

La composante algique de l'ostéoarthrite chez le chat rénal : quelles alternatives thérapeutiques envisager ?

Auteur : Fievez, Jonathan

Promoteur(s) : Desmecht, Daniel

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2018-2019

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/6983>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

La composante algique de
l'ostéoarthrite chez le chat rénal :
Quelles alternatives
thérapeutiques envisager ?

*Osteoarthritis pain management in the renal cat :
How should it be managed ?*

Fievez Jonathan

Travail de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

Année académique 2018/2019

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

La composante algique de
l'ostéoarthrite chez le chat rénal :
Quelles alternatives
thérapeutiques envisager ?

*Osteoarthritis pain management in the renal cat :
How should it be managed ?*

Fievez Jonathan
Supervisor : Desmecht Daniel, DMV, Full Professor at ULiège,
Morphology and Pathology Department

Master Thesis
Presented to obtain the grade
of Veterinarian Doctor

Academic year 2018/2019

The content of this document only reflects the views of the author

La composante algique de l'ostéoarthrite chez le chat rénal : Quelles alternatives thérapeutiques envisager ?

Objectif du travail :

Ce travail a pour objectif d'identifier les approches thérapeutiques qu'il est possible de mettre place chez le chat souffrant simultanément d'ostéoarthrite et de maladie rénale chronique, afin de lui apporter le meilleur confort de vie possible. Dans un tel contexte, la compréhension de la maladie rénale chronique et de l'arthrose est également un des objectifs de cette étude. De plus, l'approche des différentes thérapeutiques dans ce manuscrit s'est faite de façon à couvrir les thérapies conventionnelles et non conventionnelles ainsi que la physiothérapie. Une telle approche a pour but d'offrir une thérapie multimodale pour assurer la meilleure prise en charge du patient.

Résumé :

La gestion de la composante algique de l'ostéoarthrite chez le chat constitue un problème auquel les praticiens sont confrontés quotidiennement. De plus, lorsqu'elle s'accompagne de maladie rénale chronique, elle en devient d'autant plus complexe à gérer. Effectivement, les traitements conventionnels de la composante algique de l'ostéoarthrite se basent principalement sur l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Malheureusement, la néphrotoxicité avérée de ces principes actifs constitue un frein à leur utilisation chez le patient rénal, malgré leur efficacité dans la gestion des algies ostéo-articulaires. Dans ce contexte, l'utilisation du meloxicam chez le patient rénal stabilisé semble déroger à cet effet. Des études récentes, réalisées sur l'utilisation de cette molécule chez des chats rénaux, suggèrent que la médiane de survie chez ces patients n'est pas modifiée. Parallèlement, l'apparition de nouveaux principes actifs parmi la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens, les piprants, semble être prometteuse dans le contexte d'une réduction de la néphrotoxicité. Enfin, d'autres molécules, comme les morphiniques, la gabapentine et l'amantadine peuvent être utilisées pour les cas les plus sévères. En parallèle avec ces approches médicamenteuses, la nutraceutique devrait également occuper une part importante dans le plan de traitement de ces patients. Ainsi, les omegas-3 et la curcumine ont démontré leur efficacité dans un tel contexte. A l'inverse, la glucosamine et la chondroïtine sulfate, bien qu'ayant récemment suscité un grand intérêt de la communauté scientifique, ne semblent pas produire de réel effet sur le maintien du cartilage articulaire, la prévention de la formation d'ostéophytes ou encore les lésions de la moelle osseuse. Finalement, l'aménagement de l'environnement du patient, ainsi que la physiothérapie sont également à considérer dans le plan de traitement. Effectivement, l'aménagement de l'environnement est nécessaire au maintien de l'activité physique du patient, cette dernière étant essentielle au maintien articulaire. La physiothérapie, quant à elle, permet une récupération partielle voire totale de l'amplitude de mouvement articulaire ainsi qu'une diminution de la douleur. Pour terminer, différentes approches, comme l'utilisation de cellules souches, doivent encore faire l'objet d'études chez le chat afin de prouver leur efficacité dans cette espèce.

Osteoarthritis pain management in the renal cat : How should it be managed?

Aim of the work:

The aim of this work is to identify the therapeutic approaches that can be simultaneously applied in cats suffering from both osteoarthritis and chronic kidney disease, in order to provide the best possible comfort of life. In this context, a complete understanding of chronic kidney disease and the osteoarthritis was also one of the objectives of this study. In addition, this work intended to cover different therapeutic approaches including conventional and unconventional therapies as well as physical therapy. Such an approach aims at offering multimodal therapy to ensure the best possible care of the patient.

Summary:

The osteoarthritis pain component management in cats is a daily problem that practitioners face. Moreover, the complexity of this management increases when it is coupled with chronic kidney disease. Indeed, conventional treatments of the osteoarthritis algic component are mainly based on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Unfortunately, despite their effectiveness in the management of osteo-articular pain, their well-known nephrotoxicity seriously impairs their use in the renal patient. In this context, the use of meloxicam in the stabilized renal patient seems to be a noticeable exception. Recent studies on this molecule in renal cats suggest that the median survival time of these patients is unchanged. At the same time, the appearance of the piperans, as new active substances in the non-steroidal anti-inflammatory drugs family, appears to be promising in the context of nephrotoxicity reduction. Finally, other molecules such as morphine, gabapentin, and amantadine can be used in the most severe cases. In parallel with these drug approaches, nutraceuticals should also be considered as an important part of the treatment plan for these patients. Thus, in this context, omegas-3 and curcumin have successfully been used. Conversely, despite the initial great interest of the scientific community, the use of glucosamine and chondroitin sulfate does not seem to have any significant effect on the articular cartilage maintenance, the prevention of osteophyte formation or bone marrow lesions. Finally, adaptations in the patient's environment, as well as physical therapy, also need to be considered in the treatment plan. Indeed, the adaptation of the environment is necessary to maintain the patient physical activity, which is essential for joint maintenance. In addition, physical therapy allows a partial or total range of motion recovery as well as pain reduction. Finally, several approaches, such as the use of stem cells, have yet to be studied in cats to prove their effectiveness in this species.

Remerciements :

Tout d'abord, je tiens à remercier tout particulièrement le professeur Desmecht Daniel, professeur à l'université de Liège, du département de morphologie et de pathologie, pour son aide précieuse, la liberté de choix de sujet qu'il m'a accordée, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je tiens aussi à remercier les praticiens que j'ai pu rencontrer au cours de mes études. Ils ont été une réelle source d'inspiration et de motivation pour moi.

Je remercie également Cédric Delvaux pour son aide, ses conseils d'écriture et scientifiques ainsi que son soutien.

Je remercie aussi les docteurs Pelletier et Cailleté pour leurs conseils et leurs remarques.

Enfin, je remercie mes parents de m'avoir donné la chance de faire les études de mon choix, sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pas pu avoir lieu.

| | |
|--|-----------|
| 1. Introduction : | 1 |
| 2. Le rein : | 2 |
| 2.1. Les fonctions du rein : | 2 |
| 2.2. La maladie rénale chronique : | 3 |
| 3. L'ostéoarthrite : | 5 |
| 3.1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé : | 5 |
| 3.2. Rappels anatomiques, histologiques et physiologiques : | 5 |
| 3.2.1. Le cartilage articulaire : | 5 |
| 3.2.2. La capsule et le liquide synovial : | 7 |
| 3.2.3. L'os sous-chondral : | 8 |
| 3.3. Pathogénie de l'ostéoarthrite : | 9 |
| 3.3.1. Altération de la matrice extracellulaire au niveau moléculaire : | 10 |
| 3.3.2. Réponses des chondrocytes aux dommages tissulaires : | 11 |
| 3.3.3. Echec de la réparation du cartilage et perte progressive de tissu : | 12 |
| 3.3.4. La mort cellulaire par apoptose : | 12 |
| 3.3.5. La sénescence des chondrocytes : | 13 |
| 4. La perception douloureuse de l'ostéoarthrite : | 15 |
| 4.1. Les causes de la douleur lors d'ostéoarthrite : | 15 |
| 4.2. Les voies de transmission et de perception de la douleur : | 16 |
| 4.3. Les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur : | 17 |
| 4.3.1. Le contrôle d'origine spinale : | 17 |
| 4.3.2. Contrôle d'origine supra-spinale : | 18 |
| 4.3.3. La sensibilisation centrale et périphérique : | 19 |
| 5. La gestion de la composante algique de l'ostéo-arthrite : | 20 |
| 5.1. Approches thérapeutiques conventionnelles : | 20 |
| 5.1.1. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens : | 20 |
| 5.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens : | 25 |
| 5.1.3. Les opiacés : | 26 |
| 5.1.4. La gabapentine et l'amantadine : | 27 |
| 5.2. La nutraceutique appliquée à l'ostéoarthrite : | 28 |
| 5.2.1. Les précurseurs de glycosaminoglycane : | 28 |
| 5.2.2. Les omegas-3 : | 29 |
| 5.2.3. Le curcuma : | 31 |
| 5.3. La physiothérapie : | 32 |
| 5.3.1. L'aménagement de l'environnement : | 33 |
| 5.3.2. L'hydrothérapie : | 33 |

| | |
|--|-----------|
| 5.3.3. La cryothérapie :..... | 34 |
| 5.3.4. La thermothérapie :..... | 34 |
| 5.3.5. Le laser : | 35 |
| 5.4. Les thérapies d’avenir : | 38 |
| 5.5. L’approche thérapeutique du patient rénal souffrant d’ostéoarthrite :..... | 38 |
| 6. Conclusion :..... | 40 |
| 7. Bibliographie :..... | 41 |

1. Introduction :

L'ostéoartrite est une pathologie ostéoarticulaire débilante, dont bon nombre de patients âgés sont atteints. Le vieux chat ne déroge pas à cette règle et semble être touché de manière similaire au chien par cette maladie. Alors que la prévalence de cette atteinte semble comparable chez ces deux espèces (White et Hunt, 2019), la prise en charge du chat souffrant de cette arthropathie est pourtant moins répandue (Kerwin, 2010 ; Robertson et Lascelles, 2010). Cette différence s'explique notamment par le caractère stoïque du chat, le nombre restreint d'analgésiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché à destination de cet animal ainsi que la mauvaise réputation de cette espèce face à la toxicité des analgésiques (Taylor et Robinson, 2004). L'intérêt d'aborder la gestion des algies ostéoarticulaires chez le chat par l'exemple de l'ostéoartrite nous apparaît donc approprié dans un tel contexte. Il est d'autant plus intéressant de s'attarder sur cette problématique du fait qu'elle concerne des animaux âgés. Effectivement, la prise en charge de cette catégorie de patients implique souvent que le praticien doive composer avec plusieurs maladies concomitantes. Parmi les pathologies fréquemment rencontrées chez le vieux chat, la maladie rénale chronique est sans doute la plus représentative (Stephens *et al.*, 2014 ; International Renal Interest Society, 2016). Or, la gestion des algies ostéoarticulaires passe souvent par l'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, dont la toxicité rénale constitue un frein à leur utilisation par le médecin vétérinaire. C'est précisément dans ce contexte que s'inscrit notre recherche.

Afin de pouvoir pleinement comprendre et aborder les différentes thérapeutiques, ce travail commence par de brefs rappels sur la fonction rénale et la maladie rénale chronique. Ensuite, l'ostéoartrite et sa composante algique sont abordées plus en détail. Ces rappels sont alors mis en perspective avec les traitements conventionnels en abordant les grandes familles d'analgésiques. En parallèle à ces approches conventionnelles, les thérapies alternatives dont les précurseurs de GAG, les omégas-3 et le curcuma sont traitées. D'autre part, l'apport de la physiothérapie dans le maintien du confort du patient est également illustrée par diverses techniques comme l'aménagement de l'environnement, le laser, l'hydrothérapie, etc. De plus, les « thérapies d'avenir », dont certaines d'entre elles sont déjà utilisées en médecine des équidés, sont brièvement envisagées. Enfin, quelques recommandations quant au traitement de ces algies chez le patient rénal sont formulées.

2. Le rein :

Le rein est organe parenchymateux, pair, situé sur le plafond de la cavité abdominale, en arrière des côtes. Il est constitué d'un interstitium, de vaisseaux sanguins, de glomérules et de tubuli.

2.1. Les fonctions du rein :

Une des fonctions du rein est d'assurer la filtration du sang afin d'en éliminer une partie des déchets. Globalement, le sang arrive dans le rein par l'artère rénale, cette dernière se ramifie en autant d'artérioles qu'il y a d'unités de filtration. Ces artérioles deviennent ensuite des capillaires, puis des veinules qui fusionneront enfin pour donner la veine rénale qui quittera le rein avec le sang débarrassé de ses déchets. Les unités de filtration du rein sont appelées néphrons et se constituent d'un glomérule et de tubuli.

Le glomérule rénal est responsable de la formation de l'urine primitive. Au centre du glomérule se trouve un lit de capillaires sanguins amassés en pelotte. Cet ensemble de capillaires est entouré par la capsule glomérulaire appelée capsule de Bowman (Figure 1). Au sein du glomérule, la formation de l'urine primitive à partir du sang présent dans les capillaires s'effectue par le passage au travers de la barrière de filtration glomérulaire qui est constituée de trois couches :

- L'endothélium fenêtré des capillaires qui permet le passage de l'eau, du glucose, de l'urée, du sodium, de petites protéines, etc., mais pas des éléments cellulaires du sang,
- La lame basale qui empêche le passage des protéines de grande taille,
- Les fentes de filtration, d'une largeur de 25nm, formées par les podocytes, retenant les petites protéines.

L'urine primitive ainsi formée parcourt ensuite un circuit de tubes, au sein desquels l'urine mature sera progressivement formée par le passage de différents substrats au travers de l'épithélium tubulaire.

Les autres fonctions du rein sont :

- le maintien de la kaliémie, par réabsorption passive dans les tubes contournés proximaux et par sécrétion active, sous l'action de l'aldostérone, dans les tubes contournés distaux.
- la production d'érythropoïétine et de rénine – angiotensine – aldostérone.
- la « maturation » de la vitamine D par hydroxylation de la 25-hydroxy-cholécalciférol en 1-25-dihydroxy-cholécalciférol.
- la conservation du pH sanguin, en luttant contre l'acidose par récupération de HCO_3^- au niveau des tubes contournés distaux.
- la gestion du capital hydrique par réabsorption au niveau des tubes contournés proximaux, par production d'un gradient de NaCl (actif au niveau de la anse de Henlé), par production d'un gradient d'urée (actif au niveau des tubes collecteurs) et sous l'action de l'ADH hypophysaire au niveau du tube contourné distal.

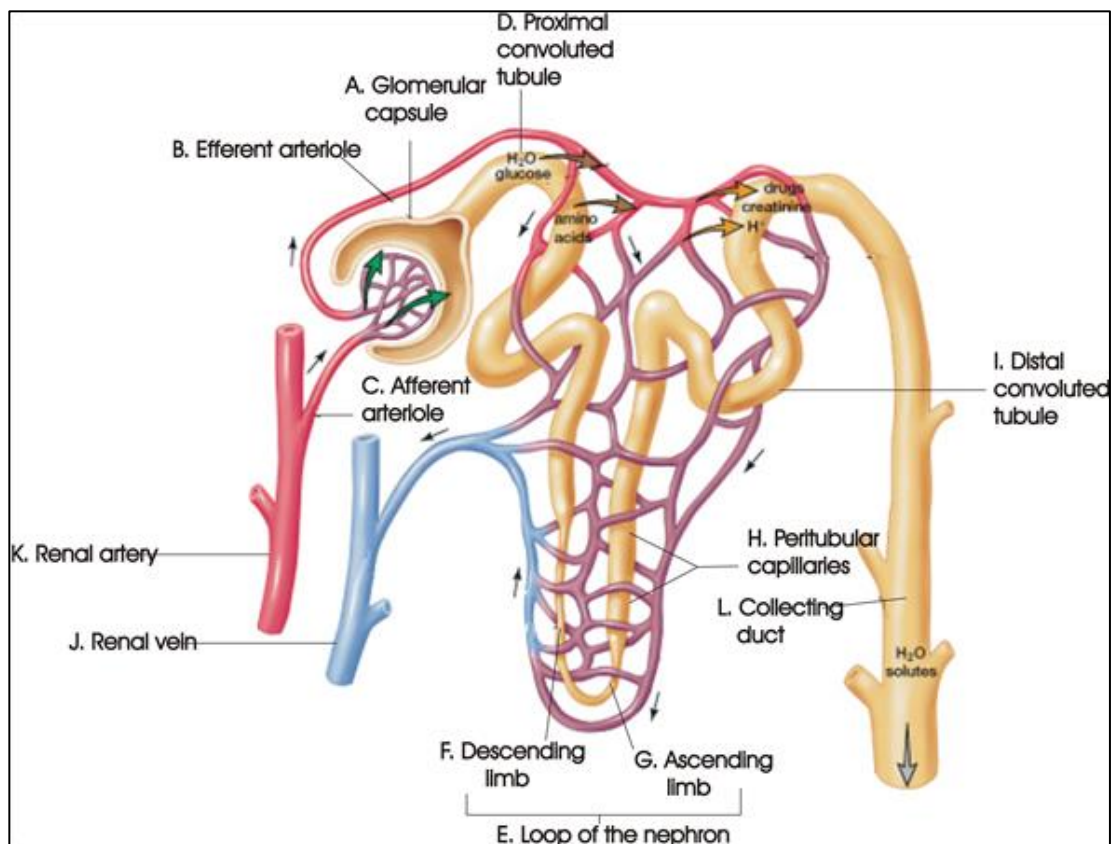


Figure 1

Représentation schématique du néphron et de ses principaux composants. Figure extraite de Sylvia S. Mader, Michael Windelspecht. *Human biology*. McGraw-Hill Higher Education, douzième édition, 2011.

