

# THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES VÉTÉRINAIRES

## Résumé

---

<b>Orientation :</b>	Médecine vétérinaire
<b>Titre de la thèse en français :</b>	Ostéo-arthropathie interphalangienne dégénérative juvénile chez le cheval ardennais.
<b>Titre de la thèse en anglais :</b>	Juvenile digital degenerative osteo-arthropathy in Ardenner horses.
<b>Candidat :</b>	Jean-Philippe Lejeune
<b>Promoteur :</b>	Prof. Didier Serteyn
<b>Département et Service :</b>	Département des Sciences cliniques des grands et petits Animaux. Clinique équine. Secteur de Chirurgie et d'Anesthésie.
<b>Date de la défense publique :</b>	le 31 mai 2006
<b>Composition du Jury :</b>	<i>Membres extérieurs à la faculté :</i> Dr. Ann Martens, Prof. J-M Denoix, Prof. J-Y Reginster <i>Membres internes à la faculté de Médecine vétérinaire :</i> H. Amory, A. Gabriel, M. Balligand, J. Detilleux, F. Snaps

### DESCRIPTION DU SUJET DE RECHERCHE ABORDÉ

Dans le courant du siècle dernier, suite à l'influence inéluctable de la mécanisation agricole, un déclin dramatique des effectifs des chevaux ardennais est intervenu (15000 chevaux en 1955 pour 1600 en 1996, en Belgique) (Laurant, 1996). Une légère augmentation de leur nombre a été observée ces dernières années : on en recensait 2760 en 2001. Si la diminution de l'utilisation professionnelle du cheval s'est nettement ressentie, il serait excessif d'affirmer que tous les chevaux Ardennais ont arrêté le travail. Certains ont rempli leur rôle d'auxiliaires indispensables dans des activités spécifiques tel le débardage, notamment dans les zones naturelles protégées. D'autre part, l'idée de reconverter le cheval Ardennais dans les loisirs et le sport a, depuis quelques années, suivi son chemin. Un système locomoteur sain est une

base nécessaire à l'accomplissement d'un travail efficace. Les lésions mises en évidence à la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège dans le cadre de l'examen des jeunes étalons du studbook en 1995 et 1996 sont les témoins de la présence de lésions dégénératives au sein de la race. Ces lésions importantes au niveau des articulations interphalangiennes antérieures ont été objectivées sur des animaux âgés de 2 et 3 ans, n'ayant jamais été mis au travail. L'incidence de ces phénomènes est plus importante dans cette race lourde que chez le cheval de sport dit classique. Sur 30 étalons évalués, 9 (30 %) ne présentaient aucune lésion, 10 (33 %) présentaient des lésions légères, et 11 (37 %) présentaient des lésions modérées à sévères (résultats non publiés).

Ce phénomène risque d'entraîner une réforme prématurée et provoquer un désintérêt des utilisateurs du cheval

de trait vis-à-vis de la race avec pour conséquence un impact économique négatif directement répercuté sur la filière du cheval de trait.

Les objectifs de ce travail sont : de caractériser la croissance et la morphométrie du cheval ardennais, de décrire l'anatomie et les changements dégénératifs de l'extrémité digitale, de préciser et caractériser la pathologie articulaire par son évolution et son impact clinique, de mettre en relation la pathologie et la morphométrie des chevaux et enfin d'étudier les variations de l'IGF-1 et de quelques paramètres sanguins du métabolisme osseux (ostéocalcine et CTX-1) et cartilagineux (Coll 2-1 et Coll 2-1 NO<sub>2</sub>) en relation avec la pathologie. Ces diverses étapes devront permettre d'apporter des éléments à la compréhension de la pathologie et mettre en évidence des facteurs prédisposants. Afin d'atteindre ces objectifs, un lot de 32 poulains ardennais a été suivi

dans des conditions standardisées du sevrage à l'âge de 28 mois.

