2001a ; 2001b ; Kim *et al.*, 2001).

Boucle synovio-cartilagineuse

L'atteinte de la membrane synoviale est un événement important de la pathogénie de l'OAD. Cette atteinte peut entraîner la libération d'enzymes de dégradation, de prostaglandines, de radicaux libres et de cytokines (McIlwraith, 2001). Il en résulte une attaque de la couche superficielle du cartilage et une stimulation des chondrocytes à produire davantage de facteurs cataboliques. Ainsi s'installe un cercle vicieux entre le cartilage et la membrane synoviale, responsable en partie de la progression des lésions structurelles du cartilage arthrosique (Spector *et al.*, 1997 ; Sharif *et al.*, 2000).

Boucle ostéo-cartilagineuse

Dans l'articulation, l'os et le cartilage forment une unité biomécanique responsable de l'amortissement de 35 % des contraintes mécaniques exercées sur l'articulation. L'os sous-chondral absorbe 30 % et le cartilage 5 % seulement (Henrotin, 2003). Il en découle que toute modification des propriétés mécaniques de l'os sous-chondral se répercutent sur les capacités d'amortissement de l'articulation. Deux théories tentent d'expliquer le rôle joué par l'os sous-chondral dans la dégradation cartilagineuse. Il s'agit de la théorie mécanique et de la théorie biochimique.

La théorie mécanique invoque l'épaississement de l'os sous-chondral et sa rigidification qui en découle, qui contribuent à l'augmentation des contraintes mécaniques sur le cartilage. Des études réalisées sur le primate (macaque *fascicularis*) (Carlson *et al.*, 1994 ; Carlson *et al.*,

1996), mais également chez l'homme (Radin *et al.*, 1970 ; Radin *et al.*, 1986), indiquent que les altérations de l'os sous-chondral précèdent celles du cartilage et que son durcissement progressif est un facteur déclenchant dans la dégradation du cartilage. Une étude sur des chevaux sauvages a testé l'hypothèse suivante : la densité minérale de l'os sous-chondral de l'éminence proximo-dorsale de la première phalange augmenterait parallèlement à la lésion du cartilage adjacent. Tant les radiographies que les mesures de densité osseuse tendaient à confirmer cette hypothèse (Cantley *et al.*, 1999). Radin en 1999 appuie le fait que des analyses morphométriques, radiographiques et scintigraphiques ont permis de démontrer expérimentalement que les charges répétées des articulations entraînent la sclérose de l'os sous-chondral. Les résultats de l'étude sur les chevaux sauvages montrent une densité minérale osseuse plus importante juste sous la lésion cartilagineuse. L'auteur pense que l'augmentation de la rigidité de l'os sous-chondral peut générer des forces de déchirement dans le cartilage et faire progresser voire initier des dommages cartilagineux (Cantley *et al.*, 1999). Cette théorie est contestée par d'autres études réalisées chez le chien, le lapin et l'homme, qui suggèrent que la sclérose sous-chondrale est la conséquence de l'altération des propriétés mécaniques du cartilage, et donc est secondaire à la dégradation de ce dernier (Dedrick *et al.*, 1993 ; Watson *et al.*, 1996).

La théorie biochimique fait appel aux modifications phénotypiques de l'ostéoblaste et au dysfonctionnement qui accompagnent les modifications structurelles de l'os sous-chondral. Ce dysfonctionnement des ostéoblastes se manifeste par l'accumulation de substance ostéoïde et une faible minéralisation (Grynepas *et al.*, 1991 ; Hannan *et al.*, 1993). Ce trouble pourrait s'expliquer par une perte de la sensibilité des ostéoblastes à l'action de la parathormone et de la PGE₂ (Hilal *et al.*, 1998). Les ostéoblastes modifiés produisent des quantités anormalement élevées d'ostéocalcine, de phosphatase alcaline, d'uPA et d'IGF-1. Ces facteurs, par des

Tableau 1 : Grades cliniques de boiterie selon l'Association Américaine de Praticiens Equins.

Grade	Description de la boiterie
0	Normal : boiterie difficile à observer quelles que soient les circonstances ;
1	Boiterie légère : difficile à observer au pas et au trot en ligne droite, apparente dans certaines circonstances ;
2	Boiterie modérée : visible au trot dans toutes les circonstances ;
3	Boiterie sévère : évidente, avec d'importantes oscillations du balancier cervico-céphalique, de la croupe, ou raccourcissement de la foulée ;
4	Suppression d'appui : appui minimal en mouvement et/ou au repos, cheval inapte à se déplacer.

mécanismes de régulation autocrine et paracrine, influencent le remodelage de l'os sous-chondral et contribuent à son épaissement. Il est également suggéré qu'ils puissent, par les micro-fractures de l'os sous-chondral, atteindre les chondrocytes du cartilage sus-jacent et influencer leur activité synthétique (Sokoloff, 1993 ; Westacott, 2002). Des études *in vitro*, ont montré la présence de dégradation d'explants de cartilage lorsque le milieu de culture est soumis à l'influence d'ostéoblastes dits « arthrosiques » (Westacott *et al.*, 1997). L'influence *in vivo* de cytokines dérivées de l'os sous-chondral sur la dégradation du cartilage dépendrait de la sensibilité des chondrocytes à ces cytokines. Les chondrocytes des couches superficielles seraient plus sensibles que ceux des couches profondes (Westacott, 2002).

MOYENS DIAGNOSTIQUES ET L'OSTÉO-ARTHROPATHIE DÉGÉNÉRATIVE

Nous allons maintenant envisager divers moyens diagnostiques qui permettent d'établir la présence d'OAD ainsi que les différents types d'atteintes observables.

Examen clinique

Tout d'abord, pour identifier l'articulation en cause, un examen clinique systématique doit être réalisé. L'anamnèse relate le plus fréquemment une évolution lente et intermittente de la boiterie. La gravité de celle-ci est évaluée puis caractérisée par 5 grades cliniques distincts basés sur la composante d'appui de la boiterie et repris dans le tableau I. Ces grades ont été adoptés par l'Association américaine des Praticiens équins en 1991. Ils restent toujours d'une grande utilité même si des nuances supplémentaires

tenant compte des modifications de la trajectoire et des déplacements longitudinaux des membres pourraient y être apportées (Denoix, 1992). L'examen clinique – y compris les tests fonctionnels et les diverses anesthésies tronculaires ou intra-articulaires – doit aboutir à une localisation précise de l'atteinte articulaire. Les examens complémentaires d'imagerie investiguent ensuite le site d'atteinte alors déterminé.

Radiographie

Un premier examen complémentaire, consiste en la recherche de lésions radiologiquement visibles. Il s'agit le plus fréquemment du premier examen mis en œuvre dans l'ordre chronologique. Les anomalies radiographiques observables dans le cadre d'OAD sont des ostéophytes, une sclérose de l'os sous-chondral, la perte de la trame trabéculaire de l'os, une diminution de l'interligne articulaire, un épaissement de l'os sous-chondral, une distension de la capsule articulaire et un œdème des tissus mous péri-articulaires (Butler *et al.*, 1993 ; May, 1996 ; McIlwraith, 1996 ; Dyson, 2003). Les enthéséophytes, des néoformations osseuses au niveau d'insertion tendineuses, ligamentaires ou capsulaires, sont les témoins d'un stress mécanique appliqué à ces structures (Dyson, 2003). Leur présence n'est pas forcément un signe direct d'OAD mais est le reflet d'une instabilité articulaire qui elle prédispose à l'apparition de l'OAD (Dyson, 2003). Depuis quelques années, la signification de la présence d'ostéophytes est également soumise à discussion. McIlwraith (2001) fait référence à des cas où des ostéophytes ne sont associés à aucune lésion cartilagineuse visible à l'arthroscopie. Cet auteur propose de ne considérer les ostéophytes en tant que

lésions d'OAD que lorsqu'ils sont associés à des changements structuraux du cartilage (McIlwraith, 2001). La mise en évidence de ces modifications cartilagineuses nécessite soit un examen échographique, dans les limites inhérentes à l'accessibilité des sites anatomiques, soit l'IRM soit l'arthroscopie (voir ci-dessous).

Les images radiologiques peuvent être caractérisées selon une terminologie de classification générale inspirée de Robert et collaborateurs (1995) et de Denoix et collaborateurs (1997). Trois catégories coexistent : la première reprend les images dites normales ou variante anatomiques, la deuxième concerne les images suspectes (principalement les formes transitionnelles entre une image normale et une image anormale) et la troisième catégorie qui reprend les images anormales. Cette dernière catégorie peut être complétée par 3 degrés descriptifs supplémentaires. Ils sont le reflet de l'importance du processus dégénératif observé d'un point de vue radiologique sans relation quant à l'impact clinique éventuel. La terminologie images radiographiques anormales (IRA) de type léger, moyen ou sévère est utilisée (Lejeune *et al.*, 2002). La figure 2 illustre une IRA de type sévère.

Echographie

L'échographie, procédé d'imagerie non-invasif est efficace dans l'exploration des tissus mous articulaires et péri-articulaires. Elle apporte des informations précises sur les changements pathologiques de la membrane synoviale, de la capsule articulaire (figure 3), des ligaments articulaires et péri-articulaires, du cartilage mais aussi de l'os sous-chondral (Caron, 2003 ; Denoix, 1996 ; McIlwraith, 1996 ; Redding, 2001 ; Desmaizeres et Cauvin, 2005). Des

Figure 2. Image radiographique. Vue latéro-médiale de l'extrémité digitale antérieure d'un étalon ardennais de 4 ans. Un remodelage osseux sévère des bords dorsaux des phalanges moyenne et distale est présent. Il s'agit d'une image radiographique anormale sévère (IRA sévère).