2.2. La maladie rénale chronique :

Tout comme le foie, le rein est construit sur un modèle d'abondance. Chaque rein possède initialement entre 400 000 et 500 000 néphrons. Ce modèle d'abondance explique que l'organisme puisse supporter la perte de $\frac{3}{4}$ de son « capital néphron » avant que les premiers signes cliniques de maladie rénale chronique (MRC) n'apparaissent. La MRC passe par une phase asymptomatique, l'azotémie, lors de laquelle l'organisme commence déjà à accumuler des déchets azotés. Lorsque les premiers signes cliniques liés à cette accumulation de déchets apparaissent, l'animal n'est alors plus qualifié d'azotémique mais d'urémique. La perte de néphrons en grand nombre peut être la conséquence de diverses étiologies qui seront abordées dans les prochains paragraphes.

La MRC, dans sa phase clinique, se présente sous la forme d'un syndrome qui se caractérise par d'importantes modifications des paramètres biochimiques sanguins. Ces derniers sont augmentés suite à l'incapacité du rein d'évacuer suffisamment de déchets. Ce défaut de filtration et d'évacuation entraîne une rétention d'urée, de créatinine, de guanidines, d'acides phénoliques, d'alcools, de protons, d'insuline, de glucagon, de gastrine, etc. La MRC entraîne également des dysfonctions et des lésions extrarénales de par l'accumulation de déchets dans le sang. Les étiologies de la MRC sont diverses et variées et peuvent être

résumées comme étant « toute cause de lésion rénale » ; la MRC n'étant qu'une conséquence fonctionnelle d'une perte sévère de néphrons. Ces étiologies peuvent être congénitales ou acquises.

Parmi les maladies congénitales pouvant entraîner la MRC, on retrouve notamment la maladie des reins polykystiques du chat Persan et l'amyloïdose rénale chez l'Abyssin, le Siamois et l'Oriental. En ce qui concerne les maladies acquises, nous retiendrons la présence d'urolithiases urétérales, le lymphome rénal bilatéral, les glomérulonéphrites, les ischémies répétées, les infarcti et les expositions répétées à des substances néphrotoxiques. Notons que le rein est capable, dans une certaine mesure, de lutter contre l'ischémie en libérant de la rénine produite par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire. Cette enzyme, par la « cascade » rénine, angiotensine, aldostérone, permet le maintien du taux de filtration glomérulaire. Effectivement, au niveau systémique, l'angiotensine II a un effet vasoconstricteur puissant qui stimule également la sécrétion d'aldostérone, ce qui permet de remonter la pression sanguine systémique. Au niveau rénal, elle entraîne une vasoconstriction des artérioles glomérulaires efférentes et stimule la production de prostaglandines E₂ et I₂ qui ont une action vasodilatatrice sur les artériole glomérulaires afférentes en se fixant sur le récepteur EP4 dont nous reparlerons dans la chapitre consacré aux AINS.

Qu'elles soient congénitales ou acquises, ces pathologies entraînent la destruction de néphrons, notamment par la libération de dérivés actifs de l'oxygène, mais aussi par l'activation de la voie du TGF-β/SMAD (Susztak *et al.*, 2006 ; Small *et al.*, 2012 ; Xu *et al.*, 2018). Il semblerait qu'une fois la destruction du rein initiée, celle-ci se poursuive insidieusement durant le reste de la vie du patient jusqu'à atteindre le stade clinique de la MRC. Ce phénomène s'explique notamment par la « charge de travail » excessive que doivent supporter les néphrons restants. Effectivement, le débit de filtration « global » reste inchangé, alors que le nombre de néphrons le prenant en charge est diminué. Autrement dit, le débit de filtration relatif à chaque néphron est augmenté. En réponse à cette augmentation de travail, les néphrons s'hypertrophient : on parle alors de « super-néphron ». Cette adaptation, bien qu'avantageuse au départ, devient rapidement délétère pour les néphrons qui supportent mal l'hypertension intra-glomérulaire. La membrane glomérulaire finit par s'altérer et devient moins compétante, on parle de glomérulosclérose. Elle permet progressivement le passage de protéines dans les urines primitives. Au départ, les cellules tubulaires limitent la protéinurie en réabsorbant ces protéines dans le sang. Cependant, le passage de protéines étant chronique et s'amplifiant avec l'aggravation de la glomérulosclérose, les cellules tubulaires meurent progressivement par apoptose. Cette toxicité des protéines pour les cellules tubulaire est due à l'état inflammatoire qu'elles induisent. Une telle cascade d'évènementre conduit à situation où le processus de compensation de la perte de parenchyme rénal accentue sa destruction.

3. L'ostéoartrite :

3.1. Définition de l'Organisation Mondiale de la Santé :

« L'arthrose est la résultante de phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être provoqué par de multiples facteurs : génétiques, congénitaux, métaboliques ou traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation diarthrodiale et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondrale associée à la formation d'ostéophytes et de géodes. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale » (Unité de recherche sur l'os et le cartilage, université de Liège, 2019).

3.2. Rappels anatomiques, histologiques et physiologiques :

Lors des premières recherches menées sur l'ostéoartrite (OA), alors appelée arthrose, il a été admis que cette arthropathie entraînait des lésions au niveau du cartilage articulaire, et ce sans impliquer les autres structures de l'articulation. Cependant, une meilleure compréhension de cette pathologie a permis de mettre en évidence l'implication de l'ensemble des structures articulaires (cartilage articulaire, membrane et liquide synovial, os sous-chondral) dans la pathogénie de l'OA. L'OMS tente de rendre compte de cette implication dans la définition qu'elle propose de cette affection. Etant donné que l'ensemble de l'articulation prend part à la pathogénie de l'OA, les principales caractéristiques des composantes de l'articulation diarthrodiale sont rappelées ci-dessous.

3.2.1. Le cartilage articulaire :

Les fonctions principales du cartilage articulaire sont de lubrifier les surfaces articulaires des articulations synoviales afin de permettre des mouvements indolores, avec peu de frictions entre les surfaces articulaires opposées ainsi que de faciliter la distribution des charges, limitant ainsi les contraintes appliquées à l'os sous-chondral (Buckwalter *et al.*, 2005).

Ce tissu ne possède ni vascularisation, qu'elle soit sanguine ou lymphatique, ni innervation. Il est majoritairement constitué de matrice extracellulaire (MEC) et d'un nombre réduit de cellules hautement spécialisées, les chondrocytes. Ce type cellulaire est le seul observé dans le cartilage articulaire. La MEC est constituée de fluide tissulaire et d'une trame de macromolécules organisées (collagène, proteoglycanes, protéines non collagéniques et glycoprotéines), synthétisées par le chondrocyte. Chaque chondrocyte est responsable de la mise en place et du maintien du microenvironnement spécialisé qui l'entoure (Poole AR. *et al.*, 2001). Le fluide tissulaire présent dans le cartilage représente 80% du poids vif du cartilage articulaire. Cette abondance en fluide dans le cartilage est due aux interactions qui existent entre le fluide

tissulaire et les macromolécules de la MEC. La présence d'une telle quantité de fluide au sein du cartilage permet à ce tissu d'être à la fois rigide et flexible. De plus, cette présence de fluide en grande quantité au sein du cartilage facilite le transport et la diffusion des nutriments vers les chondrocytes qui en sont complètement dépendants (ils sont alimentés par imbibition), étant donné le caractère avascularisé du cartilage.

Parmi les macromolécules retrouvées dans la MEC du cartilage articulaire, le collagène est le plus abondant, occupant 60% du poids sec du cartilage. Différents types de collagènes peuvent être retrouvés dans le cartilage, mais celui de type II reste le plus présent, représentant 90 à 95% du collagène de la MEC articulaire. Les autres types de collagènes servent principalement à stabiliser celui de type II (Eyre D., 2002 ; Sophia Fox *et al.*, 2009).

Les deuxièmes macromolécules les plus présentes dans la MEC sont les proteoglycanes. Parmi les différents proteoglycanes que l'on peut retrouver dans la MEC cartilagineuse, les agrecanes sont de loin les plus importants en terme de biomécanique. Elles sont constituées d'une protéine centrale sur laquelle viennent se greffer des glycosaminoglycanes. Cette macromolécule présente des domaines de liaison qui lui permettent d'interagir avec l'acide hyaluronique et de s'ancrer dans la MEC. Un tel arrangement permet au cartilage de résister aux charges de compression (Roughley PJ, Lee ER., 1994 ; Watanabe H. *et al.*, 1998 ; Knudson CB, Knudson W., 2001).

Avant d'envisager la description des structures suivantes, à savoir la capsule et le liquide synovial, il est important souligner que le cartilage n'est pas un tissu uniforme. Effectivement, la composition, la morphologie des cellules, l'organisation, ou encore les propriétés mécaniques de la MEC varient en fonction des zones du cartilage. Ainsi, sur base de ces différences, quatre zones sont décrites en partant de la lumière articulaire vers l'os sous-chondral (Buckwalter *et al.*, 2005 ; Sophia Fox *et al.*, 2009).

- La zone superficielle
- La zone transitionnelle
- La zone profonde
- La zone de cartilage calcifié

La zone superficielle, qui est la plus fine des zones de cartilage, est en contact intime avec le liquide synovial. Elle contient des chondrocytes dont le chondroplaste est allongé et du collagène, principalement de type II. Cette zone joue un rôle important dans la protection des couches profondes. Notons que les fibres de collagène sont arrangées parallèlement à la surface articulaire, de telle sorte que le cartilage puisse résister aux contraintes liées à la sollicitation de l'articulation (notamment à la tension et à la compression).

La zone transitionnelle représente jusqu'à 60% du volume total du cartilage articulaire. Les fibres de collagène y sont enchevêtrées obliquement. Les chondroplastes sont plus ronds que dans la couche précédente. C'est cette couche qui confère le plus de résistance en compression au cartilage.

La zone profonde est la couche où les fibres de collagène sont les plus larges. Elles y sont orientées verticalement et les chondrocytes y sont alignés perpendiculairement à la surface articulaire.

La zone de cartilage calcifié, ou couche basale, est la dernière couche de cartilage qui est retrouvée avant d'atteindre l'os sous-chondral. Cette dernière couche est séparée des autres par une limite de séparation qui apparaît comme une ligne basophile irrégulière en coupe histologique. Elle permet d'ancrer le cartilage à l'os sous-chondral. Notons également que le cartilage calcifié est perméable au transport de petites molécules permettant d'importantes interactions biochimiques entre l'os sous-chondral et le cartilage non calcifié.

3.2.2. La capsule et le liquide synovial :

La cavité synoviale d'une articulation est remplie de liquide synovial et délimitée par une capsule articulaire. Comme déjà mentionné, ces deux structures prennent part à la pathogénie de l'ostéoarthrite. Il est donc important d'en connaître les caractéristiques.

Le liquide synovial est en contact direct avec le cartilage articulaire et la membrane synoviale interne. Le rôle sans doute le plus connu du liquide synovial est la lubrification des surfaces articulaires. Cette lubrification est assurée par la présence d'hyaluronane et de proteoglycane 4. Cependant, le liquide synovial contient également un bon nombre de cytokines et de facteurs de croissance. Ce sont d'importants facteurs de régulation, aussi bien pour les chondrocytes que pour les cellules synoviales. L'effet prédominant de ces médiateurs permet de les classer en facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires :

- Facteurs pro-inflammatoires : interleukine (IL)-1 α , IL-1 β , tumour necrosis factor- α (TNF- α), leukaemia inhibitory factor (LIF), IL-6, IL-8, IL-17, et IL-18.
- Facteurs anti-inflammatoires : IL-4, IL-10, et IL-13

Parmi ces médiateurs, des facteurs de croissance sont également présents, tel que le transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) et l'insulin growth factor-1 (IGF-1) qui possèdent des effets anabolisants.

Outre ces différents médiateurs, le liquide synovial contient également des enzymes protéolytiques, les matrix metalloproteinases (MMPs), qui sont impliquées dans la destruction du cartilage articulaire. Leur production est finement régulée par le biais des différents médiateurs précédemment énoncés et dont l'importance sera abordée lors du chapitre consacré à la pathogénie de l'ostéoarthrite. Elles sont sécrétées sous forme de pro-enzyme par les chondrocytes et sont ensuite activées par clivage dans le milieu

extracellulaire. Il existe différents types de MMPs qui sont classés en fonction de leur substrat. Ces enzymes sont présentes dans l'articulation saine et participent au maintien de l'homéostasie articulaire. Cependant, lors de lésion articulaire, l'élévation de la production d'ARNm, ainsi qu'une augmentation de la concentration en pro-MMPs au sein de l'articulation suggèrent l'existence d'un lien entre l'OA et les MMPs qui sera abordé ultérieurement (Kapoor et Mahomed, 2015).

Le liquide synovial contient également des lymphocytes, des macrophages et des « shed lining cells ». La présence de cellules dans le liquide synovial n'est pas étonnante étant donné qu'il s'agit d'un ultra-filtrat sanguin. Cependant le nombre de cellules présentes dans le liquide synovial est nettement inférieur à celui du sang : moins de 200 leucocytes/mm³ pour le liquide synovial contre 3 540 à 9 060 leucocytes/mm³ pour le sang (Kapoor et Mahomed, 2015).

Enfin, la capsule synoviale est une membrane vascularisée constituée d'une fine couche de tissu conjonctif contenant des fibroblast-like cells et des macrophage-like cells. Alors qu'elle est imperméable aux molécules lubrifiantes, elle permet néanmoins le passage des substrats métaboliques, des produits de dégradation, des cytokines et des facteurs de croissance (Kapoor et Mahomed, 2015).

3.2.3. L'os sous-chondral :

L'os sous-chondral est une lamelle osseuse située sous la couche calcifiée du cartilage articulaire. Il présente deux parties distinctes : la plaque sous-chondrale et une portion trabéculaire.

La plaque de l'os sous-chondral est assez poreuse et se trouve directement sous le cartilage articulaire. Elle contient de petits canaux qui forment un lien direct entre le cartilage et la partie trabéculaire de l'os sous-chondral. Ces canaux contiennent des vaisseaux sanguins qui se ramifient pour finalement plonger dans la zone calcifiée du cartilage articulaire.

La portion trabéculaire de l'os sous-chondral est plus poreuse et métaboliquement plus active que la plaque sous-chondrale. Elle contient des vaisseaux sanguins, des nerfs sensitifs et de la moelle osseuse. Sa structure trabéculaire lui permet d'absorber les chocs. Cependant, cette portion de l'os serait également importante pour l'apport en nutriments du cartilage articulaire ainsi que pour son métabolisme.

Il existe une limite entre la portion calcifiée du cartilage articulaire et l'os sous-chondral qui est comparable à celle que nous avons décrite entre les deux dernières zones de cartilage. L'ensemble de ces structures, de la couche profonde à l'os sous-chondral inclus, forme la jonction ostéocondrale.

3.3. Pathogénie de l'ostéoarthrite :

Les chondrocytes sont de loin les principaux acteurs dans le développement de l'OA. Ces cellules produisent la MEC et permettent son maintien ainsi que sa réparation. Etant donné qu'il s'agit de cellules post-mitotiques et qu'elles ont une faible capacité de réplication, le maintien et la réparation du cartilage est réalisé par turnover des macromolécules de la MEC. Autrement dit, la réparation du cartilage articulaire passe par un phénomène de dégradation de la MEC, notamment par le biais de MMPs, permettant la synthèse d'une nouvelle MEC intègre. Dans un tel contexte, il est essentiel que l'équilibre entre l'anabolisme et le catabolisme soit maintenu. C'est précisément à ce niveau que se situe le point de départ de la pathogénie de l'OA. Ainsi, l'activité métabolique des chondrocytes peut être modifiée par une altération de leur environnement (physique ou chimique). Ce mécanisme est, en temps normal, bénéfique au maintien de l'intégrité du cartilage articulaire. Les chondrocytes perçoivent les modifications de leur environnement et y répondent en synthétisant ou en dégradant la MEC. Cependant, avec l'âge, la capacité des chondrocytes à répondre aux stimuli anaboliques et à synthétiser le cartilage articulaire diminue. L'équilibre métabolique est alors rompu en faveur du catabolisme, expliquant l'augmentation de la prévalence de l'OA avec l'âge. Dès lors, cette forme d'OA peut être qualifiée de primaire. Ces circonstances d'apparition de l'OA liées au vieillissement sont celles qui sont le plus fréquemment observées chez le chat.