## RÉSULTATS

Tout d'abord, nous avons établi des protocoles d'évaluation morphométrique et radiographique afin de décrire d'une part la croissance des chevaux du lot expérimental et d'autre part l'évolution radiographique des lésions interphalangiennes des membres antérieurs. Nous avons modélisé la croissance des chevaux à l'aide de l'équation de Gompertz. La croissance, pendant la période étudiée était caractérisée par 2 moments de croissance maximale, approximativement à 12 et 19 mois. L'influence du sexe se marquait par un modèle légèrement plus imposant des mâles, avec notamment des circonférences de canon plus importantes. Le comportement dominant des chevaux était relié à la croissance par un feedback positif durant la période étudiée. Au début, les poulains présentaient une morphométrie de type cheval de selle et, au fil de leur croissance, leur morphométrie a montré progressivement les proportions d'un cheval de trait, plus lourd et plus compact. Le poids supporté par les membres antérieurs s'est également proportionnellement accru avec le temps. De plus, la hauteur à la croupe est toujours restée supérieure à la hauteur au garrot. Le modèle prédisait des valeurs de la taille au garrot à l'âge adulte de 151,7 cm pour les femelles et de 153,1 cm pour les mâles.

Ensuite, nous avons décrit les variations anatomiques et les changements dégénératifs des cartilages complémentaires du pied, des phalanges moyenne et distale chez 6 des 32 chevaux par des examens radiographique, scintigraphique, et d'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM). Deux chevaux parmi les 6 ont été euthana-

siés pour des raisons indépendantes de l'étude. Leurs extrémités digitales antérieures ont été disséquées et soumises à des examens histologiques. Une variation anatomique des phalanges moyenne et/ou distale a été décrite chez certains des poulains. L'examen en IRM a révélé une association entre la taille du tendon fléchisseur profond des phalanges et le poids d'une part et la circonférence du pied d'autre part. De plus, nous avons observé un ligament suspenseur du naviculaire (SNL) plus fin chez quelques individus. Les lésions dégénératives des articulations interphalangiennes concernaient majoritairement des enthéséophytes, néoformations osseuses au niveau des insertions ligamentaires et tendineuses, situés au niveau des insertions des ligaments collatéraux et de la capsule articulaire de l'articulation interphalangienne distale et du tendon extenseur dorsal. Les examens macroscopique et microscopique ont confirmé ces lésions et de plus montraient la présence de lésions cartilagineuses.

Par après, nous avons précisé et caractérisé la pathologie articulaire par son évolution radiologique et son impact clinique. À l'âge de  $250 \pm 21$  j., 23 % des chevaux présentaient déjà un petit centre d'ossification séparé au niveau des cartilages complémentaires du pied, situé au-dessus du niveau de l'os naviculaire ou au niveau de la moitié proximale de la phalange moyenne. A  $852 \pm 19$  j., 100 % des chevaux présentaient une ossification de ces cartilages mais à des stades différents. L'ossification des cartilages complémentaires du pied n'a pas été significativement associée avec une boiterie. Les lésions dégénératives des phalanges sont apparues à l'âge moyen d'un an et consistaient majoritairement en enthéséophytes des phalanges moyenne et distale

comme décrits ci-dessus. Au fil de la croissance, le nombre de chevaux atteints a augmenté, la taille et l'aspect irrégulier des enthéséophytes se sont développés. Une association significative avec la présence de boiterie a été mise en évidence. L'examen clinique des chevaux a révélé des fréquences importantes de tests positifs lors de surélévation des talons et de surélévation de la partie externe du pied. À l'âge  $852 \pm 19$  j., 53,3 % des chevaux étaient considérés comme atteints d'OADj sur base de critères radiographiques et cliniques.

La suite des études a pointé certains facteurs de la morphométrie générale et du pied prédisposant à la pathologie. Un modèle de cheval plus grand en valeur absolue, objectivé par des valeurs plus élevées de taille au garrot, de longueur d'encolure, de circonférence de canon et de longueur de paturons, était un facteur prédisposant. En ce qui concerne les proportions du modèle, des valeurs de rapports de la largeur du poitrail et de circonférence du canon sur la taille au garrot plus élevées étaient associées au statut pathologique. Au niveau de la morphométrie du pied, le parage régulier des poulains a atténué les différences entre eux et explique probablement en partie le peu de résultats significatifs observés. Toutefois, un angle paturon-pied se rapprochant d'un axe rectiligne semble être un facteur de protection significatif quant à la pathologie.

Enfin, nous avons abordé l'étude du métabolisme cartilagineux, osseux et de l'IGF-1. Nous avons dosé le Coll 2-1, un fragment de collagène de type II, et sa forme nitrée (Coll 2-1 NO<sub>2</sub>) au niveau du plasma récolté à différents moments entre les âges de  $452 \pm 18$  j. et  $852 \pm 19$  j. Un effet significatif du temps, du sexe et de la pathologie

a été observé pour le Coll 2-1 NO<sub>2</sub> alors que seul un effet significatif du temps a été observé pour le Coll 2-1. La concentration plus élevée du Coll 2-1 NO<sub>2</sub> dans le groupe pathologique pourrait indiquer la présence d'un phénomène inflammatoire chez les chevaux atteints.