Figure 3. (image fournie par le Service d'Imagerie de la Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège) Image échographique obtenue à la face dorsale du boulet (coupe transversale) : synovite chronique. La membrane synoviale et en particulier le pli synovial dorsal sont épaissis. (1 = peau, 2 = capsule articulaire, 3 = pli synovial dorsal, 4 = condyle métacarpien)

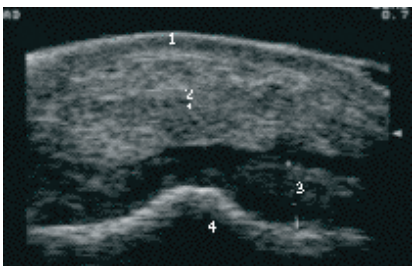


Figure 4. (image fournie par le Service d'Imagerie de la Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège) Image échographique obtenue à la face dorso-médiale du boulet (coupe longitudinale) : ostéo-arthropathie dégénérative. Des volumineux ostéophytes sont visibles sur les marges articulaires médiales de la phalange proximale et du métacarpe. (1 = peau, 2 = ostéophyte)

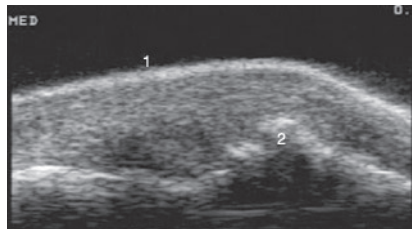


Figure 5. Image arthroscopique. Articulation du boulet (condyle médial). Articulation normale : cartilage articulaire intact (1) et franges synoviales normales (2).

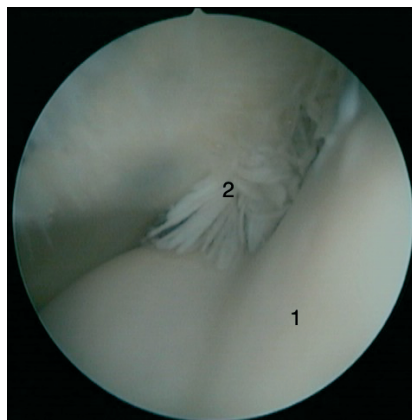


Figure 6. Image arthroscopique. Articulation du boulet (condyle médial). Augmentation de la taille et de la densité des franges synoviales (x) caractéristiques d'une synovite chronique.

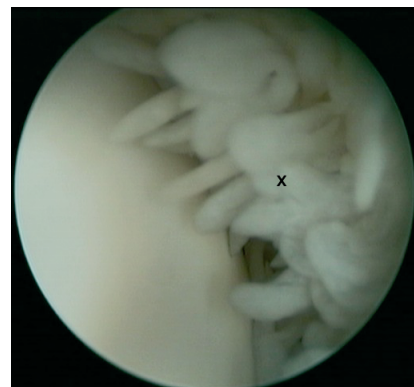
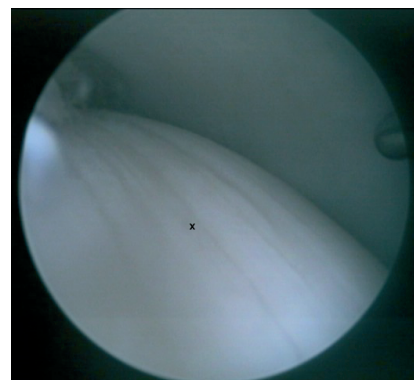


Figure 7. Image arthroscopique. Articulation du boulet (condyle médial). « Wear lines » : de fines lignes parallèles (x) présentes en surface du cartilage et dirigées dans le sens du mouvement de l'articulation.



modifications de taille, d'échogénicité et d'architecture de ces structures peuvent être observées. L'échographie est un outil performant dans la mise en évidence d'une dégénérescence débutante du cartilage artériel superficiel ainsi que dans la mesure de l'épaisseur du cartilage artériel (Toyras *et al.*, 2002). Un amincissement ou un épaississement du cartilage pourraient ainsi être objectivés en comparaison avec des valeurs normales (Tomlinsen *et al.*, 2000). Une étude récente a suivi l'évolution de la réparation des lésions cartilagineuses après une greffe de cartilage et conclu que l'échographie permettait d'obtenir des informations détaillées sur les propriétés structurelles du cartilage et de l'os sous-chondral (Laasanen *et al.*, 2003). L'examen du cartilage artériel ainsi que de l'os sous-chondral est néanmoins limité par l'accessibilité

des différentes régions anatomiques. Ainsi les cavités glénoïdales ne sont pas observables étant donné que les berges de la concavité font obstacle aux ultrasons. Les marges articulaires, elles, peuvent être facilement examinées à l'échographie. La manipulation des articulations permet néanmoins d'accroître l'étendue des régions observables (Denoux, 1996). Dans ce cas, l'échographie détecte plus précocement que la radiologie les remodelages péri-articulaires et les ostéophytes (figure 4) (Denoux, 1996).

Arthroscopie

L'arthroscopie est le troisième examen que nous envisageons ici. Il est communément admis que, outre l'échographie, les méthodes de diagnostic traditionnelles utilisées lors d'affections articulaires donnent peu d'informations sur le cartilage arti-

culaire. La radiographie par exemple ne révèle une atteinte cartilagineuse que par l'intermédiaire d'une diminution de l'interligne artériel ou d'une modification de l'os sous-chondral, c'est-à-dire à des stades avancés de l'affection (Trotter et McIlwraith, 1996). L'avantage de l'arthroscopie en tant qu'outil diagnostique est d'objectiver l'atteinte du cartilage et de la membrane synoviale dès les premiers stades de l'affection (Brommer *et al.*, 2004). La figure 5 illustre une articulation normale. Les synovites aiguës sont caractérisées par une hyperhémie avec parfois de l'œdème et des dépôts de fibrine. Les synovites chroniques quant à elles présentent des villosités épaissies et plus denses (figure 6). D'autres modifications peuvent être mises en évidence comme la formation de « rice bodies » ou « grains de riz » : des villosités de grande taille et

en forme de polypes qui peuvent se détacher (Trotter et McIlwraith, 1996). Leur formation pourrait être due à l'ischémie de la membrane synoviale (Schneider *et al.*, 2006). En ce qui concerne le cartilage proprement dit, l'arthroscopie permet de visualiser les lésions depuis les « wear lines » (figure 7), la fibrillation superficielle (figure 8) jusqu'à des érosions plus ou moins profondes (figures 9 et 10) dans le cartilage articulaire (Trotter et McIlwraith, 1996). Les « wear lines » constituent une trouvaille arthroscopique fréquente. Il s'agit de fines lignes parallèles présentes en surface du cartilage articulaire, dirigées dans le sens du mouvement de l'articulation. Leur origine et leur signification dans les affections articulaires sont incertaines (Firth, 1996 ; Pool, 1996). En médecine humaine, il existe plusieurs méthodes permettant de classer, au moyen de scores, la chondropathie dans le cadre des affections du genou. Les méthodes les plus récentes tiennent compte de la profondeur des lésions, de leur étendue et de leur localisation (Ayril et Dougados, 1999). Ces systèmes de score se sont basés sur une classification des atteintes cartilagineuses mises en évidence par arthroscopie établie par Noyes et Stabler (1989) et Ayril et Dougados (1999). Cette dernière distingue 3 degrés, divisés chacun en deux sous-catégories A et B, en fonction de l'importance du phénomène. Le degré 1 présente une surface articulaire intacte. Le degré 2 présente une surface articulaire endommagée encore

appelée lésion ouverte. Ce grade est caractérisé par toute interruption dans la surface articulaire sans mise à nu de l'os. Le degré 3 est caractérisé par une mise à nu de l'os sous-chondral.

Une étude récente concernait l'évaluation de la membrane synoviale du carpe. La technique de micro-arthroscopie qui utilise différents colorants vitaux permet une bonne visualisation des cellules et du réseau vasculaire de la membrane synoviale (Serena *et al.*, 2005)

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fournit, de manière non-invasive, des images de haute résolution, tri-dimensionnelles de tous les composants de l'articulation (Caron, 2003). Dans le cas particulier de l'AD, la membrane synoviale, le liquide synovial peut être étudié quant à sa quantité et à sa nature ainsi que les modifications de la structure et les défauts du cartilage, les ostéophytes et les modifications de l'os sous-chondral (Caron, 2003 ; Dyson *et al.*, 2003 ; Whitton *et al.*, 2003 ; Anastasiou *et al.*, 2003). Ainsi la trame de l'os sous-chondral peut être évaluée et comparée à des observations normales comme par exemple au niveau des articulations distales du tarse ou une trame normale a été décrite chez des chevaux sains par Branch et collaborateurs en 2005. L'interprétation des images obtenues nécessite une connaissance parfaite de l'anatomie (Whitton *et al.*, 2003). Une étude très récente a corrélé des lésions histologiques aux observations faites

grâce à l'IRM au niveau du pied. La plupart des lésions histologiques ont pu être observées en IRM. Les types de lésions qui ont ainsi été décrites reprennent une atteinte de la structure, de la fibroplasie, de la métaplasie fibrocartilagineuse et de l'hémossidérose des ligaments et tendons ; une atteinte trabéculaire, de l'ostéonécrose, des défauts au niveau de la corticale et une augmentation de la vascularisation de l'os. Un moins bon résultat a été obtenu pour les atteintes des parties dorsale et proximale de l'os naviculaire (Murray *et al.*, 2006a). Une autre étude a comparé les observations en IRM au niveau du pied chez des chevaux sains et des chevaux présentant une boiterie localisée au niveau du pied et confirmée par l'anesthésie du nerf digité palmaire. Les chevaux boiteux présentaient plus de lésions que les chevaux sains. Ces lésions pouvaient atteindre différentes structures anatomiques comme le tendon fléchisseur profond du doigt des phalanges, les ligaments sésamoïdiens collatéraux, l'os naviculaire, le ligament interosseux et la bourse naviculaire, l'articulation interphalangienne distale et les ligaments collatéraux de l'articulation interphalangienne distale. L'IRM peut dans ce cas se révéler utile afin de préciser le diagnostic et réaliser un bilan des atteintes qui peuvent être concomitantes (Murray *et al.* 2006b). Des mesures quantitatives de la taille du cartilage et de l'os sous-chondral peuvent également être envisagées dans le but d'en évaluer la structure et les atteintes (Murray

Figure 8. Image arthroscopique. Articulation du boulet (condyle médial). Fibrillation du cartilage articulaire (1) d'une part et hyperhémie de la membrane synoviale (2) d'autre part.

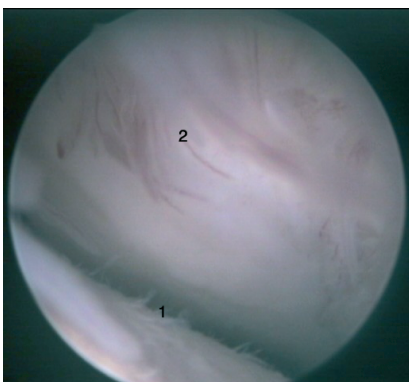


Figure 9. Image arthroscopique. Articulation du grasset (gorge de la trochlée fémorale). Erosion superficielle du cartilage articulaire (x).