Cependant, même si le risque de développer de l'OA augmente fortement avec l'âge, d'autres facteurs comme la génétique, l'alimentation, les traumatismes, des dérégulations métaboliques, l'inutilisation d'une articulation, les effets pro-inflammatoires systémiques de l'obésité etc., favorisent également le développement d'OA (Loef *et al.*, 2018). Il s'agit alors d'OA secondaire puisqu'elle découle de facteurs externes aux chondrocytes. En médecine vétérinaire, elle se rencontre plus volontiers chez le chien et va souvent de paire avec l'augmentation de la taille et du poids de l'animal, expliquant pourquoi les chiens de grande taille, ainsi que les animaux obèses, paient un plus lourd tribut face à cette arthropathie.

Lors du développement de l'OA, le remodelage tissulaire ne se limite pas au cartilage articulaire mais concerne également l'os sous-chondral qui peut présenter différents types de lésions (sclérose, ostéophytes, géodes, remodelage de la matrice osseuse). Elles s'accompagnent d'un contexte inflammatoire modéré qui explique pourquoi le suffixe -ite est plus approprié que le suffixe -ose dans l'appellation de cette pathologie.

La pathogénie de l'OA peut être divisée en trois stades :

- Altération de la MEC au niveau moléculaire
- Réponse des chondrocytes aux dommages tissulaires
- Echec de la réparation du cartilage et perte progressive de tissu suite à la diminution de l'anabolisme des chondrocytes.

3.3.1. Altération de la matrice extracellulaire au niveau moléculaire :

Les premières modifications observables lors du développement de l'OA sont microscopiques. Il s'agit de fibrillations localisées en surface du cartilage articulaire. Elles vont progressivement s'agrandir et devenir des fissures qui vont atteindre l'os sous-chondral. Des fragments de cartilage sont alors progressivement libérés dans la lumière articulaire. Ces fragments entrent inévitablement en contact avec la membrane synoviale, ce qui a pour conséquence d'activer les synoviocytes. Ces derniers produisent alors des médiateurs cataboliques et pro-inflammatoires stimulant à leur tour la production de MMPs par les chondrocytes. Ainsi, un cercle vicieux où la dégradation du cartilage entraîne une activation du catabolisme chondrocytaire s'établit (Kapoor et Mahomed, 2015).

Une autre conséquence de la libération des fragments de cartilage est l'hyperplasie et l'hypertrophie des synoviocytes suite à la phagocytose de ces fragments. Ce remodelage tissulaire s'accompagne également d'une infiltration tissulaire par des cellules inflammatoires (macrophages et lymphocytes) et d'une augmentation de la concentration en high-sensitivity C reactive protein (hsCRP). Notons que les niveaux de hsCRP peuvent être utilisés pour estimer la rapidité de progression de la maladie. Le niveau de hsCRP est également corrélé au degré de douleur, à la débilitation et au degré de sévérité de l'OA (Kapoor et Mahomed, 2015).

Ces fragments contiennent de la fibronectine et du collagène de type II qui sont capables de lier les Toll-like receptors (TLRs). Ces récepteurs sont activés par des ligands d'origine microbienne lors d'une infection afin d'initier la réponse immunitaire. Cependant, ils peuvent également être activés par des pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) et des endogenous damage-associated molecular patterns (DAMPs). Dans notre cas, les fragments de cartilage jouent le rôle de DAMPs et activent la réponse immunitaire innée. Il a été prouvé que dans le cadre de l'OA, deux TLRs (TLRs2 et TLRs4) voient leurs expressions augmenter à la surface des chondrocytes. Cette augmentation est due au phénomène de cercle vicieux précédemment évoqué. Les DAMPs viennent lier les TLRs qui, en réponse, entraînent une augmentation du catabolisme et de la production de MMPs. Ces enzymes entraînent une augmentation de la libération de fragments qui viennent à leur tour stimuler les TLRs. Au niveau de la membrane synoviale, la liaison des fragments de cartilage aux TLRs entraîne l'activation de la voie du NF- κ B. L'activation de cette voie a pour conséquence d'entraîner la production de chimiokines (IL-8) et de cytokines (IL-1 β , IL-6, et TNF- α). Suite à la libération de ces médiateurs, des granulocytes, des macrophages et des lymphocytes infiltreront la membrane synoviale. Globalement, l'activation des TLRs entraîne une rupture de l'équilibre du métabolisme des chondrocytes qui est pourtant essentiel au maintien de l'homéostasie du cartilage articulaire (Kapoor et Mahomed, 2015).

Outre la libération de fragments de cartilage, l'augmentation de la dégradation du cartilage articulaire par l'hyperactivité catabolique des chondrocytes a également des conséquences au niveau de la structure de certaines macromolécules comme les proteoglycanes. Effectivement, la dégradation protéolytique de ces molécules réduit considérablement la longueur de leur chaîne et ce, dès le développement précoce de l'OA. Il en résulte notamment une diminution de l'agrégation des proteoglycanes. Cette modification de l'arrangement des proteoglycanes au sein de la MEC a notamment pour conséquence de diminuer considérablement la rigidité du cartilage articulaire, le rendant beaucoup plus vulnérable (Kapoor et Mahomed, 2015).

Comme mentionné précédemment, le remodelage tissulaire concerne également l'os sous-chondral. Cependant, il n'existe toujours pas de consensus quant à la cinétique qui existe entre le remodelage de l'os sous-chondral et celui du cartilage. Il est effectivement envisageable que les lésions cartilagineuses soient responsables du remodelage de l'os sous-chondral ou qu'à l'inverse, la diminution de la capacité d'absorption des chocs de l'os sous-chondral soit responsable des lésions cartilagineuses. Ces modifications seraient dues à des micro-fractures qui permettraient le passage de médiateurs cataboliques au travers de la jonction ostéochondrale. Dans un cas de figure comme dans l'autre, dans les premiers stades de l'OA, les deux phénomènes vont de paire : un remodelage osseux conséquent est observé sous les sites de lésion cartilagineuse. Une perte de tissu osseux est également observée, notamment au niveau de la plaque sous-chondrale décrite au point 1.1.3. La partie trabéculaire voit quant à elle son volume diminuer et sa structure modifiée avec notamment une diminution de l'épaisseur des trabécules. Ces modifications osseuses entraînent un changement de la forme de l'articulation et de la transmission des contraintes mécaniques, susceptibles d'entraîner de nouvelles lésions cartilagineuses (Kapoor et Mahomed, 2015).

3.3.2. Réponses des chondrocytes aux dommages tissulaires :

Alors que les dommages tissulaires continuent de s'étendre, des médiateurs sont libérés afin d'initier la réparation tissulaire par les chondrocytes. Ces médiateurs stimulent l'anabolisme et la prolifération des chondrocytes. Cette activité est principalement observée au niveau de la zone superficielle du cartilage articulaire. La localisation superficielle de cette activité de réparation est probablement due au meilleur accès que les chondrocytes de cette zone ont aux médiateurs anaboliques et mitogéniques du liquide synovial. Parmi les médiateurs impliqués dans cette réparation tissulaire, on retrouve notamment le TGF- β , l'IGF-I, fibroblast growth factors (FGF-2, FGF-4, et FGF-8), et le bone morphogenetic proteins (BMPs). Cette activation des chondrocytes, en vue d'une réparation tissulaire, a des conséquences sur la production de collagène et sur le taux de réplication cellulaire. Le dépôt de collagène de type II augmente dans la couche profonde du cartilage. Cependant, une augmentation de la production du collagène de type I est également observée lors de la tentative de réparation tissulaire des chondrocytes. Ce collagène de type I est

le principal composant du cartilage fibreux, ce qui modifie les propriétés biomécaniques du cartilage articulaire qui est normalement un cartilage hyalin. Au niveau chondrocytaire, alors que dans une articulation saine, le taux de réplication de ces cellules est relativement faible, en cas d'OA, la présence de clones de cellules prolifératives autour de la MEC néo-synthétisée est une des principales caractéristiques de la réponse de ces cellules au stimuli de réparation tissulaire.

En outre, ces clones produisent différentes molécules qui sont normalement exprimées par les chondrocytes lors de l'ossification endochondrale au niveau des plaques de croissance. Il en résulte un amincissement progressif du cartilage articulaire et une modification de l'architecture de l'os sous-chondral qui se densifie, se sclérose, rendant le cartilage articulaire encore plus prompt à la détérioration.

3.3.3. Echec de la réparation du cartilage et perte progressive de tissu :

Ce dernier stade se produit lorsque l'activité anabolique n'est plus assez importante pour contrebalancer l'activité catabolique : l'homéostasie est perdue. Que ce soit avec l'âge ou la progression de la maladie, l'activité catabolique continue de dégrader le cartilage, alors que l'anabolisme et la prolifération des chondrocytes diminuent. De plus, l'augmentation de l'activité anabolique se déroule souvent dans des sites différents de ceux où la protéolyse a lieu. L'expression d'inhibiteurs de MMPs est réduite, et la sensibilité des chondrocytes aux cytokines de l'anabolisme est diminuée ce qui fait « shifter » l'homéostasie du cartilage articulaire vers le catabolisme et la mort cellulaire. Notons que la mort cellulaire, qu'elle survienne par apoptose, par senescence ou encore suite à l'autophagie est clairement corrélée avec l'âge du patient et la sévérité de l'OA (Kapoor et Mahomed, 2015).

3.3.4. La mort cellulaire par apoptose :

Il est relativement complexe d'établir la cause exacte de la mort cellulaire dans le cadre de l'OA (Kapoor et Mahomed, 2015). Cette mort cellulaire par apoptose peut être initiée par des facteurs intrinsèques dépendant de la mitochondrie, ou extrinsèques par l'intermédiaire de récepteurs de surface (Kapoor et Mahomed, 2015). L'initiation extrinsèque de l'apoptose des chondrocytes est médiée par la liaison du Fas-ligand et du TNF- α à leur récepteur respectif (Kapoor et Mahomed, 2015). Il semblerait que les chondrocytes de donneurs sains et de patients souffrant d'OA présentent naturellement ces récepteurs à leur surface. Cependant, *in vivo*, l'interaction de ligands avec ces récepteurs est rendue impossible par la présence de MEC. De plus, les chondrocytes se trouveraient protégés de la voie extrinsèque Fas-dépendante de l'apoptose par l'intermédiaire d'un signal de survie généré par l'interaction de récepteurs membranaires comme les intégrines avec leur ligand de la MEC (laminine, fibronectine, collagène de type II) (Kapoor et Mahomed, 2015). A l'inverse, dans le cas d'OA, la dégradation de la MEC expose les récepteurs de la voie extrinsèque et rompt le signal de survie des chondrocytes, entraînant leur apoptose (Kapoor et Mahomed,

2015). Le manque de macrophages et de proximité entre les chondrocytes rend impossible la phagocytose des corps apoptotiques produits. Il en résulte une libération de protéases qui entraîne de sérieux dommages tissulaires (Kapoor et Mahomed, 2015). D'autre part, la voie intrinsèque serait initiée suite à la libération de NO par la membrane synoviale et le cartilage (Kapoor et Mahomed, 2015). L'état pro-inflammatoire dans lequel se trouve l'articulation est responsable de la production de NO et de dérivés activés de l'oxygène, entraînant la mort des chondrocytes par apoptose (Kapoor et Mahomed, 2015).

3.3.5. La sénescence des chondrocytes :

La sénescence cellulaire fait référence à l'incapacité de cellules mitotiques de se diviser à l'infini. Après un nombre variable de divisions, allant de 30 à 40, les cellules somatiques actives perdent leur capacité de multiplication. Ce phénomène de « sénescence répllicative » porte le nom de « limite de Hayflick » (Price *et al.*, 2002 ; Kapoor et Mahomed, 2015). Cette dernière permet de prévenir la formation de tumeurs en empêchant des cellules dont l'A.D.N est endommagé de poursuivre leur cycle (Kapoor et Mahomed, 2015). Il ne concerne que les cellules en division active qui voient leurs télomères raccourcis lors de chaque division cellulaire (Kapoor et Mahomed, 2015). Les cellules quiescentes, comme les neurones et les chondrocytes, ne sont pas concernés par la limite de Hayflick puisqu'elles ne se divisent pas en temps normal (Price *et al.*, 2002 ; Kapoor et Mahomed, 2015). Cependant, comme le montre la figure 2, les télomères de chondrocytes de patients atteints d'OA sont plus courts que la normale alors même qu'il s'agit de cellules quiescentes. Ce phénomène serait induit par des facteurs extrinsèques, comme les dérivés activés de l'oxygène, l'inflammation chronique, les ultraviolets, etc. (Kapoor et Mahomed, 2015), justifiant le terme de « sénescence induite par le stress » pour les cellules quiescentes. Qu'il s'agisse de cellules actives ou quiescentes, la sénescence s'accompagne toujours de modifications phénotypiques de la cellule.

La sénescence des chondrocytes est suspectée de jouer un rôle central dans l'initiation et le développement de l'OA (Kapoor et Mahomed, 2015). La quiescence des chondrocytes ainsi que leur longue durée de vie leur permet d'accumuler des modifications délétères dues d'une part à leur vieillissement et d'autre part aux facteurs extrinsèques dont les dérivés activés de l'oxygène. L'accumulation de cellules sénescents au sein du cartilage articulaire contribue à la perte de l'homéostasie tissulaire ainsi qu'aux dégradations du cartilage (Kapoor et Mahomed, 2015). En effet, les modifications phénotypiques des chondrocytes sénescents se traduisent par une altération de leur capacité de synthèse, mais également par une production accrue de MMPs et de cytokines (Kapoor et Mahomed, 2015). La présence de chondrocytes sénescents au sein du cartilage articulaire de patients humains souffrant de gonarthrose a ainsi pu être démontrée à l'aide du marqueur de sénescence β galactosidase comme le montre la figure 3.

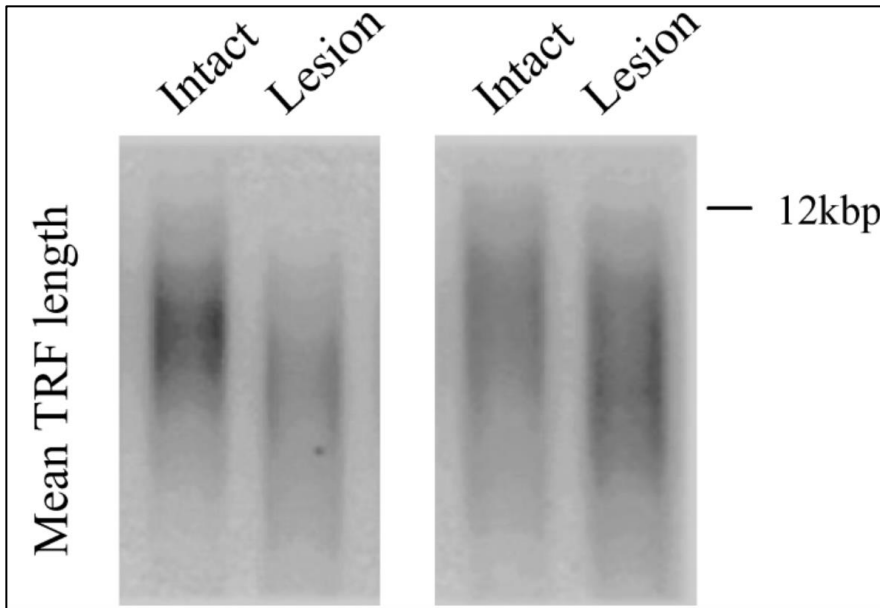


Figure 2

Southern blot réalisé sur deux articulations atteintes d'ostéoarthritis (« Lesion ») en comparaison à une articulation saine (« Intact »). Les télomères des chondrocytes des articulations atteintes sont plus courts que ceux des articulations saines. Figure extraite de Price, J.S., Waters, J.G., Darrah, C., Pennington, C., Edwards, D.R., Donell, S.T., Clark, I.M., 2002. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis.

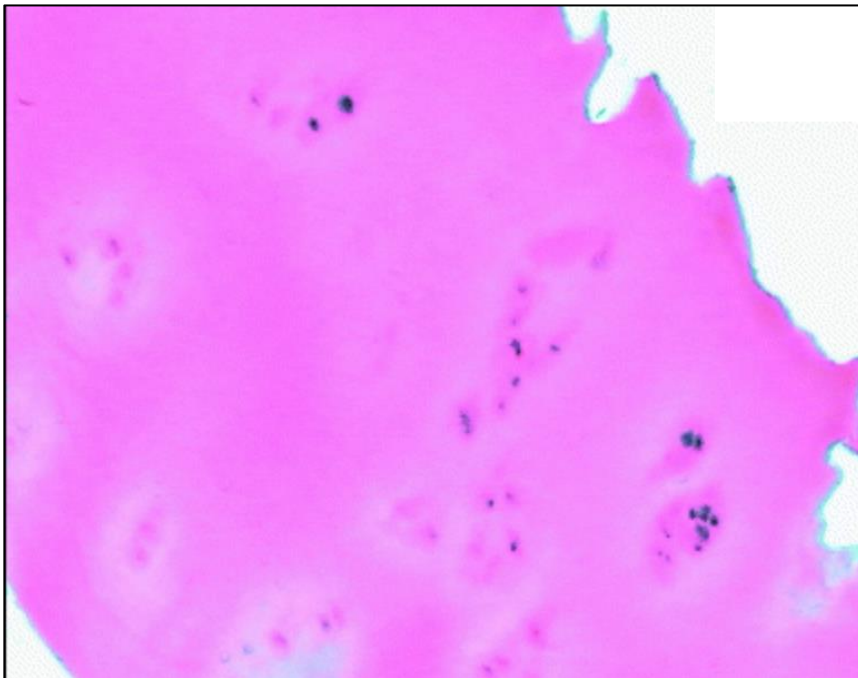


Figure 3

Lame histologique de cartilage issu d'un articulation atteinte d'ostéoarthritis chez l'Homme. Cette figure montre des spots de couleur bleu foncée, suite à la réaction de clivage du X-Gal, un substrat chromogénique de la β galactosidase, enzyme caractéristique de la cellule sénescence. Figure extraite de Price, J.S., Waters, J.G., Darrah, C., Pennington, C., Edwards, D.R., Donell, S.T., Clark, I.M., 2002. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis. *Aging Cell* 1, 57–65.