L'étude de l'ostéocalcine (OC) et du *carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen* (CTX-1), marqueur de la formation et de la résorption osseuse respectivement a été réalisée dans le cadre d'une collaboration avec le service d'anatomie de la faculté de médecine vétérinaire de l'ULg. L'effet de l'âge, du sexe, de la saison et de l'OADj ont été testés. Une corrélation négative et significative entre l'âge et l'OC a été observée mais pas avec le CTX-1. Les deux marqueurs étaient influencés par la saison avec des concentrations plus élevées en hiver. Ni le sexe ni la pathologie n'influençaient significativement les concentrations des deux marqueurs.

Concernant l'IGF-1, nous avons observé des variations significatives au cours du temps ont été observées durant la période étudiée avec un maximum au printemps et un minimum en automne. Une concentration significativement plus basse a été relevée chez les chevaux en comparaison avec les chevaux sains.

## **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

Tout d'abord, nous avons caractérisé la croissance et la morphométrie du cheval ardennais grâce à l'étude du groupe expérimental et l'utilisation du modèle de Gompertz. La sigmoïde de ce modèle représente fidèlement la majorité des paramètres qui caractérisent la morphologie des chevaux. Ces courbes peuvent servir de points de comparaison afin de suivre la crois-

sance d'un poulain ardennais. Les proportions du modèle évoluent, avec l'âge, du type cheval de selle au type cheval de trait, plus lourd et plus compact. Cette évolution engendre également une augmentation progressive au fil de la croissance du poids proportionnellement porté par les membres. L'équilibre du cheval est de plus toujours reporté sur l'avant-main. Cette morphologie peut par conséquent occasionner des contraintes mécaniques plus importantes sur les membres antérieurs que chez un cheval de selle. Ensuite nous avons décrit l'anatomie et les changements dégénératifs de l'extrémité digitale. L'utilisation de la radiographie associée à la scintigraphie et l'imagerie en résonance magnétique nucléaire a permis la description de particularités concernant notamment les formes de phalanges moyenne et distale mais aussi un ligament suspenseur du naviculaire plus fin chez certains individus. Cette partie de l'étude a été menée sur 6 chevaux seulement et ne permet pas de conclure quant à l'implication de cette particularité dans la pathologie articulaire. Nous avons démontré la présence d'ossification des cartilages complémentaires du pied chez de tous jeunes poulains et décrit l'évolution de l'ossification. Dans la majorité des cas, il y avait deux noyaux d'ossification séparés, l'un à la base du cartilage et l'autre plus proximal. L'ossification progressait dans le sens d'une fusion de ces noyaux. Outre l'ossification des cartilages complémentaires du pied, les lésions osseuses majeures décrites étaient, à cet âge, des enthéséophytes. Il s'agit de néoformations osseuses présentes au niveau d'insertions tendineuses et ligamentaires. Dans ce cas, les enthéséophytes étaient observés sur les phalanges moyenne et distale au niveau des insertions des ligaments

collatéraux et de la capsule articulaire de l'articulation interphalangienne distale et du tendon extenseur dorsal. Ces enthéséophytes sont considérés comme étant les signes de contraintes mécaniques importantes et d'une légère instabilité articulaire (Dyson, 2003) prédisposant à l'apparition d'ostéo-arthropathie dégénérative. Les examens macroscopique et microscopique ont confirmé ces lésions et ont de plus montré des lésions cartilagineuses. La présence de lésions osseuses et cartilagineuses sur les jeunes chevaux ardennais nous a permis de confirmer le diagnostic d'ostéo-arthropathie dégénérative juvénile (OADj).