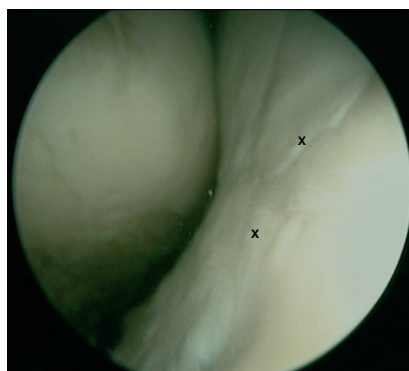
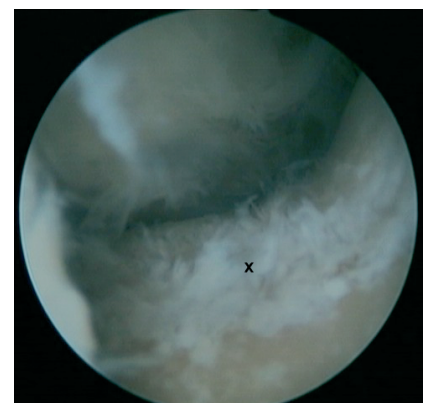


Figure 10. Image arthroscopique. Articulation du grasset (gorge de la trochlée fémorale). Erosion profonde du cartilage articulaire avec mise à nu de l'os sous-chondral (x).



et al., 2005a) et de même une évaluation quantitative de certaines structures tendineuses tel le tendon fléchisseur profond du doigt est réalisable (Murray *et al.*, 2004). Les limites de l'IRM sont principalement inhérentes aux régions du corps qui peuvent être placées dans l'aimant responsable du champ magnétique. Les régions axiales situées caudalement à la 4^e ou 5^e vertèbre cervicale et les parties proximales des membres des chevaux adultes ne peuvent être examinés (Whitton *et al.*, 2003).

Tomographie

La tomographie permet d'étudier de manière approfondie les structures osseuses distalement au tiers distal des tibia et radius (Garcia-Lopez, 2003). Son utilisation est la plus indiquée dans les diagnostics d'ostéo-arthropathie, d'atteinte de l'os sous-chondral (Hanson *et al.*, 1996), de lésions osseuses de type kystique (Garcia-Lopez et Kirker-Head, 2004) et de fractures complexes. La densité minérale osseuse peut également être investiguée. Un suivi de l'effet de l'entraînement sur la densité osseuse peut ainsi être observé (Kawcak *et al.*, 2000 ; Firth et Rogers, 2005). Une visualisation performante de la phalange distale et de l'os naviculaire est obtenue par cette technique (Garcia-Lopez, 2003).

Scintigraphie

La scintigraphie apporte des informations quant au métabolisme osseux de la région étudiée. Ce sont donc les modifications osseuses qui sont mises en évidence : augmentation de l'intensité au niveau des os de l'articulation atteinte d'OAD, principalement au niveau de l'os sous-chondral et au niveau de la jonction ostéo-chondrale des ostéophytes (Caron, 2003). L'intérêt de cette technique serait la détection précoce de l'affection, avant la présence de signes radiographiques. Ainsi, une étude récente a été consacrée à la comparaison de la région distale du tarse chez des chevaux sains, des chevaux boiteux mais sans lésions radiographiques et des chevaux boiteux avec des lésions radiographiques. La deuxième catégorie de chevaux présentait une augmentation d'activité à l'examen scintigraphique tandis

que la troisième catégorie présentait plus d'activité que les deux premières (Murray *et al.*, 2005b). L'efficacité du diagnostic d'une ostéo-arthropathie de l'articulation talo-calcaneenne est améliorée grâce à l'utilisation de la scintigraphie (Smith *et al.*, 2005). L'utilisation de la scintigraphie en complément d'autres techniques d'imagerie peut donc se révéler d'un grand intérêt (Denoi, 1993). Les désavantages de cette technique sont d'une part son manque de spécificité, étant donné que l'os répond aux diverses atteintes par une augmentation de son *turnover*, ainsi que l'absence d'un marqueur spécifique du cartilage (Caron, 2003). Un autre désavantage pourrait être, lors des cas d'AD chronique, l'absence d'activité particulière au niveau de l'articulation en cause, le métabolisme osseux étant revenu à la normale.

Marqueurs du métabolisme cartilagineux

Les biomarqueurs sont des indicateurs d'un *turnover* anormal d'un tissu squelettique (Billinghurst, 2002). Ces marqueurs sont souvent produits dans le métabolisme normal des tissus squelettiques, mais dans le cas d'affection articulaire, la balance entre le catabolisme et l'anabolisme est perturbée. En conséquence, les concentrations de biomarqueurs peuvent augmenter ou diminuer (McIlwraith, 2005).

Les biomarqueurs sont dits directs s'ils proviennent des tissus articulaires ou sont des enzymes agissant uniquement au niveau des tissus articulaires. Ces marqueurs donnent des informations sur le catabolisme et l'anabolisme de la matrice cartilagineuse. Ils sont dits indirects s'ils ont une influence potentielle sur le métabolisme des tissus articulaires ou sur l'intégrité de la matrice cartilagineuse (McIlwraith, 2005).

Les biomarqueurs directs du processus anabolique du cartilage

Le carboxypeptide du collagène de type II (CPII) est décrit comme étant très utile pour la mesure de la synthèse du collagène de type II (McIlwraith, 2005). Des taux significativement plus élevés ont été démontrés lors

d'ostéochondrose au niveau du sérum chez le cheval (Frisbie *et al.*, 1999) ainsi qu'au niveau du fluide synovial (Lavery *et al.*, 2000).

L'épitope CS-846 de la chondroïtine sulfate est présent au stade fœtal et lors d'OAD mais pas dans le cartilage adulte équin sain. Il s'agit d'un marqueur de la synthèse d'aggrecan (Frisbie, 2003). En cas d'affection articulaire chez l'homme, ses taux sont plus élevés au niveau synovial et dans une moindre mesure au niveau sérique. Des informations similaires ont été obtenues chez des chevaux atteints d'ostéochondrose (Frisbie *et al.*, 1999).

Les biomarqueurs directs du processus catabolique du cartilage

Les fragments du collagène de type II permettent de mesurer la dégradation du collagène de type II, mesure utile tant dans le monitoring de l'OAD que dans l'ostéochondrose (McIlwraith, 2005). Des niveaux significativement plus élevés, tant dans le sérum que dans le liquide synovial ont été observés chez le cheval (Billinghurst *et al.*, 1997) lors d'OAD induite expérimentalement. Plusieurs anticorps dirigés contre ces fragments de dégradation du collagène de type II ont été utilisés chez le cheval dont le Col2-3/4C_{short} (Lavery *et al.*, 2002), une technique immunoradiologique développée par Billinghurst et collaborateurs (1997) qui détecte la dégradation des collagènes de types I et II et le 234CEQ spécifique du collagène de type II, une autre technique immunoradiologique développée par Billinghurst et collaborateurs (2001).

Les glycosaminoglycans (GAGs) sont mesurés dans le fluide synovial par un dosage en spectrophotométrie (1,9 diméthylmethylene blue ou DMMB *assay*). Des taux plus élevés ont été observés chez des chevaux atteints d'OCD ou d'arthrite traumatique (Alwan *et al.*, 1991). Une étude récente a montré qu'il n'y avait pas d'élévation des taux de GAGs dans le fluide synovial dans des articulations saines lors d'exercice modéré (Van den Boom *et al.*, 2005a). Une étude récente a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre le taux de GAGs dans le fluide synovial et le contenu en

GAGs du cartilage ni la présence de lésions débutantes du cartilage (Van den Boom *et al.*, 2005b). L'utilité de ce biomarqueur semble donc moins évidente. Toutefois, cette étude se limite à la surface articulaire proximale de la première phalange. La concentration sérique en GAGs peut également être étudiée. Des taux significativement plus élevés ont été montrés chez des chevaux où de l'OAD avait été induite expérimentalement (Frisbie *et al.*, 2003).

La valeur du kératan sulfate (KS) en tant que biomarqueur est fortement remise en question étant donné le manque de corrélation observé avec la présence de lésions du cartilage (Frisbie, 2003 ; McIlwraith, 2005).

La COMP (*cartilage oligomeric matrix protein*) est une protéine non collagénique abondante dans le cartilage. Elle n'est pas spécifique du cartilage et a été identifiée au niveau de tendons, ménisque et de la membrane synoviale (Frisbie, 2003 ; McIlwraith, 2005). Les concentrations dans le fluide synovial et dans le sérum de la COMP, dosées par ELISA, se sont révélées plus faibles chez les chevaux atteints d'affections articulaires, tant septiques qu'aseptiques (Misumi, 2002 ; McIlwraith, 2005). Par contre lors de fracture ostéo-chondrale du carpe, des taux plus élevés ont été rapportés (Skjoldstrand, 2005). Les produits de dégradation de cette protéine peuvent également être dosés afin d'évaluer le métabolisme catabolique du cartilage (Arai *et al.*, 2005).

L'aggrecanase est l'enzyme principal de la dégradation de l'aggrecan, un membre des ADAMTs (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*). Des indices de taux plus élevés d'aggrecanase en cas d'affections articulaires chez le cheval ont été suggérés (McIlwraith, 2005).

Les biomarqueurs indirects du métabolisme cartilagineux

Parmi les cytokines, l'interleukine-1 ou Il-1 est reconnue comme étant un médiateur central de la dégradation du cartilage et est utilisée dans de nombreux modèles expérimentaux afin de reproduire les conditions de l'OAD grâce à des chondrocytes équins (Tung *et al.*, 2002). Une influence

de l'Il-1 sur l'expression génique du chondrocyte a été mise en évidence (Takafuji *et al.*, 2005). Une étude récente a écarté l'hypothèse que la prédisposition à développer de l'OAD soit due à une sensibilité différente d'une région particulière aux stimuli de l'Il-1 (Little *et al.*, 2005). En ce qui concerne le diagnostic, l'Il-1 n'est pas plus spécifique que les concentrations de cellules inflammatoires (McIlwraith, 2005). L'interleukine-6 ou Il-6 par contre est reconnue comme étant sensible et spécifique (Bertone *et al.*, 2001 ; McIlwraith, 2005). Le rôle du *tumor necrosis factor- α* ou TNF- α dans la dégradation cartilagineuse reste controversé (McIlwraith, 2005).