4. La perception douloureuse de l'ostéoarthrite :

4.1. Les causes de la douleur lors d'ostéoarthrite :

La douleur est un motif majeur de consultation lors d'OA. Cependant, elle ne constitue pas un indicateur précoce de développement d'OA. Lorsque le patient commence à manifester des signes de douleur, le cartilage articulaire présente bien souvent des lésions macroscopiques, signifiant que l'OA passe par une phase silencieuse. Le seuil lésionnel à partir duquel le patient manifeste des signes de douleur varie en fonction de plusieurs facteurs comme l'articulation atteinte ainsi que le nombre d'articulations touchées, l'état d'embonpoint du patient, sa taille, son seuil intrinsèque de tolérance à la douleur, etc.

Par ailleurs, il peut sembler confus d'affirmer que l'OA entraîne de la douleur chez le patient : il s'agit d'une pathologie dégénérative, lors de laquelle le cartilage articulaire est dégradé et qui est douloureuse alors même que le tissu atteint n'est pas innervé. Ainsi, la destruction du cartilage n'engendrerait pas d'elle-même de la douleur. En réalité, ce sont plutôt les conséquences de sa destruction qui sont algésiantes. Comme évoqué précédemment, la destruction du cartilage articulaire entraîne une réponse de l'os sous-chondral et de la capsule articulaire. Ce sont ces tissus qui sont responsables de la douleur endurée par le patient en cas d'OA. Il semblerait que les tendons et les ligaments soient également impliqués dans la genèse de la douleur. Dès lors, le cartilage n'exerçant plus totalement, voire plus du tout, sa fonction d'« amortisseur » entre les surfaces articulaires, le mouvement devient douloureux suite à la stimulation des terminaisons nerveuses présentes dans l'os sous-chondral (voir point 1.1.3.). La friction des os n'est cependant pas la seule cause de douleur en cas d'OA. La membrane synoviale participe également à l'inconfort du patient en générant une réaction inflammatoire. De plus, l'épanchement synovial fréquemment observé en cas d'OA comprime les tissus et engendre elle aussi de la douleur chez le patient. Il semblerait également que le cartilage lésé soit le site de néoneurogenèse, ce qui contribuerait à son tour aux développements d'algies chez le patient arthrosique.

En outre, l'OA est une pathologie lors de laquelle l'intensité de la douleur fluctue au cours du temps. Parmi les différents facteurs qui intensifient la douleur en cas d'OA, notons :

- La diminution de la pression atmosphérique lors de temps humide entraîne une stimulation des barorécepteurs présents sur les tendons et l'articulation
- Les poussées d'ostéoarthrite ou poussée de chondrolyse aiguë
- L'inutilisation de l'articulation atteinte
- Hyperalgésie causée par une stimulation continue des récepteurs NMDA

4.2. Les voies de transmission et de perception de la douleur :

Le but de ce chapitre est de décrire brièvement les différentes étapes de la transmission nociceptive afin d'envisager les traitements exploitables chez le chat souffrant d'OA.

Comme abordé précédemment, lors d'OA, toute une série de médiateurs sont produits et libérés dans l'articulation, ainsi que des enzymes protéolytiques, des débris cellulaires, etc. Ces substances sont, pour la plupart, capables de stimuler les nocicepteurs. Parmi ces différentes substances, les dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines et les leucotriènes), les MMPs, le potassium, diverses cytokines et la bradykinine sont à mettre en évidence. Les nocicepteurs sont portés par des terminaisons nerveuses libres qui s'arborescent dans le tissu articulaire. Ces terminaisons libres sont connectées à des fibres au sein desquelles la transmission de l'information peut soit être rapide, ce sont les fibres A δ , soit lente, ce sont les fibres C. Dans le cas particulier de l'OA, il semblerait que les PGE2 jouent un rôle prépondérant dans la genèse de l'algie en se liant au récepteur EP4 (Srivastava, Lall, & Sinha, 2019).

Une fois stimulée, cette fibre périphérique véhicule l'information nociceptive vers la moelle épinière où elle fait synapse, dans la corne dorsale, avec un neurone de la voie spinothalamique. La transmission de l'influx nerveux au niveau de la fente synaptique est réalisée par le biais de neuropeptides comme la substance P (SP) ou d'acides aminés excitateurs, comme l'aspartate et le glutamate, qui stimulent les récepteurs NMDA de la moelle épinière.

Ensuite, le neurone de second ordre envoie l'information vers la formation réticulée et le thalamus par le biais de la corne ventro-latérale de la moelle épinière. Notons que la décussation observable sur la figure 4 n'est pas constante. Sa présence varie en fonction de l'espèce considérée et est par exemple constante chez l'Homme. Ce neurone de second ordre fait ensuite synapse avec le neurone de troisième ordre au niveau du thalamus. Enfin, le neurone de troisième ordre rejoint le cortex somatosensoriel et permet l'intégration du stimulus douloureux.

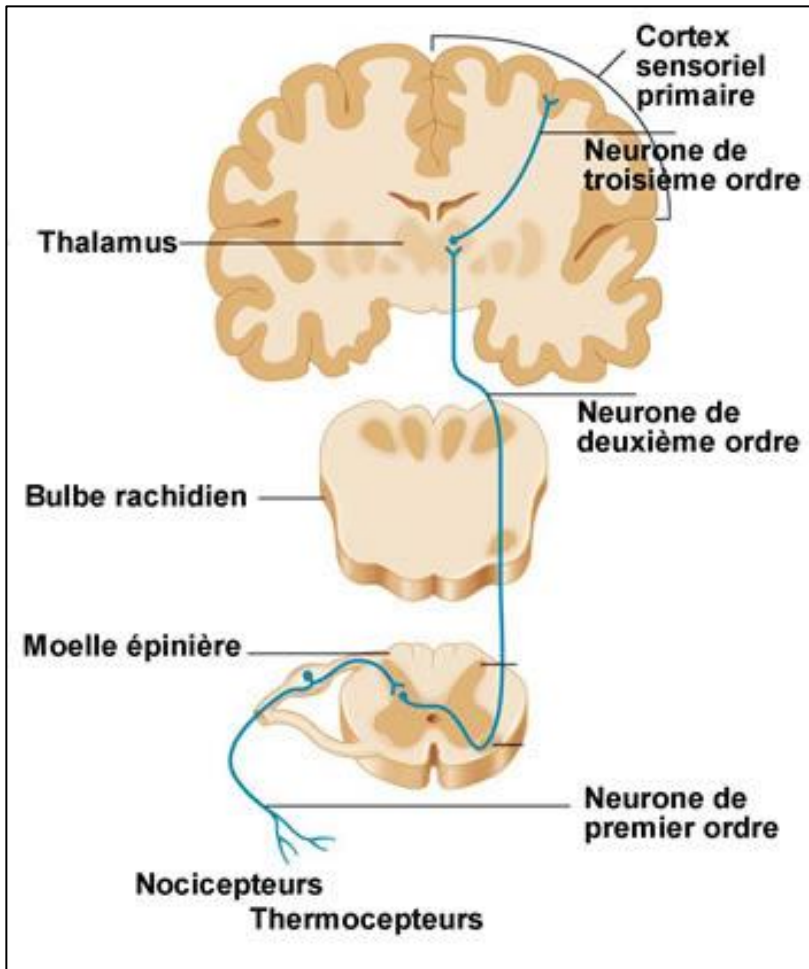


Figure 4

Représentation schématique de la voie spinothalamique avec de bas en haut, le nocicepteur, la synapse entre ce dernier et le neurone de second ordre au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, le neurone de second ordre, la synapse entre le neurone de second ordre et le neurone de troisième ordre et enfin le neurone de troisième ordre. Figure extraite de Ruggiero, Niare, Gavaret. SNP – voies de la sensibilité et de la douleur. Présentation PDF. 2015

4.3. Les mécanismes endogènes de contrôle de la douleur :

Le contrôle endogène de la douleur est un sujet très vaste et complexe. Seuls ses grands principes sont abordés dans ce chapitre.

4.3.1. Le contrôle d'origine spinale :

Le contrôle d'origine spinale renvoie à la « gate control theory » proposée par Melzack et Wall en 1965. D'après cette théorie, il existe un mécanisme de régulation de l'influx nociceptif au niveau médullaire. Ce mécanisme est rendu possible par la présence de récepteurs aux opioïdes au niveau du bouton synaptique de la fibre nociceptive, mais également par celle d'interneurones inhibiteurs. Lorsqu'une fibre proprioceptive est stimulée, une partie de l'influx nerveux véhiculé active un interneurone inhibiteur par la libération de

substance P. Ce neurone inhibiteur libère alors des enképhalines au niveau du bouton présynaptique de la fibre nociceptive. En se liant aux récepteurs aux opioïdes présents à la surface du bouton synaptique, les enképhalines inhibent la libération de SP. L'influx nociceptif est ainsi stoppé. Cependant, ce mécanisme doit être nuancé. Selon l'intensité des stimuli, l'inhibition par l'intermédiaire de la stimulation proprioceptive peut être insuffisante et une partie de l'influx nociceptif peut malgré tout être véhiculé. C'est dans ce cadre que l'appellation de « contrôle de la porte » a été instaurée. Un exemple quotidien de ce principe de la porte est la pression qu'il est conseillé d'appliquer sur une zone du corps qui a subi un choc. La stimulation de mécanorécepteurs permet d'atténuer la douleur. Ce principe est également utilisé en acupuncture.

4.3.2. Contrôle d'origine supra-spinale :

Le contrôle d'origine supra-spinale est dit descendant en référence à son origine. En fonction des zones du cerveau qui sont stimulées par l'influx nociceptif, différentes voies de modulation de l'intensité de la douleur peuvent être activées. Ces différentes voies ne sont pas développées dans ce travail, car elles ne modifient en aucune manière la gestion de la douleur dans le cadre de l'OA. De manière générale, la modulation de la douleur par ces voies se fait par l'intermédiaire d'enképhalines au niveau de la corne dorsale de la moelle qui se révèle être un haut lieu de convergence des mécanismes de modulation de la douleur. Ce mécanisme est représenté sur la figure 5 où le neuromédiateur de la voie descendante est la sérotonine (5HT) qui stimule la libération d'enképhaline par un interneurone.

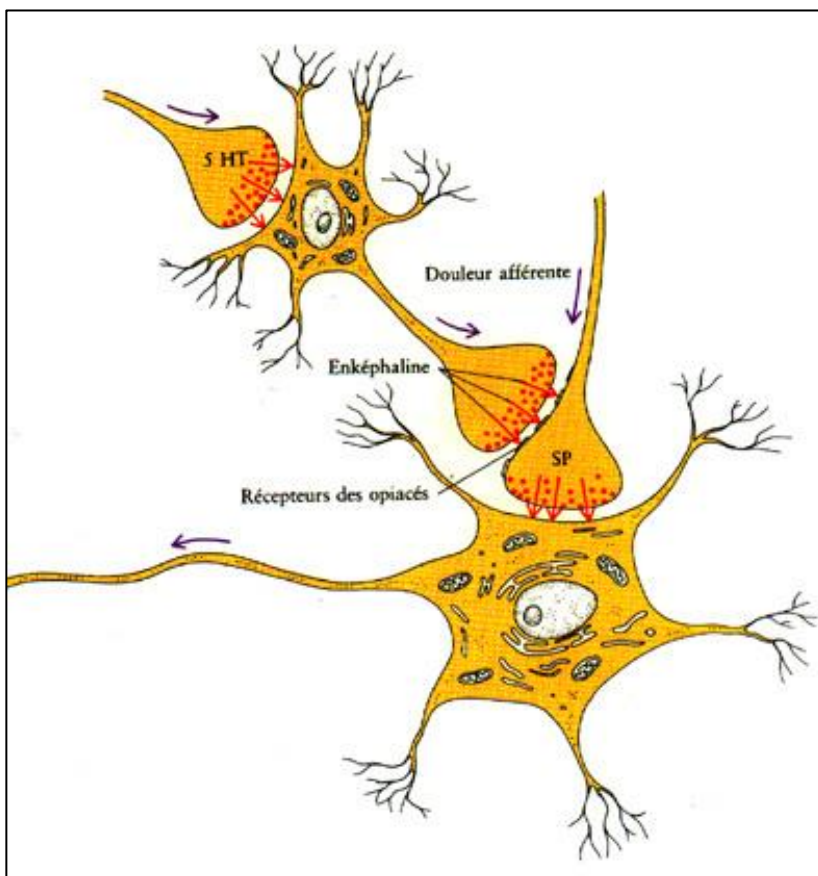


Figure 5

Représentation schématique de la libération de substance P au niveau de la synapse entre le nocicepteur et le neurone de second ordre dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les voies descendantes de contrôle de la douleur, avec la libération d'enképhalines au niveau de l'axone du nocicepteur y sont également représentées. Figure extraite de Pascal Gustin. « Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. » [notes prises dans le cours VETE-2065], Université de Liège, 2013.

4.3.3. La sensibilisation centrale et périphérique :

Outre les mécanismes de perception de la douleur qui viennent d'être décrits, la sensibilisation centrale joue un rôle prépondérant dans l'amplification du signal nociceptif. Ce phénomène semble être particulièrement présent chez les patients souffrant d'atteinte ostéo-articulaire, notamment d'OA. Il s'agit d'une « amplification du signal neurologique au niveau du système nerveux central générant une hypersensibilisation » (Smart *et al.*, 2010 ; Sol *et al.*, 2010). Ce phénomène est permis par la plasticité médullaire qui s'adapte aux stimuli afférents ou aux informations descendantes (Clifford J. Woolf, 2010 ; Smart *et al.*, 2010). Elle est le fruit de l'activation des récepteurs NMDA suite à la libération, entre autres, de glutamate et de substance P. La fixation d'un grand nombre de molécules de glutamate induit des modifications biochimiques rendant le neurone post-synaptique plus facilement excitable (Dubuc, 2006 ; Sol *et al.*, 2010). Des modifications sont également observées au niveau des contrôles descendants, rendant la modulation de la douleur par les opiacés endogène moins efficace. D'autre part, cette sensibilisation centrale s'accompagne souvent de sensibilisation périphérique. Cette dernière se traduit par un abaissement du seuil d'excitabilité des nocicepteurs eux-mêmes. Cependant, il semblerait que dans le cas de l'OA, le phénomène de sensibilisation centrale soit le plus présent. Ces phénomènes sont responsables de l'hyperalgésie et de l'allodynie dont peuvent souffrir certains patients (Figure 6).