Par après, nous avons caractérisé l'évolution radiologique et l'impact clinique de l'OADj. Les enthéséophytes sont apparus dès l'âge d'un an. Le nombre de chevaux atteints ainsi que la taille des enthéséophytes ont augmenté au fil de la croissance jusqu'à atteindre 68,75 % des chevaux du groupe expérimental. Un impact clinique a été relevé. Les tests cliniques les plus fréquemment positifs étaient la surélévation de la partie externe du pied et la surélévation des talons. Le premier met sous contrainte notamment la partie externe des articulations interphalangiennes (Caudron *et al.*, 1998 ; Viitanen *et al.*, 2003). Le second test met sous tension le tendon extenseur dorsal, la partie dorsale des capsules interphalangiennes, les ligaments interphalangiens collatéraux, le tendon fléchisseur superficiel et le ligament suspenseur du boulet (Denoix, 1987). Ces structures mises sous tension incluent celles correspondant aux sites d'insertions présentant des néoformations osseuses, suggérant ainsi la relation entre les lésions observées radiologiquement et la boiterie induite. Cette partie du tra-

vail a également permis de répartir les chevaux en quatre catégories selon des critères radiographiques et cliniques. La catégorie 1 reprend des chevaux cliniquement et radiologiquement sains, la catégorie 2 des chevaux cliniquement sains et présentant des lésions radiologiques légères, la catégorie 3 des chevaux boiteux avec des lésions radiologiques légères et la catégorie 4 des chevaux boiteux avec des lésions radiographiques modérées. Les chevaux appartenant aux catégories 1 et 2 sont considérés comme sains (46,7 %) tandis que ceux des catégories 3 et 4 sont considérés comme pathologiques (53,3 %). La poursuite des études devrait déterminer d'une part si des signes radiologiques sévères d'OADj apparaissent et d'autre part l'impact clinique à long-terme, notamment lors de la mise des chevaux au travail.

La suite des études a mis en relation la pathologie et la morphométrie des chevaux. La conformation des chevaux et notamment les aplombs ont une influence reconnue sur l'apparition de boiterie (Ross, 2003). En ce qui concerne le modèle du cheval, les chevaux sains se distinguent par le fait que leur gabarit est moins imposant et que leur croissance semble plus progressive que les chevaux pathologiques. Le parage systématique des chevaux selon les règles respectant la biomécanique du pied a permis d'une part une homogénéisation relative de la forme des sabots et une diminution de l'impact d'éventuels aplombs défectueux mais a d'autre part rendu plus difficile la mise en relation de la morphométrie du pied avec l'OADj. On a toutefois observé qu'un axe paturon-pied rectiligne semblait être un facteur significatif de protection par rapport à l'OADj. Les perspectives de cette partie de l'étude sont principalement du domaine de la sélection.

Certaines observations telles la présence d'enthéséophytes, un SNL plus fin chez certains individus et le fait que les chevaux pathologiques, malgré un parage correcteur régulier qui a diminué l'excès de talons, conservent un angle paturon-pied augmenté, nous ont conduits à émettre l'hypothèse d'une laxité articulaire anormale chez les chevaux pathologiques. Cette hypothèse devrait être confirmée par de plus amples études, notamment sur les structures tendineuses et ligamentaires.

Enfin, le métabolisme cartilagineux a été étudié sur base de fragments de dégradation du collagène de type II. La forme nitrée de ce marqueur (Coll 2-1 NO<sub>2</sub>) semble être un marqueur intéressant de la dégradation cartilagineuse. L'augmentation de ce marqueur chez les chevaux pathologiques démontre une augmentation de la nitration du fragment de collagène et donc l'implication d'un phénomène inflammatoire dans la pathophysiologie de l'OADj. Des études futures devront déterminer le site et l'origine de cette nitration. Etant donné que le Coll 2-1 NO<sub>2</sub> reflète à la fois la dégradation du cartilage et l'inflammation, son dosage dans le plasma ou dans le liquide synovial pourrait être utilisé dans l'étude de la pathophysiologie de diverses maladies articulaires chez le cheval.

L'ostéocalcine et le CTX-1, marqueurs du métabolisme osseux, ne semblent pas apporter d'information dans le cadre de cette pathologie. L'explication avancée est que l'importance des remodelages osseux observés à ce stade ne serait pas suffisante pour modifier les taux de ces marqueurs dans la circulation générale.

L'étude de l'IGF-1 en tant que facteur anabolique essentiel de la régulation du métabolisme cartilagineux a per-

mis de mettre en évidence des taux inférieurs chez les chevaux pathologiques en comparaison avec les chevaux sains. Un effet délétère potentiel de ces taux inférieurs sur le métabolisme cartilagineux et sur le développement est ainsi suggéré en relation avec l'OADj. Néanmoins, des études supplémentaires devraient être menées afin de notamment doser l'IGF-1 dans l'articulation, d'étudier les différentes protéines de liaison de l'IGF-1 dans le plasma et dans l'articulation ainsi que les corrélations avec de marqueurs du métabolisme cartilagineux et/ou osseux.