Parmi les métalloprotéinases matricielles (MMPs), les MMP-1, -2 et -9 ont montré des concentrations, dans le fluide synovial, plus élevées dans différentes affections articulaires équinnes incluant l'OAD (Clegg *et al.*, 1997a ; 1997b ; Van den Boom *et al.*, 2005b). Les eicosanoïdes et notamment la prostaglandine E2 sont des marqueurs fiables de la présence d'affection articulaire équine (Bertone *et al.*, 2001 ; McIlwraith, 2005).

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré, notamment chez le cheval, le rôle de l'*Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) dans le développement du cartilage (Luyten *et al.*, 1988 ; Nixon *et al.*, 2001 ; van der Kraan *et al.*, 2002 ; Fortier *et al.*, 2002a ; 2002b ; Dart *et al.*, 2003 ; Fortier *et al.*, 2004). L'IGF-1 semble fonctionner comme un signal inducteur de la chondrogenèse et comme un facteur de croissance anabolique dans l'homéostasie du cartilage. L'IGF-I, un polypeptide constitué d'une simple chaîne de 70 acides aminés, est un facteur de régulation de la croissance et de la prolifération cellulaire. La plupart des réponses métaboliques et mitogéniques font intervenir le récepteur de l'IGF-I de type I, un récepteur à tyrosine kinase exprimé dans de nombreux types cellulaires. L'intervention du récepteur et son activation sont déterminées par la disponibilité de l'IGF-I. La majorité de l'IGF-I circulant est lié aux IGF-binding proteins (IGFBPs) sous la forme de complexes de haute affinité. La demi-vie dans le sérum, la dis-

tribution tissulaire et la disponibilité biologique de l'IGF-1 est par conséquent majoritairement dépendante des IGFBPs (Dubaquié *et al.*, 2001). La famille des IGFBPs comporte six protéines bien caractérisées (IGFBP-1 à -6) qui ont été identifiées, entre autres, chez le cheval (Prosser *et al.*, 1992 ; Malinowski *et al.*, 1996). Ces protéines de liaisons agissent comme protéines de transport au niveau du plasma et prolongent la demi-vie de l'IGF-1, lui donnent un moyen de localisation tissulaire, modulent l'interaction de l'IGF-1 avec ses récepteurs, et, dans certains cas, ont leurs propres effets sur les cellules indépendamment de l'IGF-1 (Studer *et al.*, 2000). Les IGFs participent à la croissance et au fonctionnement de presque tous les organes du corps et sont synthétisés par le foie et localement par plusieurs autres organes (Daughaday *et al.*, 1989). Dans le contexte de l'affection articulaire, l'IGF-1 est considéré comme un facteur anabolique essentiel dans la régulation du métabolisme cartilagineux et exerce ses effets via le récepteur de type I auquel il se lie au niveau de la membrane chondrocytaire. Les mécanismes de contrôle des effets de l'IGF-1 incluent des modifications du niveau de ce facteur de croissance, de son récepteur et/ou de l'affinité ou de la disponibilité de l'IGF-1 vis-à-vis de son récepteur. La perturbation de l'un des éléments repris ci-dessus pourrait induire une dysrégulation des mécanismes impliqués dans le contrôle local de l'intégrité des tissus articulaires (Martel-Pelletier *et al.*, 1998b). Des poulains atteints d'ostéochondrose présentaient une activité sérique de l'IGF-1 significativement plus basse que des poulains sains (Sloet *et al.*, 1999). De jeunes chevaux ardennais atteints d'ostéo-arthropathie interphalangienne dégénérative juvénile présentaient des taux d'IGF-1, dosé par un kit commercial ELISA (Biocode Hyclon, Liège, Belgique), significativement plus bas que les chevaux sains (Lejeune *et al.*, 2007). Des recherches récentes se sont intéressées aux applications de la thérapie génique pour la réparation cartilagineuse chez le cheval, notamment en rapport avec l'IGF-1 et avec la protéine antagoniste du récepteur à l'IL-1 (Nixon *et al.*,

2000 ; Frisbie *et al.*, 2002 ; Haupt *et al.*, 2005).

Dans le contexte du métabolisme osseux, l'IGF-1, en complément d'autres facteurs de croissance comme le *transforming growth factor* β (TGF- β) et le *fibroblast growth factor*, joue un rôle important dans le processus de remodelage de l'os et a un effet favorable sur la cicatrisation des fractures. Zofkova suggérait en 2003 que la synthèse inadéquate de facteurs de croissance pouvait être une des causes de l'ostéoporose humaine. Au niveau de la plaque de croissance, beaucoup de facteurs de croissance comme l'IGF-1 mais aussi l'*Indian hedgehog*, le PTHrP, le *fibroblast growth factor*, les protéines morphogéniques osseuses et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire sont considérés comme étant des régulateurs cruciaux de la prolifération et de la différenciation chondrocytaire. Ces facteurs de croissance sont impliqués dans les pathologies orthopédiques du développement (van der Eerden *et al.*, 2003). L'acide hyaluronique (AH), majoritairement synthétisé par les synovocytes, voit sa synthèse augmenter lors d'inflammation de la membrane synoviale. Il peut être dosé dans le liquide synovial ou dans le plasma. Des associations entre des taux plasmatiques élevés et des affections articulaires de type arthrosique ont été relevées en médecine humaine (McIlwraith, 2005) avec même une valeur prédictive quant à l'évolution de l'affection (Pavelka *et al.*, 2004).

Les biomarqueurs du métabolisme osseux

Les biomarqueurs directs du processus anabolique osseux

Les propeptides carboxy et amino terminaux (PICP pour *procollagen I C-terminal peptide* et PINP pour *procollagen I N-terminal peptide*) résultent du clivage de la molécule de pro-collagène lors de la synthèse du Collagène de type I. Malheureusement le collagène de type I n'est pas spécifique de l'os. Il est également présent dans les tendons, les ligaments et la peau. Chez le cheval, les taux sériques de PICP diminuent avec l'âge et augmentent avec un exercice intensif sur tapis roulant (Price *et al.*, 1995a ; 1995b ; Hiney *et al.*, 2000). Le dosage

du PINP chez le cheval nécessiterait le développement d'un test spécifique étant donné l'absence de réactivité croisée lors de l'utilisation du test humain (Allen, 2003).

L'ostéocalcine est une protéine non collagénique associée au turnover osseux. Elle peut être dosée dans le liquide synovial ou dans le sérum mais l'ostéocalcine présente dans l'articulation pourrait être dérivée de la circulation systémique (Salisbury et Sharif, 1997 ; McIlwraith, 2005). L'ostéocalcine diminue avec l'âge (Carstanjen *et al.*, 2005). Elle peut être dosée au moyen d'un test spécifique équin à l'aide d'une technique immunoradiologique (Carstanjen *et al.*, 2003).

La phosphatase alcaline spécifique de l'os (BAP) joue également un rôle dans la formation osseuse. Elle est exprimée au niveau de la surface cellulaire des ostéoblastes. Elle peut être dosée au niveau du sérum et du liquide synovial. Un exercice sur tapis roulant réalisé sur de jeunes chevaux ne semble pas influencer la BAP (Jackson *et al.*, 2003). Une corrélation a été trouvée dans une étude de Fuller et collaborateurs en 2001 entre l'atteinte cartilagineuse gradée par arthroscopie et notamment les concentrations synoviales de BAP. Cette corrélation suggère un rôle du métabolisme de l'os sous-chondral dans la pathogénie de l'OAD (McIlwraith, 2005).

Les biomarqueurs directs du processus catabolique osseux

L'ICTP (*type I collagen nonhelical telopeptide*) est un marqueur de la résorption osseuse chez l'homme (Allen, 2003). Chez le cheval, l'ICTP, via des taux plus élevés en début de saison, pourrait être utilisé comme facteur prédictif de l'apparition de DMD (*dorsal metacarpal disease*) chez des jeunes chevaux de course (Jackson *et al.*, 2005). L'aspect de l'évolution au cours du temps est un facteur important. Etant donné l'évolution avec l'âge des taux d'ICTP (Price *et al.*, 2001), un dosage unique n'est que de peu de valeur quant à l'étude de l'activité des cellules osseuses chez des chevaux en croissance (McIlwraith, 2005).

Le CTX-1 (*carboxy-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen*) est également un marqueur de

la résorption osseuse chez l'homme (Garnero *et al.*, 1999). Chez le cheval, les concentrations diminuent avec l'âge et son étude semble utile dans l'évaluation et le suivi du métabolisme osseux lors de l'exercice (Carstanjen *et al.*, 2004 ; 2005). Il peut être dosé au moyen d'un kit commercial ECLIA (Elecsys β -Crosslaps/serum assay, Roche Diagnostics, Germany).

La *bone sialoprotein* (BSP) est une protéine spécifique du tissu osseux adulte chez l'homme et en concentration plus importante au niveau de l'interface os-cartilage (McIlwraith, 2005). Chez le cheval, la BSP augmente au niveau de cet interface chez des individus présentant des lésions osseuse et cartilagineuse (Ekman *et al.*, 2005). Les études à venir devraient investiguer la présence de BSP au niveau du fluide synovial ou du sérum dans diverses conditions pathologiques du type OAD (McIlwraith, 2005).

La déoxyypyridinoline (DPYR) est également un marqueur de la résorption osseuse qui peut être mesuré dans l'urine et est associée à l'OAD chez l'homme (Punzi *et al.*, 2005).