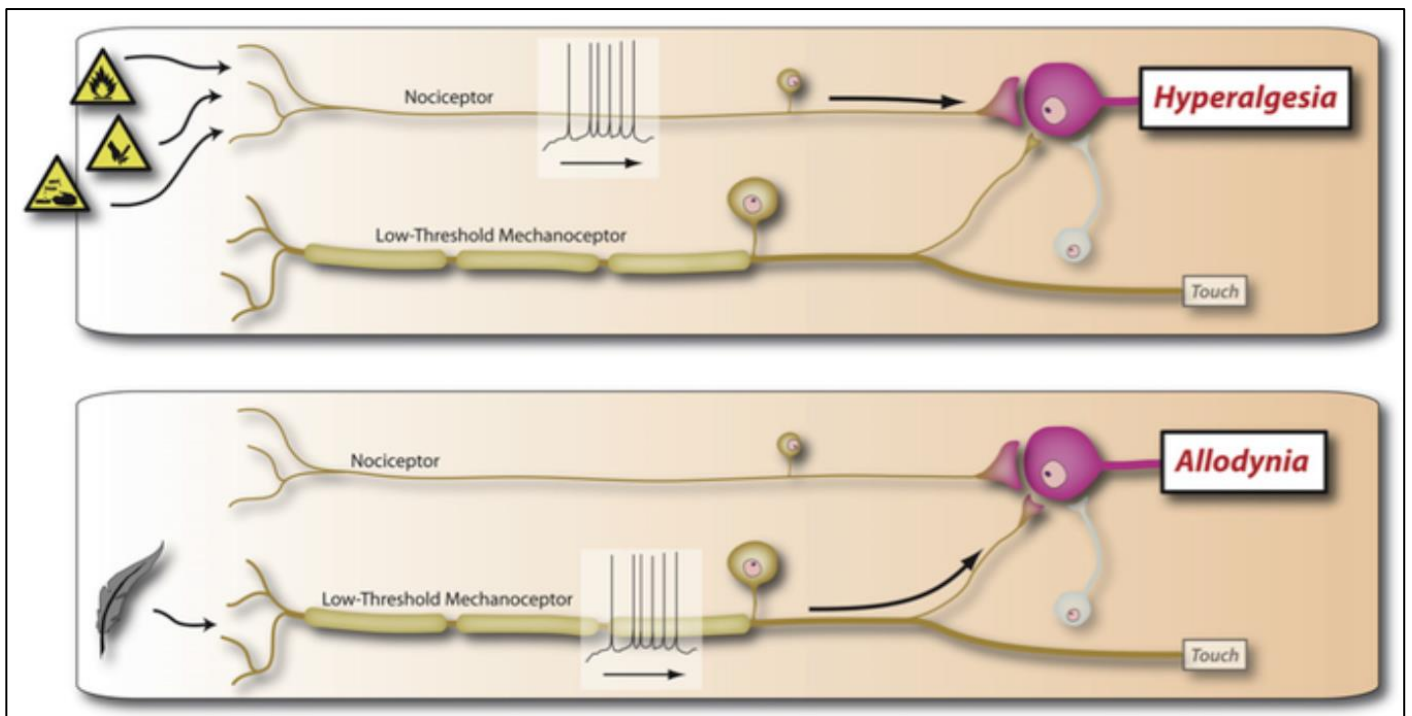


Figure 6

Représentation schématique illustrant respectivement (en haut) le phénomène d'hyperalgésie et (en bas) d'allodynie. Figure extraite de Clifford J. Woolf. *Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain*. Elsevier, 2010

5. La gestion de la composante algique de l'ostéo-arthrite :

Comme signalé plusieurs fois maintenant, le manque de mobilisation d'une articulation lésée par l'OA favorise un développement plus rapide de l'OA au sein de cette même articulation. Il est donc capital pour le praticien d'avoir à sa disposition un arsenal thérapeutique lui permettant une bonne gestion de la douleur dans le suivi des patients souffrant d'OA.

5.1. Approches thérapeutiques conventionnelles :

L'approche thérapeutique « classique » consiste en l'administration à la demande d'antalgiques. Il est ici question de les envisager successivement en décrivant brièvement leur mode d'action et leur efficacité dans le cadre spécifique de l'OA mais l'ensemble de leurs effets secondaires ne sont pas abordés.

5.1.1. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie d'une famille de molécules aux propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ce sont les principes actifs les plus couramment utilisés en médecine de routine pour la gestion des douleurs d'origine musculo-squelettiques (Bennett *et al.*, 2012). Chaque AINS possède ses propres caractéristiques, notamment quant à l'intensité de ses effets pharmacothérapeutiques. L'aspirine est par exemple un AINS dont les effets antalgiques et antipyrétiques sont couramment recherchés en médecine humaine. Il est cependant préférable de faire appel à un autre AINS lorsque l'effet anti-inflammatoire est recherché étant donné la proximité de la dose toxique et de la « dose anti-inflammatoire » de l'aspirine (figure 7). En revanche d'autres AINS, comme le meloxicam par exemple, présentent une plus grande séparation entre les 3 effets pharmacothérapeutiques d'intérêt et la dose toxique (figure 8).

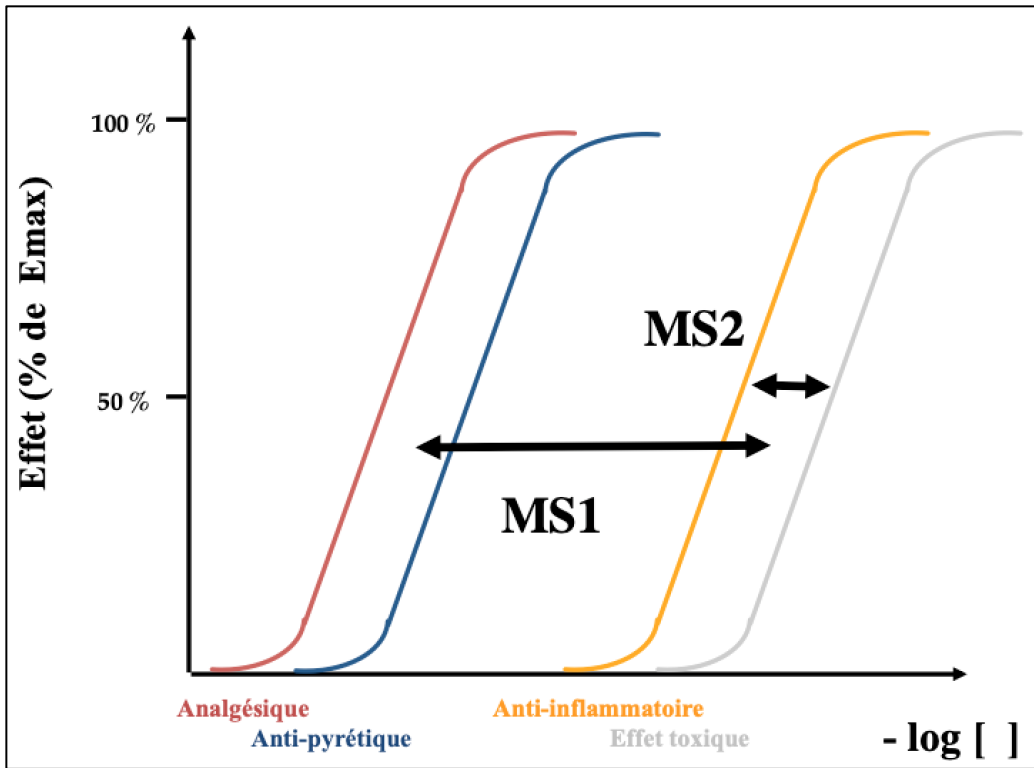


Figure 7

Illustration graphique montrant la proximité entre les effets anti-inflammatoire et toxique de l'aspirine. Figure extraite de Pascal Gustin. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. [VETE-2065], Université de Liège, 2013.

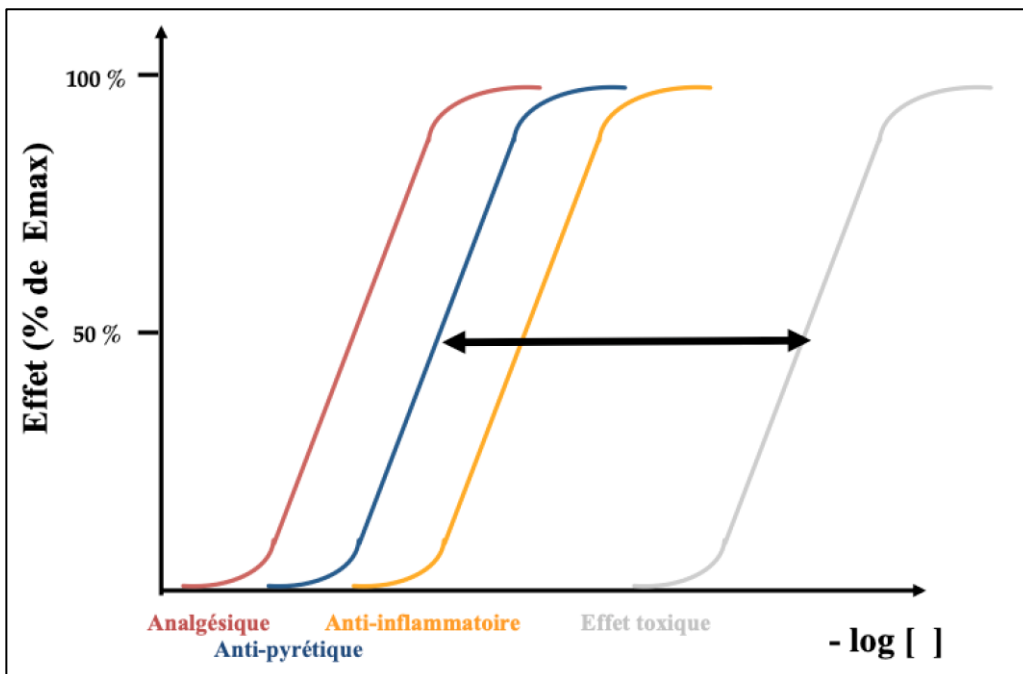


Figure 8

Illustration graphique montrant la plus grande marge de sécurité du meloxicam due à une séparation entre les 3 effets thérapeutiques et l'effet toxique. Figure extraite de Pascal Gustin. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. [cours VETE-2065], Université de Liège, 2013.

« Les AINS sont efficaces vis-à-vis des douleurs d'intensité faible à modérée, surtout d'origine inflammatoire » (Gustin, 2013). Ils permettent de limiter la douleur et l'inflammation aigue en diminuant l'activité de la cyclo-oxygénase, inhibant ainsi la production de prostaglandines à partir d'acide arachidonique. Or, comme énoncé précédemment, les prostaglandines produites au niveau de l'articulation dégénérée sont en partie responsables de la douleur. Outre l'effet inhibiteur des AINS sur la production de prostaglandines, ces molécules agissent également sur d'autres composantes du contexte inflammatoire :

- Acétylation d'enzymes induite par l'acide acétylsalicylique
- Inhibition de la libération de l'histamine
- Stabilisations lysosomiales et inhibition de la libération d'enzymes
- Inhibition de la migration des leucocytes et des macrophages
- Réduction de la libération d'anions superoxydes
- Etc. (Gustin, 2013)

Maintenant que le mode de fonctionnement des AINS a succinctement été introduit, il est temps de signaler qu'il existe une COX1 et une COX2. Alors que COX1 est une enzyme constitutive de l'organisme, COX2 est une enzyme induite par de nombreux facteurs pro-inflammatoires (cytokines, interférons, etc.).

Or, beaucoup d'AINS exercent des effets anti-COX1 et anti-COX2 non sélectifs. Cette inhibition non spécifique des COX explique en grande partie les effets indésirables des AINS « non-sélectifs ». Parmi ces effets indésirables, les plus importants sont :

- Les ulcères gastro-duodénaux.
- L'insuffisance rénale / la nécrose papillaire.
- L'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Ces différents effets indésirables s'expliquent par l'importance des prostaglandines dans le maintien de l'homéostasie des organes concernés. Par exemple, au niveau rénal, les PGE2 entraînent une vasodilatation de l'artériole afférente, ce qui permet de maintenir la perfusion glomérulaire. Lors de l'utilisation d'AINS inhibant COX1, la synthèse rénale de PGE2 se retrouve diminuée, entraînant une diminution de la perfusion glomérulaire, voire une ischémie. Ce phénomène dépend d'autres paramètres, comme la dose d'AINS administrée (la dose fait le toxique), l'administration concomitante d'autres produits néphrotoxiques comme des I.E.C.A. ou des diurétiques, l'hypovolémie, le pourcentage de parenchyme rénal encore fonctionnel, etc.

Afin de limiter les effets indésirables des AINS, des inhibiteurs spécifiques de COX2, les coxibs ou cox2 sélectifs, furent élaborés et mis sur le marché en 1999 sous les appellations de « célécoxib » et de « rofécoxib » (Scheen, 2000). Ces COX2 sélectifs présentent une sélectivité variable pour COX2 selon la molécule, s'exprimant par le rapport entre l'IC50 de COX1 sur celui de COX2. Ainsi, plus ce rapport est élevé, plus la sélectivité du principe actif pour COX2 est elle aussi élevée. Il est à noter que cette propriété

est fonction de la dose et que le dépassement de cette dernière entraîne la perte de sélectivité pour COX2. Alors que la promesse d'une diminution de la toxicité gastro-intestinale des coxibs par rapport aux AINS non sélectifs fut tenue (Tibble *et al.*, 2000), une diminution concomitante de la toxicité rénale ne fut pas observée (Matthew et Weir, 2002). Cependant, une diminution significative des effets indésirables gastro-intestinaux reste une avancée significative dans le domaine de la gestion des algies chroniques étant donné leur incidence (Lees *et al.*, 1991). Approximativement 4% des patients présenteraient des vomissements et de la diarrhée suite à un traitement au meloxicam (Gunew *et al.*, 2010). De plus, il semblerait que les effets indésirables rénaux doivent être nuancés et contextualisés. Une thérapie au meloxicam de longue durée n'aurait pas d'effet sur la survie médiane de chats souffrant de MRC (Gowan *et al.*, 2012). Plus que le principe actif ou la durée du traitement, la dose administrée au patient semble être le principal paramètre sur lequel le praticien peut agir pour éviter une destruction iatrogène du parenchyme rénal (Lees *et al.*, 1991).

Il existe plusieurs coxibs à usage vétérinaire présents sur le marché. Une liste non-exhaustive est reprise dans l'article de Mc Lean *et al.* (2018) « *Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update* ». Cependant, pour le moment, il semblerait que parmi les coxibs, seul le meloxicam soit enregistré chez le chat en tant qu'analgésique de la famille des coxibs pour un traitement de longue durée (Bennett *et al.*, 2012). Il existe un autre coxib à destination du chat, le robenacoxib, mais ce dernier est enregistré pour une thérapie de courte durée. Cette pauvreté apparente de coxib à disposition du praticien pour un traitement de longue haleine chez le chat n'est à priori pas handicapante dans la mesure où le meloxicam constitue un traitement de choix chez le patient souffrant d'OA au vu de son efficacité (Lascelles *et al.*, 2007 ; Gunew *et al.*, 2010 ; Gowan *et al.*, 2011). Le meloxicam a été enregistré en 2007 en Europe en tant que médicament à usage vétérinaire à destination du chat en vue d'un usage sur le long terme. Comme déjà mentionné, les effets secondaires du meloxicam sur la fonction rénale doivent être nuancés et contextualisés. Il faut considérer le patient dans son ensemble et s'assurer de la compliance du propriétaire face au traitement. Les recommandations à appliquer quant à la gestion du patient rénal, à savoir l'alimentation humide, l'accès à plusieurs points d'eau, l'utilisation de fontaine à eau, etc., sont autant de recommandations à suivre en cas de traitement au meloxicam. De plus, comme déjà mentionné, les doses thérapeutiques recommandées (0,1 mg/kg le premier jour et 0,05 mg/kg les jours suivants) n'entraîneraient pas de modification de la survie médiane des chats souffrant ou non de MRC (Gowan *et al.*, 2012) et pourraient également être revues à la baisse en fonction de la réponse du patient au traitement (0,025 mg/kg/j (Lascelles et Sheilah, 2010) ; 0,01 mg/kg/j (Bennett *et al.*, 2012)).

De plus, il semblerait que l'administration de meloxicam chez le chat rénal stabilisé puisse ralentir la dégradation de la fonction rénale (Gowan *et al.*, 2011). Cette observation est expliquée par Gowan *et al.* (2011) par deux hypothèses. La thérapie au meloxicam permet de donner au chat une meilleure qualité de vie en soulageant la douleur, l'incitant à augmenter sa consommation d'eau et d'aliments. D'autre part,

meloxicam pourrait avoir un effet direct sur le rein, entraînant une réduction de l'inflammation interstitielle et la fibrose en cours.

Ce qui ressort globalement de la littérature concernant le méloxicam est plutôt favorable quant à son utilisation sur le long terme chez le chat, souffrant de MRC ou non (Sparkes *et al.*, 2010), à condition de respecter les grands principes de base abordés précédemment. L'administration de ce médicament peut être envisagée chez un animal stable, normohydraté, dont la MRC est stabilisée s'il souffre de MRC et que le praticien se doit de trouver la plus petite dose efficace afin de préserver le rein de son patient.

Pour clôturer ce chapitre, une nouvelle classe d'AINS semble avoir un avenir prometteur en médecine vétérinaire : les piprants. Cette nouvelle famille d'AINS se démarque des autres molécules envisagées par son mode d'action totalement différent. Alors que les AINS conventionnels inhibent les enzymes COX, les piprants inhibent spécifiquement un type de récepteur aux prostaglandines (Shaw, 2016). Ces récepteurs sont au nombre de 4 : EP1, EP2, EP3 et EP4. Comme signalé dans le chapitre consacré aux « voies de transmission et de perception de la douleur », le récepteur E.P.4 semble jouer un rôle majeur dans la genèse des algies d'origine ostéo-articulaire (Rausch-Derra *et al.*, 2015 ; Shaw, 2016 ; Robertson et Taylor, 2018). Il n'est donc pas étonnant que la recherche pharmaceutique se soit intéressée à la production d'un antagoniste spécifique du récepteur EP4. Depuis 2019, le Grapiprant, qui est un inhibiteur spécifique du récepteur EP4, à destination du chien, a été commercialisé en vue du traitement de la douleur et de l'inflammation engendrées par l'OA. La littérature semble indiquer que les résultats obtenus sont tout à fait satisfaisants, que la marge de sécurité de ce médicament est élevée, et que les effets secondaires rénaux, digestifs et cardiovasculaires observés avec les AINS conventionnels sont diminués (Rausch-Derra *et al.*, 2015 ; Shaw, 2016). Cependant, plusieurs points posent question quant à l'utilisation de cette nouvelle molécule chez le chat souffrant de MRC et devraient être analysés. Premièrement, il ne faut pas oublier que le récepteur EP4 se retrouve au niveau de l'artériole glomérulaire afférente et qu'il y joue un rôle vasodilatateur. Une inhibition de ce récepteur au niveau rénal pourrait donc avoir les mêmes conséquences qu'un AINS conventionnel lors de l'inhibition de COX1. Deuxièmement, il existe d'autres récepteurs aux prostaglandines au niveau rénal, dont la répartition varie en fonction des espèces et dont certains ont un effet fondamentalement différent du récepteur EP4 (Breyer et Breyer, 2000). Ainsi, chez le rat, il existe des récepteurs EP3 et EP4 au niveau de l'artériole glomérulaire afférente. Alors qu'une faible dose de PGE2 entraîne une vasodilatation de l'artériole glomérulaire afférente, une forte dose de PGE2 entraîne sa vasoconstriction. Cette variation dynamique de la réponse aux PGE2 s'explique par une affinité plus grande du récepteur EP4 aux PGE2 que le récepteur EP3 (Boye *et al.*, 2001). Il pourrait dès lors être intéressant de quantifier l'occupation des récepteurs EP3 par les PGE2 suite à l'administration de Grapiprant afin d'en connaître l'effet vasoconstricteur sur l'artériole glomérulaire afférente. Troisièmement, sauf erreur de notre part, la littérature ne fait actuellement pas état des effets secondaires de ce principe actif chez le patient

rénal, qu'il s'agisse du chien ou chat. Enfin, certains auteurs proposent d'utiliser des agonistes du récepteur EP4 dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë ou de la maladie rénale chronique (Vukicevic *et al.*, 2006), ce qui pose à nouveau question quant à l'utilisation du Grapiprant chez le patient rénal.