En conclusion, l'application d'un examen radiographique combiné à un examen clinique devrait permettre de sélectionner efficacement et précocement des chevaux aptes à la pratique d'activités sportives et/ou de loisir. L'identification de paramètres de la morphologie en tant que facteurs de risque de l'OADj pourrait être également importante pour la sélection précoce de chevaux sains. Les marqueurs sanguins tels le Coll 2-1 NO<sub>2</sub> et l'IGF-1 devraient se révéler être des outils performants dans l'étude de pathologies articulaires diverses chez le cheval.

## REFERENCES

- CAUDRON I., GRULKE S., FARNIR F., AUPAIX R., SERTEYN D. Radiographic assessment of equine interphalangeal joints asymmetry: articular impact of asymmetric bearings (Part II). *J. Vet. Med.*, 1998, **45**, 327-335.
- DENOIX J.M. Etude biomécanique de la main du cheval : extensométrie des rayons métacarpo-phalangiens et surfaces articulaires de contact. (PhD Thesis), Université Cl. Bernard, 1987, Lyon.
- DYSON S.J. Radiography and Radiology. In : Ross M.W., Dyson S.J., Diagnosis and management of lameness in the horse. 1st edn.. Saunders: S' Louis, Missouri, 2003, 153-166.
- LAURANT P. Cheval Ardennais en Belgique. In : Pastoret P.P., Laurant P., Courtois R., Collard A., Tinchi F., Hachez J.P., Le cheval Ardennais. Les Editions du Point Vétérinaire : Maisons-Alfort, 1996, 41-68.
- ROSS M.W. Lameness in Horses: Basic Facts before Starting. In : Ross M.W., Dyson S.J. Diagnosis and management of lameness in the horse. Saunders: S' Louis, 2003, 3-8.
- VIITANEN M.J., WILSON A.M., McGUIGAN H.R., ROGERS K.D., MAY S.A.. Effect of foot balance on the intra-articular pressure in the distal interphalangeal joint in vitro. *Equine Vet. J.*, 2003, **35**, 184-189.
- PUBLICATIONS ISSUES DU TRAVAIL DE THÈSE**
- LEJEUNE J.P., SCHNEIDER N., DUVIVIER D.H., MICHAUX C., LEROY P., CAUDRON I., SERTEYN D. Arthropathie interphalangienne dégénérative juvénile chez le cheval ardennais : protocole d'évaluation morphométrique (partie I). *Ann. Med. Vet.*, 2002, **146**, 113-120.
- LEJEUNE J.P., SCHNEIDER N., DUVIVIER D.H., MICHAUX C., CAUDRON I., SERTEYN D. Arthropathie interphalangienne dégénérative juvénile chez le cheval ardennais : protocole d'évaluation radiographique (partie II), *Ann. Med. Vet.*, 2002, **146**, 173-179.
- LEJEUNE J.P., SCHNEIDER N., CAUDRON I., DUVIVIER D.H., SERTEYN D. Radiographic changes in the forelimb digit in Ardenner horses from weaning to 28 months of age and its clinical significance. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 2006, **53**, 364-370.
- LEJEUNE J.P., AUDIGIE F., SCHNEIDER N., DUVIVIER D.H., TAPPREST J., DENOIX J.M., SERTEYN D. Anatomical variations and degenerative changes in the lateral cartilages, middle and distal phalanges of the forelimb in Ardenner colts. *J. Equine Vet. Sc.*, 2006, **26**, 102-112.
- LEJEUNE J.P., SERTEYN D., SCHNEIDER N., DEBY-DUPONT G., DEBERG M., HENROTIN Y. Plasma concentration of a type II-collagen derived peptide and its nitrated form in growing Ardenner horses suffering from juvenile digital degenerative osteoarthropathy. *Vet. Res. Commun.*, 2007, **31**, 591-601.
- 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 osteoarthropathy. *Vet. Res. Commun.*, 2007, **31**, 185-195.

## REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse a été rendue possible grâce au support financier du Ministère wallon de l'Agriculture, de la Ruralité, de l'Environnement et du Tourisme.