CONCLUSION

La pathogénie de l'OAD est multi-factorielle, ce qui en rend l'étude complexe. L'affection est caractérisée par un déséquilibre entre les processus de synthèse et de dégradation du cartilage articulaire, à côté duquel des phénomènes inflammatoires se développent et mènent à la symptomatologie clinique. À des degrés variables selon les situations, la synovite, la libération de médiateurs de la dégradation et/ou l'influence mécanique ou biochimique de l'os sous-chondral peuvent jouer un rôle dans la pathogénie de l'OAD. La combinaison des moyens diagnostiques permet une description précise de l'atteinte et par conséquent un suivi de son évolution et la comparaison entre les cas. Le développement des techniques d'imagerie et d'étude du métabolisme cartilagineux et osseux permettent de décrire de manière de plus en plus précise les atteintes articulaires et apportent progressivement des éclaircissements quant à la pathogénie de l'OAD. Ces nouvelles techniques soulèvent également de nouvelles

questions et ouvrent la voie à l'approfondissement de l'étude de l'OAD.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans les installations de l'ASBL « Le Centre Européen du Cheval de Mont-le-Soie » grâce au concours financier du Ministère de l'Agriculture et de la Ruralité de la Région Wallonne.

SUMMARY

Degenerative OSTEO-ARTHROPATHY in horses: pathogeny and diagnostic

This work presents some important features of the normal articular structures and a definition of the degenerative osteoarthropathy that points the involvement of all the joint structures. The pathogeny of the pathology

is tackled by the potential risk factors and by the cartilage-cartilage, synovium-cartilage and bone-cartilage cycles that lay particular emphasis on the interaction between the different joint structures. The diagnostic tools of the degenerative osteoarthropathy like the conventional or recent imaging techniques (magnetic resonance imaging, scintigraphy and tomography) and the biomarkers of the cartilage and bone metabolisms are listed. The pathogeny of the degenerative osteoarthropathy is complex and involves different factors. This disease is characterised by an imbalance between the anabolic and catabolic processes of the cartilage metabolism. Inflammation is also present and lead to the clinical signs. The synovitis, the liberation of degradation mediators, the mechanical stresses and/or

the subchondral bone are part of the pathogeny at different degrees. The development of recent imaging techniques and the biomarkers of the cartilage and bone metabolisms allow the precise description of the lesions and give some additional information on the pathogeny of the osteoarthropathy. These recent techniques raise new questions and allow the in-depth analysis of the study of the osteoarthropathy.

BIBLIOGRAPHIE

- AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS Guide to veterinary services for horse shows. 7 Ed. American Association of Equine Practitioners : Lexington, 1999.
- ADAMS M.E., BRANDT K.D. Hypertrophic repair of canine articular cartilage in osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection. *J. Rheumatol.*, 1991, **18**, 428-435.
- AIGNER T., HEMMEL M., NEUREITER D., GEBHARD P.M., ZEILER G., KIRCHNER T., MCKENNA L. Apoptotic cell death is not a widespread phenomenon in normal aging and osteoarthritis human articular knee cartilage: a study of proliferation, programmed cell death (apoptosis), and viability of chondrocytes in normal and osteoarthritic human knee cartilage. *Arthritis Rheum.*, 2001, **44**, 1304-1312.
- ALLEN M.J. Biochemical markers of bone metabolism in animals: uses and limitations. *Vet. Clin. Pathol.*, 2003, **32**, 101-113.
- ALVARADO A., MARCOUX M., BRETON L. Manifestations radiologiques de maladie articulaire dégénérative juvénile chez de jeunes chevaux Standardbreds avant l'entraînement. *Prat. Vet. Equine* , 1993, **25**, 11-18.
- ALWAN W.H., CARTER S.D., BENNET D., EDWARDS G.B. Glycosaminoglycans in horses with osteoarthritis. *Equine Vet. J.*, 1991, **23**, 44-47.
- ANASTASIOU A., SKIOLDEBRAND E., EKMAN S., HALL L.D. Ex vivo magnetic resonance imaging of the distal row of equine carpal bones: assessment of bone sclerosis and cartilage damage. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2003, **44**, 501-512.
- APPLEYARD R.C., GHOSH P., SWAIN M.V. Biomechanical, histological and immunohistological studies of patellar cartilage in an ovine model of osteoarthritis induced by lateral meniscectomy. *Osteoarthritis Cart.*, 1999, **7**, 281-294.
- ARAI K., MISUMI K., CARTER S.D., SHINBARA S., FUJIKI M., SAKAMOTO H. Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) degradation and synthesis in equine joint disease. *Equine Vet. J.*, 2005, **37**, 31-36.
- AYRAL X., DOUGADOS M. Diagnosis and monitoring of osteoarthritis: direct visualization of the cartilage. In : Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Henrotin Y. (eds.), Osteoarthritis : clinical and experimental aspects. Springer : Berlin, 1999, 228-246.
- BERTONE A.L., PALMER J.L., JONES J. Synovial fluid cytokines and eicosanoids as markers of joint disease in horses. *Vet. Surg.*, 2001, **30**, 528-538.
- BILLINGHURST R.C., DAHLBERG L., IONESCU M., REINER A.

- BOURNE R., RORABECK C., MITCHELL P., HAMBOR J., DIEKMANN O., TSCHSCHE H., CHEN J., VAN WART H., POOLE A.R. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J. Clin. Invest.*, 1997, **99**, 1534-1545.
- BILLINGHURST R.C., BUXTON E.M., EDWARDS M.G., MCGRAW M.S., MCILWRAITH C.W. Use of an anti-neoepitope antibody for identification of type-II collagen degradation in equine articular cartilage. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 1031-1039.
- BILLINGHURST R.C. Biomarkers of joint disease. In : Robinson N.E., Current Therapy in Equine Medicine, 5th Ed. W.B. Saunders : Philadelphia, 2002, 513-520.
- BLANCO F.J., GUITIAN R., VAZQUEZ-MARTUL E., DE TORO F.J., GALDO F. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis : a possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum.*, 1998, **41**, 284-289.
- BOWKER R.M., ABHOLD H.A., CARON J.P., SONEA I.M., VEX B, KOTYK R. Neuropeptidergic innervation of equine synovial joints. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 1831-1839.
- BRAMA P.A., TEKOPPELE J.M., BANK R.A., BARNEVELD A., VAN WEEREN P.R. Functional adaptation of equine articular cartilage : the formation of regional biochemical characteristics up to age one year. *Equine Vet. J.*, 2000, **32**, 217-221.
- BRANCH M.V., MURRAY R.C., DYSON S.J., GOOSHIP A.E. Is there a characteristic distal tarsal subchondral bone plate thickness pattern in horses with no history of hindlimb lameness? *Equine Vet. J.*, 2005, **37**, 450-455.
- BROMMER H., RIJKENHUIZEN A.B., BRAMA P.A., BARNEVERLD A., VAN WEEREN P.R. Accuracy of diagnostic arthroscopy for the assessment of cartilage damage in the equine metacarpophalangeal joint. *Equine Vet. J.*, 2004, **36**, 331-335.
- BUTLER J.A., COLLES C.M., DYSON S.J., KOLD S.E., POULOS P.W. General principles. In : Butler J.A., Colles C.M., Dyson S.J., Kold S.E., Poulos P.W. (Eds.), Clinical Radiology of the Horse. Blackwell : Oxford, 1993, 1-27.
- CADORE J.L., DONABEDIAN M. Implications des cytokines dans la pathogénie des phénomènes articulaires chez le cheval. *Prat. Vét. Equine*, 1997, **29**, 31-39.
- CANTLEY C.E., FIRTH E.C., DELAHUNT J.W., PFEIFFER D.U., THOMPSON K.G. Naturally occurring osteoarthritis in the metacarpophalangeal joints of wild horses. *Equine Vet. J.*, 1999, **31**, 73-81.
- CARLSON C.S., LOESER R.F., JAYO M.J., WEARVER D.S., ADAMS M.R., JEROME C.P. Osteoarthritis in cynomolgus macaques: a primate model of naturally occurring disease. *J. Orthop. Res.*, 1994, **12**, 331-339.
- CARLSON C.S., LOESER R.F., PURSER C.B., GARDIN J.F., JEROME C.P. Osteoarthritis in cynomolgus macaques. III : effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, **11**, 1209-1217.
- CARON J.P., LAVERTY S., ROBION F. Arthrose equine : physio-pathologie et aspects actuels des traitements. *Prat. Vét. Equine*, 1996, **28**, 185-193.
- CARON J.P. Osteoarthritis. In : Ross M.W., Dyson S.J., Diagnosis and Management of Lameness in the Horse. Saunders : Philadelphia, 2003, 572-591.
- CARSTANJEN B., SULON J., BANGA-MBOKO H., BECKERS J.F., REMY B. Development and validation of a specific radioimmunoassay for equine osteocalcin. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2003, **24**, 31-41.
- CARSTANJEN B., HOYLE N.R., GABRIEL A., HARS O., SANDERSEN C., AMORY H., REMY B. Evaluation of plasma carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen concentration in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 2004, **65**, 104-109.
- CARSTANJEN B., AMORY H., SULON J., HARS O., REMY B., LANGLOIS P., LEPAGE O.M. Serum osteocalcin and CTX-MMP concentration in young exercising thoroughbred racehorses. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 2005, **52**, 114-120.
- CAUDRON I. Approche orthopédique des affections ostéo-articulaires dégénératives de l'extrémité digitale du cheval : prévention et traitement (Thèse de doctorat). Université de Liège : Liège, 1997, 229 p.
- CLEGG P.D., BURKE R.M., COUGHLAN A.R., RIGGS C.M., CARTER S.D. Characterisation of equine metalloproteinase 2 and 9 and identification of the cellular sources of these enzymes in joints. *Equine Vet. J.*, 1997a, **29**, 335-342.
- CLEGG P.D., COUGHLAN A.R., RIGGS C.M., CARTER S.D. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in equine synovial fluid. *Equine Vet. J.*, 1997b, **29**, 343-348.
- CLEGG P.D., CARTER S.D. Matrix metalloproteinase-2 and -9 are activated in joints diseases. *Equine Vet. J.*, 1999, **31**, 324-330.
- DART A.J., LITTLE C.B., HUGUES C.E., CHU O., DOWLING B.A., HODGSON D.R., ROSE R.J., JOHNSON K.A. Recombinant equine growth hormone administration: effects on synovial fluid biomarkers and cartilage metabolism in horses. *Equine Vet. J.*, 2003, **35**, 302-307.
- DAUGHADAY W.H., ROTWEIN P. Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr. Rev.*, 1989, **10**, 68-69
- DEBY C., HARTSTEIN G., DEBY-DUPONT G., LAMY M. Antioxidant therapy. In : Bion J.F., Burchardi H., Dellinger R.P., Dobb G.J. (Eds.), Current Topics in Intensive Care. Saunders : London, 1995, 175-205.
- DEDRICK D.K., GOLDSTEIN S.A., BRANDTK.D., O'CONNOR B.L., GOULET R.W., ALBRECHT M. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheum.*, 1993, **36**, 1460-1467.