5.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont des dérivés du cortisol. Parmi cette famille d'anti-inflammatoires, les plus couramment utilisés en médecine vétérinaire sont des molécules de synthèse dont la substitution de la structure stéroïdienne de base module les propriétés pharmacologiques. Leur mode d'action s'appuie sur l'inhibition de la phospholipase A2 (Figure 9) par l'intermédiaire de la synthèse de lipocortine, inhibant ainsi la libération d'acide arachidonique depuis la membrane cellulaire. Outre l'inhibition de la phospholipase A2, les AIS inhibent également la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation et de cytokines pro-inflammatoires. Ils sont également utilisés pour leur propriétés immunosuppressives, ce qui sort du cadre de ce travail.

Le mode d'action des AIS explique leur efficacité dans la gestion de l'inflammation aiguë et chronique. L'inhibition exercée sur la synthèse de médiateurs de l'inflammation par les AIS a lieu en amont de celle effectuée par les AINS, expliquant l'inhibition simultanée de la voie des COX, mais également celle des lipo-oxygénases (LOX).

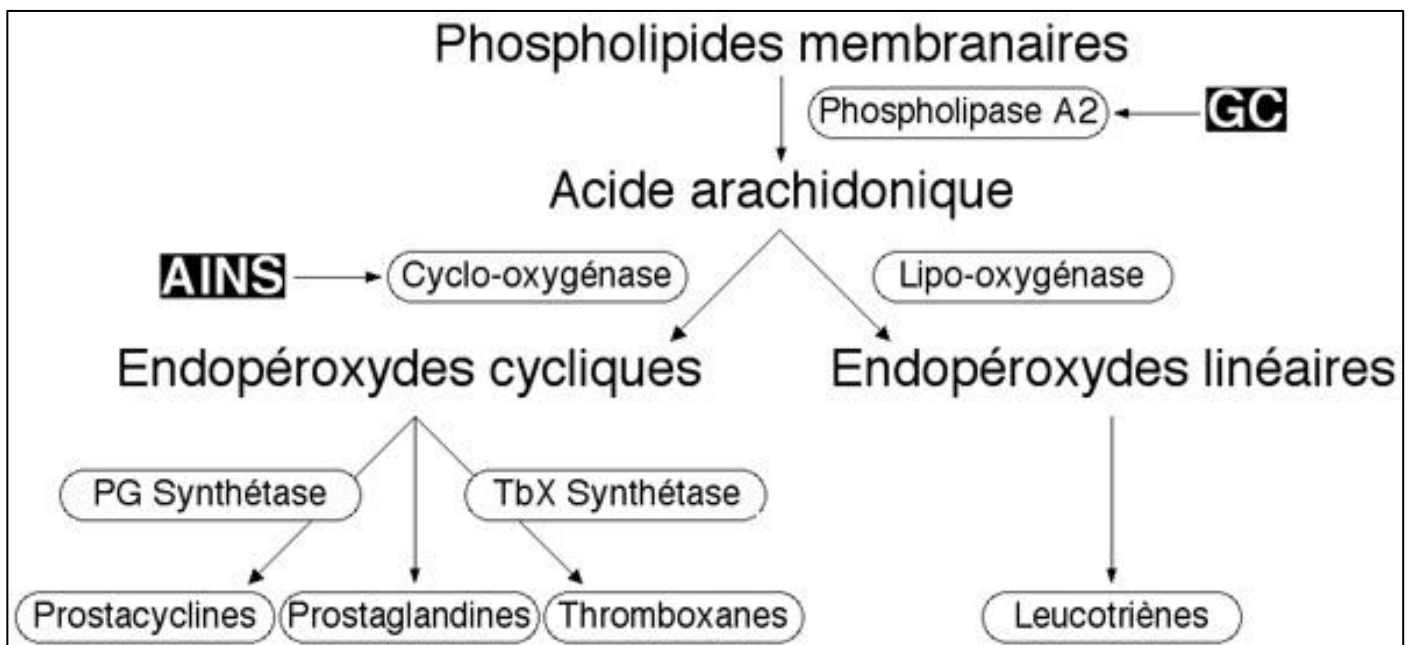


Figure 9

Illustration graphique de l'action inhibitrice des AINS sur la cyclo-oxygénase (à gauche) et l'action inhibitrice en amont, sur la phospholipase A2, des AIS (à droite). Figure extraite de Moulin M. Pharmacologie. Masson, 1998

Cependant, malgré la tentation que l'utilisation des AIS dans la gestion de l'OA chez le chat peut représenter, la littérature n'en fait pas mention. Cette absence de données quant à leur utilisation chez le chat souffrant d'OA, qui plus est lors de MRC, est vraisemblablement due aux nombreux effets indésirables bien connus des AIS. Parmi ces derniers, l'impact des AIS sur l'activité des chondrocytes et sur la fonction rénale sont de loin ceux qui concernent le plus la thématique abordée. Au niveau de l'activité des chondrocytes, l'utilisation des AIS à dose anti-inflammatoire (0,5mg/kg per os bid pour la prednisolone), entraîne une diminution significative de la synthèse de protéines par les chondrocytes et les fibroblastes, fragilisant dès lors le cartilage articulaire, les tendons et les ligaments. En ce qui concerne l'impact des AIS sur la fonction rénale, ils sont connus pour aggraver la MRC. Ces effets secondaires expliquent probablement pourquoi l'utilisation des AIS dans le traitement de l'OA chez le chat en MRC n'est pas décrite dans la littérature.

Pour clore ce chapitre, il est intéressant d'envisager l'utilisation des AIS par infiltration intra-articulaire. Cette voie d'administration est largement utilisée en médecine humaine pour soulager les patients atteints d'OA. Cependant, les effets secondaires, à dose anti-inflammatoire, restent présents, même s'ils sont diminués en ce qui concerne la fonction rénale. L'intérêt de l'infiltration intra-articulaire d'AIS serait plutôt à considérer dans une optique de réparation tissulaire, en exploitant leurs effets anabolisants, plutôt que leurs effets anti-inflammatoires. Effectivement, alors que les AIS à dose anti-inflammatoire entraînent une fragilisation des ligaments et des tendons, ainsi qu'une destruction du cartilage articulaire, une plus faible dose permet de stimuler la croissance des chondrocytes et la synthèse de collagène de type II (Wernecke *et al.*, 2015). L'effet des glucocorticoïdes *in vitro* varie en fonction de l'origine des cellules et de la concentration en stéroïdes qui est utilisée (0,1 ug/ml – 40 ug/ml). Chez l'Homme, l'utilisation de stéroïdes à ces concentrations entraîne une prolifération des fibroblastes et une augmentation de la synthèse de collagène, alors que chez la souris, la dose la plus faible entraîne une diminution de la croissance des fibroblastes (Harvey *et al.*, 1974). En ce qui concerne les effets *in vivo* chez l'Homme, les effets bénéfiques des corticoïdes sont atteints avec de faibles doses, inférieures à 2mg par injection (Wernecke *et al.*, 2015). Il serait dès lors intéressant de réaliser des recherches dans ce domaine chez le chat dans l'optique d'un traitement intra-articulaire aux glucocorticoïdes qui limiterait potentiellement la dégénérescence du cartilage articulaire, voire aiderait à sa régénération.

5.1.3. Les opiacés :

Les opiacés sont des substances psychotropes dont les effets sont apparentés à ceux de l'opium. Ils exercent leurs effets par stimulation directe ou indirecte de leurs récepteurs. Comme pour les AIS, il existe des opiacés naturels et des opiacés de synthèse. Il existe plusieurs récepteurs aux opioïdes (μ , κ , δ) qui présentent des effets différents sur l'organisme suite à leur stimulation. Chaque opioïde possède une affinité

particulière pour ces différents types de récepteurs. De plus, la présence et la répartition de ces récepteurs au sein de l'organisme sont propres à chaque espèce. Ainsi, chez le chien et le chat, il est préférable d'utiliser de la buprénorphine en tant qu'analgésique de niveau III. Chez l'oiseau, le butorphanol est utilisé pour ses propriétés analgésiantes alors qu'il est utilisé comme sédatif chez le chien et le chat.

Comme évoqué au point 4.3.2., il existe des récepteurs aux opiacés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Il est donc tout à fait envisageable d'utiliser des opiacés dans le cadre de la gestion de la douleur engendrée par l'OA chez le chat. Parmi les opiacés, le tramadol, la buprénorphine et le fentanyl semblent être les plus fréquemment utilisés (Bennett *et al.*, 2012).

5.1.4. La gabapentine et l'amantadine :

Afin de clore ce chapitre consacré aux approches thérapeutiques conventionnelles, le cas spécifique de la gabapentine et de l'amantadine est développé ci-après.

La gabapentine est une molécule dérivée de l'acide γ -aminobutyrique. Initialement, cette molécule a été commercialisée en tant qu'anti-épileptique. Son rôle dans le traitement des douleurs neuropathiques chez l'Homme a suscité une attention considérable à son égard (Lorenz *et al.*, 2015). Le mode d'action de cette molécule est relativement peu complexe : elle se lie aux canaux calciques des neurones ganglionnaires de la corne dorsale entraînant une diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate ou la substance P évoqués au point 4.2. Un effet intracellulaire conduisant à une expression retardée des canaux calciques voltage-dépendants à la surface des cellules menant à une diminution de l'afflux de calcium a également été postulé (Lorenz *et al.*, 2015). Il semblerait que cette molécule interagisse également avec les récepteurs NMDA (Lorenz *et al.*, 2015). L'utilisation de cette molécule doit s'envisager dans le contexte d'une analgésie multimodale, lorsque l'utilisation d'autres médicaments comme les AINS ne suffit plus à soulager le patient suite au phénomène de sensibilisation centrale (Perry, 2017). Les différents effets secondaires observés suite au traitement à base de gabapentine seraient dose-dépendants et comprendraient la sédation, l'ataxie et la faiblesse. Il est important de signaler que la clearance de cette molécule est assurée par le rein. Il est admis qu'une adaptation de la dose doit être mise en place chez les patients souffrants de MRC afin d'éviter d'atteindre des concentrations plasmatiques toxiques (Miller et Price, 2009). De plus, la dose thérapeutique et la dose toxique varient fortement d'un patient à l'autre, rendant le monitoring plasmatique difficilement utilisable (Miller et Price, 2009). Chez le patient rénal, plus encore que chez le patient « sain », le traitement à la gabapentine devrait être envisagé avec la plus petite dose efficace possible et ce dès le début du traitement.

L'amantadine est utilisée comme antiviral, notamment contre le virus influenza-A, ainsi que dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson en médecine humaine. Son utilisation dans la gestion de la douleur chronique chez le chat souffrant d'OA est justifiée par son interaction avec le récepteur au NMDA tout comme la gabapentine. Son utilisation doit elle aussi être envisagée dans le contexte d'une analgésie multimodale. Jusqu'à présent, aucun effet secondaire de l'amantadine n'a été rapporté chez le chien et le chat.

Pour le moment, l'utilisation de ces molécules en tant qu'analgésique chez le chat n'est que peu documentée dans la littérature. Leur utilisation devrait donc être envisagée en connaissance de cause, chez des patients réfractaires aux autres traitements, dans le cadre d'une analgésie multimodale.

5.2. La nutraceutique appliquée à l'ostéoarthrite :

La nutraceutique appliquée à l'OA est un sujet relativement vaste. Dans ce chapitre, seuls trois compléments alimentaires seront traités, à commencer par les plus controversés d'entre eux pour terminer par les plus prometteurs.

5.2.1. Les précurseurs de glycosaminoglycane :

La supplémentation *per os* du patient souffrant d'OA avec des précurseurs de glycosaminoglycane (GAG) est à envisager dans le cadre du maintien du cartilage articulaire. En référence à la pathogénie de l'OA, la stratégie de supplémentation du patient atteint d'OA avec des précurseurs de GAG semble cohérente. Pour rappel, l'articulation se trouve dans un contexte où ses capacités anaboliques sont limitées. Apporter ces précurseurs à l'articulation lésée, alors même qu'elle est incapable de les synthétiser, est supposé aider au maintien du cartilage articulaire. C'est sur ce postulat que la recherche sur les précurseurs de GAG s'est basée.

Parmi les différents précurseurs de GAG étudiés, les plus connus et les plus utilisés sont la glucosamine et la chondroïtine sulfate. Elles possèdent toutes les deux une absorption digestive variable et sembleraient se concentrer dans les articulations. Cependant, malgré un intérêt marqué de la communauté scientifique pour ces compléments alimentaires, il semblerait que ces molécules n'aient pas d'effet significatif sur le maintien du cartilage articulaire, la prévention de la formation d'ostéophytes ou encore les lésions de la moelle osseuse (Muniyappa, 2011 ; Kobayash *et al.*, 2019 ; Lim *et al.*, 2019). Le cas des précurseurs de GAG ne sera pas plus développé au vu de leur manque d'efficacité.

5.2.2. Les omegas-3 :

Les omegas-3 sont des acides gras polyinsaturés, au même titre que les omegas-6. D'un point de vue structurel, ils se différencient des omega 6 par la présence d'une première insaturation au niveau du carbone 3 (elle se situe au niveau du carbone 6 pour les omega 6). L'intérêt thérapeutique des omegas-3 fait l'objet de nombreuses recherches depuis plusieurs dizaines d'années, notamment en matière de santé cardiovasculaire, de traitement anti-inflammatoire, de régulation immunitaire, etc. (Xu *et al.*, 2018). A ce propos, la fin de ce chapitre sera consacré à l'impact positif de ces acides gras sur la fonction rénale.

Actuellement, la littérature s'accorde sur divers effets anti-inflammatoires des omegas-3. Ces acides gras réduisent l'expression de marqueurs pro-inflammatoires, diminuent la dégradation du cartilage et atténuent le stress oxydatif des chondrocytes. Au contraire, ces marqueurs sont augmentés avec les omegas-6 et les acides gras poly-insaturés (Loef *et al.*, 2018). Un régime alimentaire riche en omegas-3 est également associé à une diminution de la douleur et des dommages structuraux, ainsi qu'à une amélioration des fonctions locomotrices chez les chiens et les chats souffrant d'OA (Loef *et al.*, 2018).

De nombreuses études *in vitro* ont été réalisées afin d'identifier les effets d'une supplémentation en différents types d'acides gras sur les chondrocytes (Loef *et al.*, 2018). La plupart de ces études se sont intéressées aux effets des acides gras sur la sécrétion d'IL, de TNF, de MMPs et de prostaglandines. Dans l'étude de Zainal *et al* (2009), des chondrocytes bovins ont été pré-incubés avec de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et de l'acide alpha-linoléique (ALA). Ils ont ensuite été incubés avec de l'IL1. Il ressort de cette étude que la mort des chondrocytes, induite par l'IL-1, est retardée chez les cellules qui ont été pré-incubées avec de l'E.P.A. En outre, l'induction de l'expression par l'IL-1 de metalloprotéinases (ADAMTS-4, ADAMTS-5 et MMP-3), de COX-2 et de TNF était significativement réduite chez les chondrocytes pré-incubés avec des omegas-3, plus particulièrement avec de l'EPA. Une autre étude, cette fois réalisée sur des chondrocytes de chiens par Adler *et al.* (2017) a démontré une diminution de l'expression du gène de la N.O. synthase inductible par les IL. Cette diminution d'expression est également observée avec les omegas-6 mais elle s'accompagne alors d'effets pro-inflammatoires, notamment par une expression accrue d'ADAMTS-5 et une libération de PGE.

Il existe d'autres études réalisées sur les chondrocytes et les synoviocytes qui corroborent les effets anti-inflammatoires des omegas-3. Parmi ces études, celle d'Alvarez Garcia *et al.* (2014) ainsi que celle de Frommer *et al.* (2015) ce sont intéressées aux effets des acides gras saturés sur les chondrocytes et les synoviocytes. Ils ont démontré que ces A.G.S. induisent une inflammation partiellement médiée par le TLR-4.

Alors qu'il existe de nombreuses études réalisées *in vitro* sur l'effet anti-inflammatoire des omegas-3, la comparaison de l'efficacité des omegas-3 à celle des molécules « conventionnelles » précédemment envisagées est, dans l'état actuel des connaissances, inexistante. Il serait intéressant de pouvoir faire un tel comparatif afin de quantifier l'efficacité des omegas-3 dans la gestion des algies d'origine ostéoarticulaire chez le chat. De plus, les études réalisées *in vivo* se basent essentiellement sur l'appréciation des propriétaires quant à l'évolution de la locomotion de leurs chats suite à l'administration d'omegas-3 ou d'un placebo (Lascelles *et al.*, 2007 ; Corbee *et al.*, 2012 ; Loef *et al.*, 2018). Cependant, malgré cette apparente faiblesse de méthode, il semblerait que l'appréciation des propriétaires puisse être utilisée de façon fiable lors d'études réalisées sur l'évaluation de la douleur chez le chat (Lascelles *et al.*, 2007). Parmi ces études, celle réalisée par Corbee *et al.* (2012) arrive à la conclusion suivante : « *A 10-week period on long-chain omega-3 fatty poly-unsaturated fatty acid supplementation (0.05 g ETA, 1.53 g EPA and 0.31 g DHA per 1000 kcal ME) changes the owner's perception of some aspects of behaviour and locomotion of cats with known naturally occurring OA in comparison with a 10-week period on corn oil supplementation.* » Il semblerait donc que les omegas-3 aient un effet significatif sur le soulagement des algies ostéoarticulaires chez le chat, ce qui conforte les résultats des études réalisées *in vitro*.

Pour conclure cette partie consacrée aux omégas-3, leurs effets bénéfiques sur la fonction rénale est enfin évoquée. Effectivement, il semblerait qu'une supplémentation en omégas-3 puisse jouer un rôle favorable au maintien de la fonction rénale chez le patient souffrant de MRC, notamment par une augmentation de l'expression du gène NrF2 et une plus grande translocation de la protéine NrF2 dans le noyau. Cette protéine est présente dans le cytoplasme et joue un rôle de facteur de transcription. Dans des conditions physiologiques, elle se dégrade rapidement dans le cytoplasme. Lors de stress oxydatif, elle est translocalisée dans le noyau ou elle peut se lier à ARE, permettant la synthèse d'enzymes de détoxification de phase II et d'enzymes antioxydantes. D'autres gènes, comme HO-1 et NQO1, sont également surexprimés chez les animaux traités aux omégas-3. Cet effet antioxydant des omégas-3 est vraisemblablement à la base du maintien de fonction rénale des rats à qui de l'adénine avait été administrée dans l'étude de J. Xu. (2018). A l'inverse, les gènes apparentés à la voie du TGF- β /SMAD voient leur expression diminuée (Xu *et al.*, 2018). Cet autre effet des omegas-3 est également intéressant dans le cadre de la gestion de l'OA, étant donné l'importance du TGF- β dans la production du collagène de type I lors de cette pathologie, évoquée au point 3.3.3., mais également dans la gestion du patient rénal étant donné l'implication du TGF- β dans la fibrose rénale (point 2.2.). Enfin, les omegas-3, de par leur action cardiovasculaire, permettraient de diminuer la protéinurie induite par l'hypertension artérielle d'origine rénale chez le chat (Maniaki et Finch, 2018) ainsi que chez des rats dont l'hypertension avait été induite avec du sel (Rayner et Howe, 1995).

5.2.3. Le curcuma :

Le curcuma est une plante pérenne, herbacée et rhizomateuse qui fait partie de la même famille que le gingembre (*Zingiberaceae*). Son rhizome contient une multitude de composants, dont les curcuminoïdes qui sont connus en cuisine pour leur couleur orangée qui rappelle celle du safran. Au vu de leurs propriétés anti-inflammatoires, ce sont ces derniers qui retiennent l'attention de notre travail. Dans la culture orientale, les curcuminoïdes sont traditionnellement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antiprolifératives, antioxydantes et antimicrobiennes. La teneur en curcuminoïdes des poudres de curcuma varie en fonction de la qualité du produit mais une valeur moyenne proche des 5% semble généralement s'y retrouver (Henrotin *et al.* 2013). Il est important de signaler que les curcuminoïdes sont des molécules peu hydrosolubles et qu'elles sont mal absorbées par l'intestin. La consommation de poudre de curcuma en quantité suffisante pour atteindre des effets anti-inflammatoire semble donc difficilement réalisable. Dans la suite de ce manuscrit des formulations hautement biodisponibles de curcuminoïdes, dont la solubilité est multipliée jusqu'à 7 500 fois par rapport aux curcuminoïdes « natifs », sont abordées (Henrotin *et al.* 2013).

La littérature ne manque pas d'informations quant aux effets anti-inflammatoires des curcuminoïdes et à leur utilisation en médecine humaine pour le traitement de l'OA. Différentes études ont démontré l'efficacité des curcuminoïdes pour soulager la douleur chez des patients souffrant d'OA du genou (Kulkarni *et al.*, 1991 ; Kuptniratsaikul *et al.*, 2009 ; Belcaro *et al.*, 2010 ; Kizhakkedath *et al.*, 2013 ; Kuptniratsaikul *et al.*, 2014 ; Nakagawa *et al.*, 2014). Les effets obtenus sont similaires à ceux atteints avec des AINS. Cependant, les échantillons utilisés dans les différentes études étaient de petite taille, et la conception globale des études était médiocre, notamment à cause de l'utilisation d'échelles subjectives (Kimberly Perkins *et al.* 2017). D'autres études rigoureuses seraient souhaitables avant de recommander le curcuma comme traitement alternatif efficace de l'arthrose du genou chez l'Homme (Kimberly Perkins *et al.* 2017).

Les curcuminoïdes font toujours l'objet de nombreuses recherches. Leur mode d'action sur l'inflammation n'est pas encore pleinement compris. Diverses études ont cependant été réalisées sur le sujet et fournissent des éléments de réponse. Au niveau articulaire, les curcuminoïdes atténuent significativement la cytotoxicité et l'apoptose induites par l'IL-1 β , ainsi que la libération de marqueurs de dégradation des chondrocytes tels que l'IL-6, la COX-2, la PGE2 et le TNF- α au sein des cellules. Ils permettent également le maintien de l'homéostasie du cartilage en conservant l'équilibre entre la synthèse et la dégradation de la matrice cartilagineuse (Henrotin *et al.* 2013).

De plus, les curcuminoïdes présentent une multitude d'autres effets bénéfiques pour la santé. Parmi ceux-ci, le plus intéressant dans le cadre de ce travail, après l'effet anti-inflammatoire articulaire, est l'effet réno-protecteur. Effectivement, de façon similaire aux omegas-3, les curcuminoïdes exercent des effets antioxydants indirects en induisant la translocation de la Nr-F2. Ils sont également capables d'induire

directement l'expression de protéines cytoprotectives comme la superoxyde dismutase, la glutathion réductase, la glutathion peroxydase et la glutathion-S-transférase. Notons que les curcuminoïdes exercent également des effets antioxydants directs en piégeant les dérivés actifs de l'oxygène (N. Sreejayan, 1996 ; R.M. Sreejayan, 1997 ; K.C. Das, C.K. Das, 2002 ; J.E. Kim *et al.*, 2003 ; Y. Sunmanont *et al.*, 2004 ; A.T. Dinkova-Kostova, P. Talalay, 2008 ; T. Ak, I. Gülçin, 2008 ; A. Barzegar, A.A. Moosavi-Movahedi, 2011).

Les effets néphroprotecteurs des curcuminoïdes ont pu être démontrés expérimentalement. Parmi les différents modèles expérimentaux envisagés, l'utilisation de rats partiellement néphrectomisés (exérèse de 5/6 du parenchyme rénal), lors de plusieurs études, a démontré que l'administration de curcuminoïdes à ces rats (60mg/kg/jour pendant 37 jours ou 75mg/kg/jour pendant 8 semaines, selon les études) a permis de diminuer l'hypertension systémique, la protéinurie, la créatinine plasmatique, l'hyperfiltration glomérulaire et l'hypertension glomérulaire (Ghosh *et al.*, 2009 ; Tapie *et al.*, 2012 ; Soetikno *et al.*, 2013). Une autre étude de Tapie *et al.* (2013) arrive à la conclusion qu'un traitement aux curcuminoïdes (120 mg/kg/jour), commencé 30 jours après la néphrectomie partielle, pour une durée de traitement de 30 jours, permet d'inverser le stress oxydatif et les lésions rénales (Joyce Trujillo *et al.*, 2013).

Au vu de ces différentes informations, il apparaît que les curcuminoïdes pourraient être inclus dans le traitement du patient rénal souffrant d'OA, aussi bien pour son effet sur les articulations que sur la fonction rénale. Cependant, un manque évident de données expérimentales chez le chat ne nous permet pas de l'affirmer.

5.3. La physiothérapie :

Dans ce chapitre, les bénéfices de la physiothérapie chez le patient souffrant d'OA sont abordés. Il apparaît important de considérer ce type de traitement chez le patient rénal au vu des effets secondaires, bien que discutables, des traitements médicamenteux envisagés jusqu'ici.

La physiothérapie peut être pratiquée sur un patient convalescent après une chirurgie ou un traumatisme. Elle peut également faire partie de la stratégie à long terme de gestion de la douleur. Les principaux buts de la physiothérapie sont : une diminution de la douleur, une augmentation de l'amplitude articulaire et l'amélioration de la locomotion. Elle englobe différentes techniques comme la cryothérapie, la thermothérapie, les massages, les étirements, les exercices de mobilisation passive, l'hydrothérapie et le laser (Peter Heyller *et al.*, 2007). Dans un même ordre d'idée, l'aménagement de l'environnement du patient, afin de faciliter et de promouvoir ses déplacements peut être envisagé comme faisant partie de sa physiothérapie.

Notons qu'il est important d'adapter la physiothérapie aux besoins de chaque patient. Ainsi, un patient ayant vécu une longue période d'inactivité commencera sa rééducation par des séances moins intensives qu'un

patient partiellement actif. Certains exercices seront parfois proscrits en fonction de la compliance du patient (par exemple, l'hydrothérapie sera exclue avec un animal aquaphobe).

5.3.1. L'aménagement de l'environnement :

L'aménagement de l'habitat du patient souffrant d'OA doit s'envisager dans le but de faciliter les déplacements, voire de les stimuler, mais en aucun cas de les réduire. Les aménagements qui visent à faciliter les déplacements du chat sont relativement simples à mettre en place. L'accès à la litière devrait être facilité par la présence d'une rampe et des marches ou tout autre objet facilitant l'accès à des points surélevés de l'environnement devraient être envisagés. En ce qui concerne les aménagements à réaliser pour inciter le patient à se déplacer, il est par exemple envisageable d'utiliser des dispositifs avec lesquels le chat « doit » jouer pour recevoir sa nourriture (balle percée, compartiment inférieur de boîte à œufs, labyrinthe, etc.).

5.3.2. L'hydrothérapie :

L'intérêt thérapeutique de l'hydrothérapie découle des propriétés physiques de l'eau. Que ce soit dans une piscine où l'animal n'a pas pied, ou bien sur un tapis roulant immergé, l'eau exerce une résistance aux déplacements de l'animal, ce qui le freine lors de ses mouvements. La poussée d'Archimède quant à elle permet de porter une partie du poids du patient. Cette combinaison de la flottabilité et de la diminution de la vitesse de mouvement permet au patient de se déplacer et de s'exercer dans un contexte où la charge portée par les articulations (et donc les contraintes qu'elles supportent) sont nettement moindres que sur le sol (Samantha Lindley et Holly Smith, 2010 ; Victoria Aspinall, 2011)

La plupart des troubles du système locomoteur peuvent être en partie gérés à l'aide de l'hydrothérapie. Grâce à l'exercice physique, à la mobilisation articulaire et à l'action massante de l'eau, l'hydrothérapie permet de soulager la douleur, de réduire les gonflements articulaires et la raideur, d'améliorer la circulation sanguine ainsi que la mobilité articulaire, la force musculaire et l'amplitude de mouvement (Lindley et Smith, 2010 ; Aspinall, 2011; Romano et Vigor Craigie Halkett, 2018).

Chez le chat, la pratique de l'hydrothérapie peut paraître utopique. L'aversion du chat pour l'eau est souvent considérée comme un fait avéré. Pourtant, avec une introduction progressive des séances d'hydrothérapie, certains chats semblent tout à fait capables de s'accommoder de l'eau (Sharp, 2012 ; Romano et Vigor Craigie Halkett, 2018). Il semblerait qu'il soit plus facile de faire accepter l'hydrothérapie aux chats lorsque des contacts avec l'eau sont initiés à la maison (Sharp, 2012).

5.3.3. La cryothérapie :

La cryothérapie est souvent envisagée dans un contexte traumatique, des suites d'un accident ou d'une chirurgie. Effectivement, elle permet de réduire le flux sanguin, l'inflammation, l'œdème, les spasmes musculaires et la douleur de la région exposée. Dans le but d'obtenir des résultats satisfaisants, l'application du froid doit se faire sur une période de 10 à 20 minutes afin de maintenir un refroidissement durable, d'approximativement deux heures du site traité (Millis et Ciuperca, 2015 ; Goldberg, 2016). Outre le temps d'exposition, la source de froid semble également jouer un rôle quant à l'efficacité du refroidissement articulaire. Ainsi, l'immersion de l'articulation dans de l'eau glacée semblerait être la plus efficace (Millis et Ciuperca, 2015).

Cette technique devrait également être envisagée chez le patient souffrant d'arthrose. Effectivement, la cryothérapie étant efficace contre la phase aiguë de l'inflammation, son utilisation chez le chat lors de poussées d'OA pourrait tout à fait être recommandée (Goldberg, 2016). Elle pourrait également être utilisée chez le patient souffrant d'OA après des séances d'exercice (Goldberg, 2016).

Il est important de souligner qu'à l'heure actuelle, aucune étude scientifique n'a été réalisée chez le chat sur la cryothérapie et que ces informations sont donc à considérer en connaissance de cause.

5.3.4. La thermothérapie :

La thermothérapie possède certaines propriétés communes avec la cryothérapie, dont les effets analgésiants et la diminution du tonus musculaire (Golberg, 2016). A l'inverse de la cryothérapie, elle permet d'augmenter la température des tissus, le débit sanguin, le métabolisme, et l'extensibilité du tissu conjonctif. Elle est donc tout à fait indiquée chez des animaux souffrant de douleur chronique, en particulier de spasmes musculaires (Golberg, 2016). Elle doit cependant s'envisager en dehors des crises d'OA. La durée d'application de la source de chaleur est similaire à celle préconisée pour la cryothérapie, de l'ordre de 10 minutes pour une température de 47 °C (Millis et Ciuperca, 2015). Cependant, à ce jour, la température idéale n'a pas encore pu être déterminée (Millis et Ciuperca, 2015).

Tout comme pour la cryothérapie, aucune étude scientifique n'a été réalisée chez le chat sur la thermothérapie et ces informations sont donc à considérer en connaissance de cause.

5.3.5. Le laser :

Le mot laser est un acronyme, dont l'origine est anglaise : *light amplification by stimulated emission of radiation*. L'utilité de la thérapie au laser est controversée, en partie de par le manque de compréhension des mécanismes sous-jacents à cette thérapie (Felizatti *et al.*, 2019). Cependant, la littérature ne manque pas d'informations quant à l'utilisation du laser en médecine, humaine ou vétérinaire, ce qui justifie une considération sérieuse de cette alternative thérapeutique.

Il existe plusieurs types de lasers, qui se différencient par leurs longueurs d'onde. Dans le cadre de la physiothérapie, les lasers utilisés ont une longueur d'onde de 600 à 1000 nm (Robin Downing, 2011 ; Brian Sharp, 2012), voire 1064 nm (Ahmad Nazari, 2018). La pénétration des photons dans les tissus est d'autant plus grande que la longueur d'onde du laser utilisé est élevée. Ainsi, pour une longueur d'onde de 600nm, la pénétration dans les tissus est d'environ 1cm, alors que pour une longueur d'onde de 1000nm elle est de 2 à 3cm (Robin Downing, 2011), voire 10cm avec une longueur d'onde de 1064nm (Ahmad Nazari, 2018). L'énergie lumineuse est absorbée par les mitochondries, ce qui entraîne une augmentation du métabolisme, notamment par l'activation de la cytochrome C oxydase, et de la production d'ATP, ainsi qu'une synthèse accrue d'ADN et d'ARN (Robin Downing, 2011 ; Felizatti *et al.*, 2019). Le laser module également les niveaux de production d'oxyde nitrique et de prostaglandines (Robin Downing, 2011). Au niveau du cartilage articulaire, globalement, le laser aurait donc des effets positifs directs sur le métabolisme des chondrocytes, favorisant ainsi la synthèse de matrice extracellulaire. Il entrainerait également une augmentation de la différenciation des chondrocytes, de la chondrogenèse et de l'expression d'ARN messenger dans les pré-chondrocytes (Felizatti *et al.*, 2019). En dehors de cet effet direct sur le cartilage articulaire, le laser entraîne également une augmentation de la circulation sanguine locale, une diminution de l'inflammation et de la douleur, notamment chez l'Homme (Robin Downing, 2011 ; Felizatti *et al.*, 2019). Il semblerait également que le laser ait un effet anti-apoptotique sur les chondrocytes, ce qui s'explique probablement par son effet anti-inflammatoire (Felizatti *et al.*, 2019). Cette diminution de l'inflammation s'accompagne également d'une diminution de l'œdème articulaire (Felizatti *et al.*, 2019).