- DENOIX J.M. Approche sémiologique des boiteries chez le cheval : premières étapes. *Point Vét.*, 1992, **23**, 1011-1023.
- DENOIX J.M. Approche des techniques récentes dans le diagnostic des affections locomotrices chez le cheval. *Point Vét.*, 1993, **25**, 571-575.
- DENOIX J.M. Ultrasonographic examination in the diagnosis of joint disease. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), *Joint Disease in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 1996, 165-202.
- DENOIX J.M., VALETTE J.P., ROBERT C., BOUSSEAU B., PERROT P., HEILESP., HOULIEZ D., AUDIGIE F., MOREAU H., BLANCHARD L., NEIMAN L., TOUZOT G., BUSONI V., GUTTON E., TAVERNIER L. Etude radiographique des affections ostéo-articulaires juvéniles (AOAJ) chez des chevaux de races françaises âgés de 3 ans : présentation globale des résultats sur 761 sujets. *Bull. Soc. Vét. Prat. France*, 1997, **81**, 53-70.
- DESMAIZIERES L.M., CAUVIN E.R. Carpal collateral ligament desmopathy in three horses. *Vet. Rec.*, 2005, **157**, 197-201.
- DUBAQUIE Y., MORTENSEN D.L., INTINTOLI A., HOGUE D.H., NAKAMURA G., RANCATORE P., LESTER P., SADICK M.D., FILVAROFF E., FIELDER P.J., LOWMAN H.B. Binding protein-3-selective insulin-like growth factor I variants: engineering, biodistributions, and clearance. *Endocrinology*, 2001, **142**, 165-173.
- DYSON S.J. Radiography and Radiology. In : Ross M.W., Dyson S.J. (Eds.), *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 2003, 153-166.
- DYSON S.J., MURRAY R., SCHRAMME M., BRANCH M. Magnetic resonance imaging of the equine foot: 15 horses. *Equine Vet. J.*, 2003, **35**, 18-26.
- EKMANN S., SKIOLDEBRAND E., HEINEGARD D., HULTENBY K. Ultrastructural immunolocalisation of bone sialoprotein in the osteocartilagenous interface of the equine third carpal bone. *Equine Vet. J.*, 2005, **37**, 26-30.
- FIRTH E.C. Functionnal joint anatomy and its development. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), *Joint Disease in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 1996, 80-86.
- FIRTH E.C., ROGERS C.W. Musculoskeletal responses of 2-year-old Thoroughbred horses to early training. 7. Bone and articular cartilage response in the carpus. *N.Z. Vet. J.*, 2005, **53**, 113-122.
- FORTIER L.A., MOHAMMED H.O., LUST G., NIXON A.J. Insulin-like growth factor-I enhances cell-based repair of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2002a, **84**, 276-288.
- FORTIER L.A., NIXON A.J., LUST G., Phenotypic expression of equine articular chondrocytes grown in three-dimensional cultures supplemented with supra-physiologic concentrations of insulin-like growth factor-1. *Am. J. Vet. Res.*, 2002B, **63**, 301-305.
- FORTIER L.A., DEAK M.M., SEMEVOLOS S.A., CERIONE R.A. Insulin-like growth factor-I diminishes the activation status and expression of the small GTPase Cdc42 in articular chondrocytes. *J. Orthop. Res.*, 2004, **22**, 436-445.
- FRISBIE D.D. Markers of osteoarthritis: implications for early diagnosis and monitoring of pathological course and effects of therapy. In : Ross M.W., Dyson S.J. (Eds.), *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 2003, 591-594.
- FRISBIE D.D., RAY C.S., IONESCU M., POOLE A.R., CHAPMAN P.L., MCILWRAITH C.W. Measurement of synovial fluid and serum concentrations of the 846 epitope of chondroitin sulfate and of carboxy propeptides of type II procollagen for diagnosis of osteochondral fragmentation in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 306-309.
- FRISBIE D.D., SANDLER E.A., TROTTER G.W., MCILWRAITH C.W. Metabolic and mitogenic activities of insulin growth factor-1 in interleukin-1-conditioned equine cartilage. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 436-441.
- FRISBIE D.D., GHIVIZZANI S.C., ROBBINS P.D. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Ther.*, 2002, **9**, 12-20.
- FULLER C.J., BARR A.R., SHARIF M., DIEPPE P.A. Cross-sectional comparison of synovial fluid biochemical markers in equine osteoarthritis and the correlation of these markers with articular damage. *Osteoarthr. Cart.*, 2001, **9**, 49-55.
- GARCIA-LOPEZ J.M. Computed tomography. In : Ross M.W., Dyson S.J. (Eds.), *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 2003, 213-215.
- GARCIA-LOPEZ J.M., KIRKER-HEAD C.A. Occult subchondral osseous cyst-like lesions of the equine tarsocrural joint. *Vet. Surg.*, 2004, **33**, 557-564.
- GARNERO P., JOUVENNE P., BUCHS N., DELMAS P.D., MIOSSÉ P. Uncoupling of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with or without joint destruction: assessment of serum type I collagen breakdown products. *Bone*, 1999, **24**, 381-385.
- GEFFROY O., COUROUCE A., VALETTE J.P., KRAFT E. Pathologie ostéo-articulaire juvénile chez le cheval trotteur français : étude préliminaire. *Prat. Vét. Equine*, 1997, **29**, 191-199.
- GOLDRING M.B. The role of the chondrocytes in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, **43**, 1916-1926.
- GRYNPAS M.D., ALPERT B., KATZ I., LIEBERMAN I., PRITZKER K.P. Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, **49**, 20-26.
- HANNAN M.T., ANDERSON J.J., ZHANG Y., LEVY D., FELSON D.T. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women : the Framingham Study. *Arthritis Rheum.*, 1993, **36**, 1671-1680.
- HANSON J.A., SEEHERMAN H.J., KIRKER-HEAD C.A.,

- O'CALLAGHAN M.W. The role of computed tomography in evaluation of subchondral osseous lesions in seven horses with chronic synovitis. *Equine Vet. J.*, 1996, **28**, 480-488.
- HASHIMOTO S., OCHS R.L., KOMIYA S., LOTZ M. Linkage of chondrocyte apoptosis and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 1998, **41**, 1632-1638.
- HAUPT J.L., FRISBIE D.D., MCILWRAITH C.W., ROBBINS P.D., GHIVIZZANI S., EVANS C.H., NIXON A.J. Dual transduction of insulin-like growth factor-I and interleukin-1 receptor antagonist protein controls cartilage degradation in an osteoarthritic culture model. *J. Orthop. Res.*, 2005, **23**, 118-126.
- HEMBRY R.M., BAGGA M.R., REYNOLDS J.J., HAMBLEN D.L. Immunolocalisation studies on six matrix metalloproteinases and their inhibitors, TIMP-1 and TIMP-2, in synovia from patients with osteo- and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, **54**, 25-32.
- HENROTIN Y. Approche expérimentale de la pathogénie et du traitement de l'arthrose (Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur). Faculté de Médecine : Liège, 2003, 496 p.
- HENROTIN Y., REGINSTER J.Y. Anabolic events in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.*, 1999, **7**, 310-312.
- HENROTIN Y., LABASSE A., CRIELAARD J.M., REGINSTER J.Y. *In vitro* induced imbalance between stromelysin and TIMP-1 production by human chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.*, 2000, **8** (suppl B), S9.
- HILAL G., MARTEL-PELLETIER J., PELLETIER J.P., RANGER P., LAJEUNESSE D. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1998, **41**, 891-899.
- HINEY K.M., POTTER G.D., GIBBS P.O., BLOOMFIELD S.M. Response of serum biochemical markers of bone metabolism to training in the juvenile racehorse. *J. Equine Vet. Sci.*, 2000, **20**, 851-857.
- HOWARD R.D., MCILWRAITH C.W. Hyaluronan and its use in the treatment of equine joint disease. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), *Joint Disease in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 1996, 257-269.
- JACKSON, B.F., GOODSHIP A.E., EASTELL R., PRICE J.S. Evaluation of serum concentrations of biochemical markers of bone metabolism and insulin-like growth factor I associated with treadmill exercise in young horses. *Am. J. Vet. Res.*, 2003, **64**, 1549-1556.
- JACKSON, B.F., LONNEL C., VERHEYEN K.L., DYSON P., PFEIFFER D.U., PRICE J.S. Biochemical markers of bone metabolism and risk of dorsal metacarpal disease in 2-year-old Thoroughbreds. *Equine Vet. J.*, 2005, **37**, 87-91.
- JEFFCOTT L.B., SAVAGE C.J. Nutrition and the development of osteochondrosis (dyschondroplasia). *Pferdheilkunde*, 1996, **12**, 338-342.
- KAWCAK C.E., MCILWRAITH C.W., NORRIN R.W., PARK R.D., STEYN P.S. Clinical effects of exercise on subchondral bone of carpal and metacarpophalangeal joints in horses. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 1252-1258.
- KIM H.A., SUH D.I., SONG Y.W. Relationship between chondrocyte apoptosis and matrix depletion in human articular cartilage. *J. Rheumatol.*, 2001, **28**, 2038-2045.
- KNIGHT D.A., GABEL A.A., REED S.M., EMBERTSON R.M., TYZNIK W.J., BRAMLAGE L.R. Correlation of dietary mineral to incidence and severity of metabolic bone disease in Ohio and Kentucky. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.*, 1985, **31**, 445-461.
- KUSUZAKI K., SUGIMOTO S., TEKESHITA H., MURATA H., HASHIGUCHI S., NOZAKI T., EMOTO K., ASHIKARA T., HIRASAWA Y. DNA cytofluoro- metric analysis of chondrocytes in human articular cartilage under normal aging or arthritic conditions. *Osteoarthr. Cartil.*, 2001, **9**, 664-670.
- LAASANEN M.S., TOYRAS J., VASARA A.I., HYTTINEN M.M. SAARAKKALA S., HIRVONEN J., JURVELIN J.S., KIVIRANTA I. Mechano-acoustic diagnosis of cartilage degeneration and repair. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003, **85** (Suppl), 78-84.
- LAVERTY S., IONESCU M., MARCOUX M., BOURE L., DOIZE B., POOLE A.R. Alterations in cartilage type-II procollagen and aggrecan contents in synovial fluid in equine osteochondrosis. *J. Orthop. Res.*, 2000, **18**, 399-405.
- LAVERTY S., OKOUNEFF S., IONESCU M., REINER A. PIDOUX I. WEBBER C., ROSSIER Y. BILLINGHURST R.C., POOLE A.R. Excessive degradation of type II collagen in articular cartilage in equine osteochondrosis. *J. Orthop. Res.*, 2002, **20**, 1282-1289.
- LEJEUNE J.P., SCHNEIDER N., DUVIVIER D.H., MICHAUX C., CAUDRON I., SERTEYN D. Arthropathie interphalangienne dégénérative juvénile chez le cheval Ardenais : protocole d'évaluation radiologique (Partie II). *Ann. Méd. Vét.*, 2002, **146**, 113-120.
- LEJEUNE J.P. FRANCK T., GANGL M., SCHNEIDER N., MICHAUX C., DEBY-DUPONT G., SERTEYN D. Plasma concentration of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in growing Ardenner horses suffering from juvenile digital degenerative osteo-arthropathy. *Vet. Res. Commun.*, 2007, **31**, accepté pour publication.
- LITTLE C.B., FLANNERY C.R., HUGHES C.E., GOODSHIP A., CATERSON B. Cytokine induced metalloproteinase expression and activity does not correlate with focal susceptibility of articular cartilage to degeneration. *Osteoarthr. Cartil.*, 2005, **13**, 162-170.
- LONEUX P., BALLIGAND M. L'ostéoarthrose chez le chien : I. pathophysiologie et diagnostic.

- Ann. Méd. Vét.*, 1999, **143**, 153-160.
- LUYTEN F.P., HASCALL V.C., NISSLEY S.P., MORALES T.I., REDDI A.H. Insulin-like growth factors maintain steady-state metabolism of proteoglycans in bovine articular explants. *Arch. Bioch. Bioph.*, 1988, **267**, 416-425.
- MALINOWSKI K., CHRISTENSEN R.A., HAFS H.D., SCANES C.G. Age and breed differences in thyroid hormones, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins in female horses. *J. Anim. Sc.*, 1996, **74**, 1936-1942.
- MARTEL-PELLETIER J., DI BATTISTA J., LAJEUNESSE D., PELLETIER J.P. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis. *J. Rheumatol.*, 1998b, **47**, 90-100.
- MARTEL-PELLETIER J., DI BATTISTA J., LAJEUNESSE D. Biochemical factors in joint articular tissue degradation in osteoarthritis. In : Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Henrotin Y., Osteoarthritis : clinical and experimental aspects. Springer : Berlin, 1999, 156-187.
- MAY S.A. Radiological aspects of degenerative joint disease. *Equine Vet. Educ.*, 1996, **8**, 114-120.
- MCILWRAITH C.W. Current concepts in equine degenerative joint disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982, **180**, 239-250
- MCILWRAITH C.W. General pathobiology of the joint and response to injury. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), Joint Disease in the Horse. Saunders : Philadelphia, 1996, 40-70.
- MCILWRAITH C.W. Disease processes of synovial membrane, fibrous capsule, ligaments and articular cartilage. *Am. Assoc. Equine Pract. Proc.*, 2001, **47**, 142-156.
- MCILWRAITH C.W. Use of synovial fluid and serum biomarkers in equine bone and joint disease: a review. *Equine Vet. J.*, 2005, **37**, 473-482.
- MILNER J.M., ELLIOTT S.F., CAWSTON T.E. Activation of procollagenases is a key control point in cartilage collagen degradation : interaction of serine and metalloproteinases pathways. *Arthritis Rheum.*, 2001, **44**, 2084-2096.
- MISUMI K., VILIM V., HARAROE T., MURATA T., FUJIKI M. OKA T., SAKAMOTO H., CARTER S.D. Serum level of cartilage oligomeric protein (COMP) in equine osteoarthritis. *Equine Vet. J.*, 2002, **34**, 602-608.
- MURRAY R.C., ROBERTS B.L., SCHRAMME M.C., DYSON S.J., BRANCH M. Comparative evaluation of equine deep digital flexor tendon morphology using magnetic resonance imaging. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2004, **45**, 103-111.
- MURRAY R.C., BRANCH M.V., TRANQUILLE C., WOODS S. Validation of magnetic resonance imaging for measurement of equine articular cartilage and subchondral bone thickness. *Am. J. Vet. Res.*, 2005a, **66**, 1999-2005.
- MURRAY R.C., DYSON S.J., WEELES J.S., SHORT C., BRANCH M.V. Scintigraphic evaluation of the distal tarsal region in horses with distal tarsal pain. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2005b, **46**, 171-178.
- MURRAY R.C., BLUNDEN T.S., SCHRAMME M.C., DYSON S.J. How does magnetic resonance imaging represent histologic findings in the equine digit? *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2006a, **47**, 17-31.
- MURRAY R.C., SCHRAMME M.C., DYSON S.J., BRANCH M.V., BLUNDEN T.S. Magnetic resonance imaging characteristics of the foot in horses with palmar foot pain and control horses. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2006b, **47**, 1-16.
- NAKA M.H., HATTORI K., OHASHI T., IKEUCHI K. Evaluation of the effect of collagen network degradation on the frictional characteristics of articular cartilage using a simultaneous analysis of the contact condition. *Clin. Biomech. (Bristol Avon)*, 2005, **20**, 1111-1118.
- NIXON A.J., BROWER-TOLAND B.D., BENT S.J., SAXER R.A., WILKE M.J., ROBBINS P.D., EVANS C.H. Insulin-like growth factor-I gene therapy applications for cartilage repair. *Clin. Orthop.*, 2000, **379** (Suppl), 201-213.
- NIXON A.J., SAXER R.A., BROWER-TOLAND B.D. Exogenous insulin-like growth factor-I stimulates an autoinductive IGF-I autocrine/paracrine response in chondrocytes. *J. Orthop. Res.*, 2001, **19**, 26-32.
- NOYES F.R., STABLER C.L. A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *Am. J. Sports Med.*, 1989, **17**, 505-513.
- NUKI G. Pathophysiology of osteoarthritis: role of mechanical factors in the aetiology, pathogenesis and progression of osteoarthritis. In : Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Henrotin Y., Osteoarthritis : clinical and experimental aspects. Springer : Berlin, 1999, 101-114.
- PALMER J.L., BERTONE A.L. Joint biomechanics in the pathogenesis of traumatic arthritis. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), Joint Disease in the Horse. Saunders : Philadelphia, 1996, 104-119.
- PAVELKA K., FOREJTOVA S., OLEJAROVA M., GATTEROVA J., SENOLT L., SPACEK P., BRAUN M., HULEJOVA M., STOVICKOVA J., PAVELKOVA A. Hyaluronic acid levels may have predictive value for the progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cart.*, 2004, **12**, 277-283.
- POOL R.R. Developmental orthopedic disease in the horse: normal and abnormal bone formation. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.*, 1987, **33**, 143-158.
- POOL R.R. Pathologic manifestations of joint disease in the athletic horse. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), Joint Disease in the Horse. Saunders : Philadelphia, 1996, 87-104.
- POOLE C.A., AYAD S., SCHOFIELD J.R. Chondrons from articular cartilage: I. immunolocalization of type VI collagen in the pericellular capsule of isolated canine tibial chondrons. *J. Cell. Sci.*, 1988, **90**, 635-643.
- PRICE J.S., JACKSON B., EASTELL R., GOODSHIP A.E., BLUMSOHN A., WRIGHT I., STONEHAM S., LANYON L.E., RUSSEL R.G. Age-related changes in biochemical markers of

- bone metabolism in horses. *Equine Vet. J.*, 1995a, **3**, 201-207.
- PRICE J.S., JACKSON B., EASTELL R., WILSON A.M., RUSSEL R.G. LANYON L.E., GOODSHIP A.E. The response of the skeleton to physical training: a biochemical study in horses. *Bone*, 1995b, **17**, 221-227.
- PRICE J.S., JACKSON B.F., GRAY J.A., HARRIS P.A., WRIGHT I.M., PFEIFFER D.U., ROBINS S.P., EASTELL R., RICKETTS S.W. Biochemical markers of bone metabolism in growing thoroughbreds: a longitudinal study. *Res. Vet. Sci.*, 2001, **71**, 37-44.
- PROSSER C.G., MCLAREN R.D. 1992. Insulin-like growth factor binding proteins of equine serum. *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, 1992, **189**, 1255-1260.
- PUNZI L., OLIVEIRO F., PLEBANI M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2005, **42**, 279-309
- RADIN E.L. Subchondral bone changes and cartilage damage. *Equine Vet. J.*, 1999, **31**, 94-95.
- RADIN E.L., PAUL I.L., TOLKOFF M.J. Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease. *Arthritis Rheum.*, 1970, **13**, 400-405.
- RADIN E.L., ROSE R.M. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin. Orthop.*, 1986, **213**, 34-40.
- RALSTON S.L. Feeding the rapidly growing foal. *J. Equine Vet. Sci.*, 1997, **17**, 634-636.
- RATHAKRISHNAN C.,TIKU M.L. Lucigenin-dependent chemiluminescence in articular chondrocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 1993, **15**,143-149.
- RECHENBERG B.V., MCILWRAITH C.W., AKENS M.K., FRISBIE D.D., LEUTENEGGER C., AUER J.A. Spontaneous production of nitric oxide (NO), prostaglandin (PGE₂) and neutral metalloproteinases (NMPs) in media of explant cultures of equine synovial membrane and articular cartilage from normal and osteoarthritic joints. *Vet. J.*, 2000, **32**, 140-150.
- REDDING W.R. Use of ultrasonography in the evaluation of joint disease in horses. Part1: Indications, technique and examination of the soft tissues. *Equine Vet. Educ.*, 2001, **13**, 198-204.
- REGINSTER J.Y., HENROTIN Y. Pharma clinics. Comment je traite.... L'arthrose. 1^{re} partie : rappel physiopathologique et symptomatique. *Rev. Med. Liège*, 2001, **56**, 63-67.
- ROBERT C., DENOIX J.M., HOULIEZ D. Evolution des images radiologiques des articulations des membres de chevaux entre 3 et 6 ans : résultats préliminaires sur 46 sujets. *Prat. Vét. Equine*, 1995, **27**, 143-152.
- RUBIN E., FARBER J.L. Cell injury. In: Rubin, E. (Ed.), *Essential Pathology*. 3rd ed, Lippinkott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001, 12-6.
- SAASTAMOINEN M.T. Protein, amino acid and energy requirements of weanling foals and yearlings. *Pferdeheilkunde*, 1996, **12**, 297-302.
- SALISBURY C., SHARIF M. Relations between synovial fluid and serum concentrations of osteocalcin and other markers of joint tissue turnover in the knee joint compared to peripheral blood. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, **56**, 558-561.
- SANDGREN B., DALIN G., CARLSTEN J. Osteochondrosis in tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred Trotters. I. Epidemiology. *Equine Vet. J. Suppl.*, 1993, **16**, 31-37.
- SARMA A.V., POWELL G.L., LABERGE M. Phospholipid composition of articular cartilage boundary lubricant. *J. Orthop. Res.*, 2001, **19**, 671-676.
- SCHNEIDER N, MOUITHYS-MICKALAD A.L., LEJEUNE J.P., DEBY-DUPONT G.P., HOEBEKE M., SERTEYN D. Synoviocytes, not chondrocytes, release free radicals after cycles of anoxia/re-oxygenation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, **26**, 669-672.
- SCHNEIDER N., HEIMANN M., LEJEUNE JP, VERWILGHEN D.R., DEBY-DUPONT G.P., SERTEYN D.A. Histology of two rice bodies isolated from the stifle of an adult draught horse stallion. *J. Vet. Sci*, 2006, **7**, 83-85.
- SCHRECK R., RIEBER P., BAEUERLE P.A. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. *EMBO J.*, 1991, **10**, 2247-2258.
- SCHWARZ I.M., HILLS B.A. Surface-active phospholipid as the lubricating component of lubricin. *Br J. Rheumatol.*, 1998, **37**, 21-26.
- SERENA A., HANSON R.R., KINCAID S.A. Synovial membrane microarthroscopy of the equine midcarpal joint. *Vet. Surg.*, 2005, **34**, 310-317.
- SERTEYN D., CAUDRON I., VAN SCHEPDAEL P., LAURANT P. Appareil locomoteur. In : Pastoret P.P., Laurant P., Courtois R., Collard A., Tinch F., Hachez J.P.(Eds.), *Le cheval Ardenais*. Point Vétérinaire : Maisons-Alfort, 1996, 301-313.
- SHARIF M., SHEPSTONE L., ELSON C.J., DIEPPE P.A., KIRWAN J.R. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, **59**, 71-74.
- SIMKIN P.A. Friction and lubrication in synovial joints. *J. Rheum.*, 2000, **27**, 567-568
- SKIOLDEBRAND E., HEINEGARD D., ELOARNTA M.L., NILSSON G., DUDHIA J., SANDGREN B., EKMAN S. Enhanced concentration of COMP (cartilage oligomeric matrix protein) in osteochondral fractures from racing Thoroughbreds. *J. Orthop. Res.*, 2005, **23**, 156-163.
- SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTE, MOL J.A., BARNEVELD A. Hormones, growth factors and other plasma variables in relation to osteochondrosis. *Equine Vet. J. Suppl.*, 1999, **31**, 45-54.
- SMITH R.K., DYSON S.J., SCHRAMME M.C., HEAD M.J., PAYNE R.J., PLATT D.,

- WALMSLEY J. Osteoarthritis of the talocalcaneal joint in 18 horses. *Equine Vet. J.*, 2005, **37**, 166-171.
- SOKOLOFF L. Microcracks in the calcified layer of articular cartilage. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1993, **117**, 191-195.
- SPECTOR T.D., HART D.J., NANDRA D., DOYLE D.V., MACKILLOP N., GALLIMORE J.R., PEPYS M.B. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum.*, 1997, **40**, 723-727.
- STUDER R.K., LEVICOFF E., GEORGESCU H., MILLER L., JAFFURS D., EVAN C.H. Nitric oxide inhibits response to IGF-1: inhibition of IGF-1R β tyrosine phosphorylation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2000, **279**, C961-969.
- TAKAFUJI V.A., HOWARD R.D., WARD D.L., SHAROVA L.V., CRISMAN M.V. Modulation of equine articular chondrocyte messenger RNA levels following brief exposures to recombinant equine interleukin-1 β . *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2005, **106**, 23-38.
- TETLOW L.C., ADLAM D.J., WOOLEY D.E. Matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum.*, 2001, **14**, 585-594.
- TEW R.S., KWAN A.P., HANN A., THOMSON B.M., ARCHER C.W. The reaction of articular cartilage to experimental wounding. *Arthritis Rheum.*, 2000, **43**, 215-225.
- THANNICKAL V.J., FANBURG B.L. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2000, **279**, 1005-1028.
- THONAR E.J., MASUDA K., MANICOURT D.H., KUETTNER K.E. Structure and function of normal human adult articular cartilage. In : Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Henrotin Y. (Eds.), *Osteoarthritis : clinical and experimental aspects*. Springer : Berlin, 1999, 1-19.
- TIKU M.L., LIESCH J.B., ROBERTSON F.M. Production of hydrogen peroxide by articular chondrocytes. Enhancement by cytokines. *J. Immunol.*, 1990, **145**, 690-696.
- TODHUNTER R.J. Anatomy and Physiology of synovial joints. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), *Joint Disease in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 1996, 1-28.
- TOMATSU T., IMAI N., TAKEUCHI N., KIMURA N. Experimentally produced fractures of articular cartilage and bone. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 1992, **74**, 457-462.
- TOMLINSEN J.E., REDDING W.R., SAGE A. Ultrasonographic evaluation of tarsocrural joint cartilage in normal adult horses. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 2000, **41**, 457-460.
- TORTORELLA M.D., PRATTA M., LIU R.Q., AUSTIN J., ROSS O.H., ABBASZADE I., BURN T., ARNER E. Sites of aggrecan cleavage by recombinant human aggrecanases-1 (ADAMTS-4). *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 18566-18573.
- TOYRAS J., NIEMINEN H.J., LAASANEN M.S., NIEMINEN M.T., KORKHONEN R.K., RIEPPO J., HIRVONEN J., HELMINEN H.J., JURVELIN J.S. Ultrasonic characterization of articular cartilage. *Biorheology*, 2002, **39**, 161-169.
- TROTTER G.W., MCILWRAITH C.W. Clinical features and diagnosis of equine joint disease. In : McIlwraith C.W., Trotter G.W. (Eds.), *Joint Disease in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 1996, 120-145.
- TUNG J.T., FENTON J.L., ARNOLD C., ALEXANDER L., YUZBASIVAN-GURKAN V., VENTA P.J., PETERS T.L., ORTH M.W., RICHARDSON D.W., CARON J.P. Recombinant equine interleukin-1 β induces putative mediators of articular cartilage degradation in equine chondrocytes. *Can. J. Vet. Res.*, 2002, **66**, 19-25.
- VAN DE LEST C.H., BRAMA P.A., VAN WEEREN P.R. The influence of exercise on the composition of developing equine joints. *Biorheology*, 2002, **39**, 183-191.
- VAN DEN BERG W.B., VAN DER KRAAN P.M., VANBEUNINGEN H.M. Role of growth factors and cartilage repair. In : Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Henrotin Y. (Eds.), *Osteoarthritis : clinical and experimental aspects*. Springer : Berlin, 1999, 188-209.
- VAN DEN BOOM R., VAN DE LEST C.H., BULL S., BRAMA R.A., VAN WEEREN P.R., BARNEVELD A. Influence of repeated arthrocentesis and exercise on synovial fluid concentrations of nitric oxide, prostaglandin E2 and glycosaminoglycans in healthy equine joints. *Equine Vet. J.*, 2005a, **37**, 250-256.
- VAN DEN BOOM R., VAN DER HARST M.R., BROMMER H., BRAMA P.A., BARNEVELD A., VAN WEEREN P.R., DE GROOT J. Relationship between synovial fluid levels of glycosaminoglycans, hydroxyproline and general MMP activity and the presence and severity of articular cartilage change on the proximal articular surface of P1. *Equine Vet. J.*, 2005b, **37**, 19-25.
- VAN DER EERDEN B.C., KARPERIEN M., WIT J.M. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr. Rev.*, 2003, **24**, 782-801.
- VAN DER KRAAN P.M., VITTEERS E.L., VAN DEN BERG W.B. Differential effect of transforming growth factor β on freshly isolated and cultured articular chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 1992, **19**, 140-145.
- VAN DER KRAAN P.M., BUMA P., VAN KUPPEVELT T., VAN DEN BERG W.B. Interaction of chondrocytes, extracellular matrix and growth factors: relevance for articular cartilage tissue engineering. *Osteoarthr. Cartil.*, 2002, **10**, 631-637.
- WALMSLEY J.P. The stifle. In : Ross M.W., Dyson S.J. (Eds.), *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 2003, 455-470.
- WATSON P.J., HALL L.D., MALCOLM A., TYLER J.A. Degenerative joint disease in the guinea pig : use of magnetic resonance imaging to monitor progres-

- sion of bone pathology. *Arthritis Rheum.*, 1996, **39**, 1327-1337.
- WESTACOTT C.I., WEBB G.R., WARNOCK M.G., SIMS J.V., ELSON C.J. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum.*, 1997, **40**, 1282-1291.
- WESTACOTT C.I. Interactions between subchondral bone and cartilage in OA : cells from osteoarthritic bone can alter, cartilage metabolism. *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 2002, **2**, 507-509.
- WIRTH C.J., RUDERT M. Techniques of cartilage growth enhancement : a review of the literature. *Arthroscopy*, 1996, **12**, 300-308.
- WHITTON C., MURRAY R.C., DYSON S.J. Magnetic resonance imaging. In : Ross M.W., Dyson S.J. (Eds.), *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Saunders : Philadelphia, 2003, 216-222.
- YOSHIHARA Y., NAKAMURA H., OBATA K., YAMADA H., HAYAKAWA T., FUJIKAWA K., OKADA Y. Matrix metallo-proteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, **59**, 455-461.
- ZOFKOVA I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism. *Physiol. Res.*, 2003, **52**, 657-679.