L'expérience de Felizatti *et al.* (2019) a montré qu'une thérapie au laser sur des rats souffrant d'arthrite microcristalline, induite par du pyrophosphate de calcium injecté dans l'articulation, permet de limiter la réactivité, de maintenir une épaisseur de cartilage similaire à celle du groupe contrôle ainsi qu'un nombre normal de chondrocytes au sein du cartilage articulaire (Felizatti *et al.*, 2019). Ces résultats appuient les effets bénéfiques du laser sur les articulations et sont repris dans la figure 10 et le tableau I.

Il ressort de la littérature que le modèle animal et les résultats obtenus en médecine humaine sont prometteurs quant à l'utilisation du laser chez le patient souffrant de troubles ostéoarticulaires. Cependant, comme pour plusieurs sujets abordés dans ce travail, les études réalisées sur le chat sont difficiles à trouver. Il est à ce stade uniquement envisageable d'extrapoler les résultats obtenus dans d'autres espèces animales.

Tableau I

| Morphometric parameters evaluated in the articular cartilage in male rats of groups A = control, B = induced arthritis, and C = arthritis induced and treated with AsGa laser (830 nm) after 7, 14, and 21 days of experimental induction of microcrystalline arthritis | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Times Parameters/groups | 7 days | | | 14 days | | | 21 days | | |
| | A | B | C | A | B | C | A | B | C |
| Thickness of femur cartilage (μm) | 173.9 \pm 5.4 | 194.8 \pm 4.9 ^{*a} | 189.7 \pm 8.6 | 172.9 \pm 5.9 | 210.8 \pm 9.7 ^{*b} | 185.8 \pm 8.7 | 176.3 \pm 8.3 | 215.1 \pm 13.7 ^{*c} | 182.6 \pm 6.4 |
| Thickness of tibia cartilage (μm) | 158.3 \pm 12.1 | 183.8 \pm 9.7 ^{*d} | 172.8 \pm 7.2 | 150.4 \pm 6.1 | 207.1 \pm 9.3 ^{*e} | 165.4 \pm 9.9 | 154.9 \pm 8.8 | 204.7 \pm 8.6 ^{*f} | 164.7 \pm 10.3 |
| Chondrocyte N. – femur (n in $10^4 \mu\text{m}^2$) | 96.4 \pm 4.9 ^{*g} | 77.3 \pm 6.7 | 83.8 \pm 4.4 | 90.2 \pm 5.6 ^{*h} | 71.2 \pm 8.6 | 92.4 \pm 8.2 | 89.8 \pm 5.4 ^{*i} | 69.9 \pm 10.7 | 89.2 \pm 7.6 |
| Chondrocytes N. – tibia (n in $10^4 \mu\text{m}^2$) | 89.4 \pm 5.3 ^{*j} | 74.8 \pm 3.9 | 78.5 \pm 5.1 | 89.8 \pm 5.2 ^{*k} | 69.3 \pm 5.2 | 86.7 \pm 7.7 | 92.1 \pm 4.4 ^{*l} | 65.9 \pm 5.7 | 84.7 \pm 8.3 |
| N. of positive TUNEL reaction cells – femur (n in $10^4 \mu\text{m}^2$) | ND | 12.4 \pm 3.1 | 14.1 \pm 3.4 | ND | 23.1 \pm 4.2 ^{*m} | 10.9 \pm 3.1 | ND | 27.7 \pm 5.6 ^{*n} | 9.5 \pm 2.4 |
| N. of positive TUNEL reaction cells -Tibia (n in $10^4 \mu\text{m}^2$) | ND | 10.8 \pm 3.3 | 11.8 \pm 2.7 | ND | 19.7 \pm 4.2 ^{*o} | 11.1 \pm 3.2 | ND | 29.5 \pm 6.3 ^{*p} | 10.1 \pm 3.3 |
| Collagen fibers birefringents - femur (% de area – $10^4 \mu\text{m}^2$) | 66.7 \pm 8.5 ^{*q} | 45.6 \pm 8.7 | 40.8 \pm 9.6 | 64.2 \pm 6.1 ^{*r} | 45.3 \pm 8.7 | 42.8 \pm 6.9 | 62.6 \pm 5.7 ^{*s} | 43.2 \pm 9.1 | 40.3 \pm 7.7 |
| Collagen fibers birefringents - tibia (% de area - $10^4 \mu\text{m}^2$) | 63.8 \pm 3.8 ^{*t} | 41.6 \pm 5.4 | 39.9 \pm 6.8 | 59.9 \pm 5.9 ^{*u} | 44.3 \pm 6.8 | 41.2 \pm 5.3 | 60.9 \pm 4.9 ^{*v} | 43.6 \pm 7.7 | 40.1 \pm 5.8 |

Tableau montrant que les rats du groupe C, traités au laser, par rapport au groupe B, non traités au laser, voient leurs paramètres s'améliorer et se rapprocher de ceux du groupe contrôle (A). Tableau extrait de Felizatti, A.L., do Bomfim, F.R.C., Bovo, J.L. et al. *Effects of low-level laser therapy on the organization of articular cartilage in an experimental microcrystalline arthritis model*. Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2019.

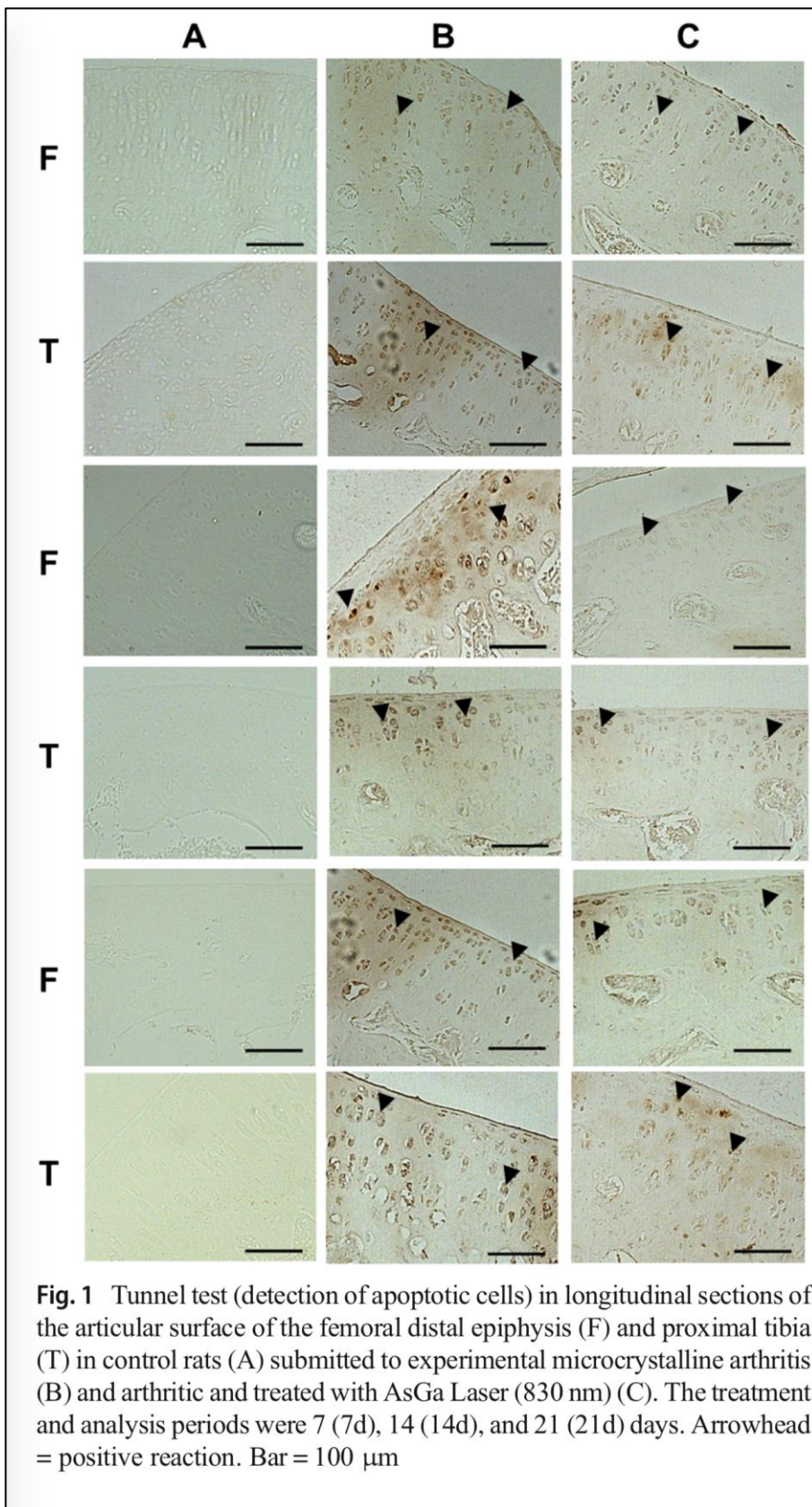


Figure 10

Illustration des bénéfices obtenus sur des rats traités avec un laser d'une longueur d'onde de 830 nm (C) par rapport au groupe (B) n'ayant pas reçu de traitement. Figure extraite de Felizatti, A.L., do Bomfim, F.R.C., Bovo, J.L. et al. *Effects of low-level laser therapy on the organization of articular cartilage in an experimental microcrystalline arthritis model*. Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2019.

5.4. Les thérapies d'avenir :

Dans ce chapitre, d'autres thérapies qui, par choix, ne sont pas pleinement développées dans ce travail sont brièvement abordées. Certaines d'entre elles sont utilisées en médecine humaine ou en médecine équine. D'autres sont déjà utilisées en médecine des carnivores domestiques sans pour autant avoir fait preuve de leur efficacité.

Parmi les différentes thérapies qui auraient pu être citées, l'utilisation systémique ou locale de cellules souches mésenchymateuses (Bennett, 2012 ; Freitag, Bates *et al.*, 2019 ; Freitag, Wickham *et al.*, 2019 ; Johnson, 2019 ; Ruiz *et al.*, 2019), l'infiltration d'acide hyaluronique (Davalillo *et al.*, 2015 ; ...), d'inhibiteur de la voie du WNT (Yazici *et al.*, 2019), de plasma riche en plaquettes (Castro *et al.*, 2019) ou encore l'induction de l'expression de l'antagoniste au récepteur de l'IL-1 (Nedumpun *et al.*, 2019 ; Shimura *et al.*, 2019 ; Teo *et al.*, 2019) sont les plus prometteuses.

5.5. L'approche thérapeutique du patient rénal souffrant d'ostéoarthrite :

Les thérapies envisageables chez le patient souffrant d'OA ayant été abordées avec leurs avantages et leurs inconvénients chez le patient rénal, une synthèse de ces différents éléments peut maintenant être envisagée. Assez intuitivement, le traitement des patients souffrant d'OA devrait être réalisé en rapport avec le degré d'handicap du patient.

Ainsi, un traitement précoce aux omegas-3 et aux curcuminoïdes peut être proposé lors de la découverte d'OA chez un patient, qu'il soit rénal ou non. Cette thérapie a alors pour objectif de ralentir l'évolution de la maladie et de maintenir le patient dans une condition physique optimale, retardant ainsi l'utilisation de médicaments. De plus, ces compléments alimentaires ont fait leurs preuves dans le maintien de la fonction rénale chez le chat souffrant de MRC, constituant ainsi une seconde indication à leur utilisation. Dans un même temps, l'environnement du chat devrait être adapté en vue d'optimiser ses déplacements. Des exercices de mobilisations passives peuvent également être envisagés en accord avec un physiothérapeute. Les exercices de physiothérapie doivent être adaptés tout au long de la vie du patient et différentes thérapies comme l'hydrothérapie et le laser peuvent être incluses au plan de traitement du patient lorsque le vétérinaire le juge nécessaire.

L'utilisation de médicaments doit s'envisager chez des patients souffrants d'OA plus sévère, chez qui les compléments alimentaires ne suffisent pas à soulager la douleur. Le meloxicam semble être le premier principe actif à devoir être considéré au vu de son efficacité, de son autorisation de mise sur le marché et de ses faibles effets secondaires sur la fonction rénale aux doses précédemment envisagées. Un monitoring strict de la fonction rénale doit alors être mis en place en accord avec le propriétaire. Ce dernier doit être informé quant aux effets secondaires digestifs que cette thérapie peut entraîner chez son chat et doit être invité à en informer son vétérinaire et à arrêter le traitement si de tels signes apparaissent. Enfin, parmi les molécules efficaces, l'utilisation de tramadol peut être envisagée dans les cas les plus sévères, réfractaires aux autres traitements.

En ce qui concerne l'amantadine et la gabapentine, il existe peu de documentation à leur sujet chez le chat. Leur utilisation doit être envisagée en dernier recours, dans le cadre d'une thérapie multimodale, chez un patient souffrant de sensibilisation centrale.

L'approche proposée ci-dessus du patient rénal souffrant d'OA s'appuie sur l'Evidence Based Medecine. Il est intéressant de comparer cette approche aux prescriptions faites par des vétérinaires aux Etats-Unis chez des chats souffrant de douleurs musculo-squelettiques chroniques. L'article de Adrien *et al.* (2018) montre des approches thérapeutiques opposées aux recommandations précédemment formulées quant à l'utilisation de gabapentine (Tableau II). Il serait dès lors très intéressant de poursuivre la recherche sur l'efficacité de cette molécule dans le cadre de la gestion de l'OA et du phénomène de sensibilisation centrale ainsi que sur les marges de sécurité de ce principe actif chez le patient rénal.

| Therapeutic | Respondents prescribing (%) |
|---|-----------------------------|
| Gabapentin | 71.0 |
| Joint supplement | 67.8 |
| Meloxicam | 64.0 |
| Opioids | 62.6 |
| Fish oil | 62.1 |
| PSGAGs | 61.9 |
| Robenacoxib | 50.0 |
| Joint diets | 41.6 |
| Prednisolone | 34.4 |
| Tramadol | 34.0 |
| Methylprednisolone | 8.6 |
| Amitriptyline | 7.5 |
| Amantadine | 6.9 |
| Other NSAID | 5.6 |
| Triamcinolone | 1.4 |
| Median number prescribed per practitioner | 4 |

Tableau II

Tableau montrant que la prescription de gabapentine chez le chat souffrant d'OA aux Etats-Unis est en première position (71%), suivie des chondroprotecteurs en deuxième position (67,8%), du meloxicam en troisième position (64%) et d'autres molécules comme les opioïdes, le tramadol, etc. Tableau extrait de Adrian *et al.* Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. Journal of feline medicine and surgery, 2018.

6. Conclusion :

En conclusion, le traitement de la composante algique de l'OA chez le chat peut être traité de façon médicamenteuse. Dans cette optique, les AINS semblent être la famille de médicaments la plus efficace dans la gestion de l'OA chez le chat. La toxicité rénale de cette famille de médicaments semble pouvoir être diminuée chez le patient rénal stable en utilisant certaines molécules comme le meloxicam et en diminuant les doses. La toxicité digestive de ces molécules, bien qu'amoindrie pour les COX2 sélectifs, reste la principale préoccupation lors d'une thérapie sur le long terme. L'utilisation systémique d'AINS n'est pas courante. Cependant, la recherche sur son utilisation à faible dose en infiltration intra-articulaire est un domaine qui gagnerait à être exploité. Les opiacés comme le tramadol sont efficaces vis-à-vis des douleurs d'origine musculo-squelettique mais devraient être réservés aux cas les plus sévères. Enfin, parmi les médicaments envisagés, l'amantadine et la gabapentine semblent avoir des effets intéressants dans la gestion de la composante algique de l'OA, notamment chez des patients souffrant de sensibilisation centrale. Cependant, des études complémentaires sur leur utilisation chez le chat sont nécessaires afin de pouvoir conclure à leur réelle efficacité et à leur sécurité d'utilisation. Outre les médicaments, les compléments alimentaires peuvent prendre part intégrante au traitement du patient. Effectivement, les curcuminoïdes et les omegas-3 ont prouvé leur efficacité dans le traitement de l'arthrose et le maintien de la fonction rénale. La physiothérapie peut elle aussi prendre part au traitement du patient et permettre de maintenir sa condition physique tout en permettant de limiter la prescription de médicaments. Enfin, différentes approches novatrices tel que l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses auront potentiellement un impact dans la stratégie de traitement à mettre en place chez le chat souffrant d'OA. Au vu de l'arsenal thérapeutique à disposition du praticien, il semble qu'une gestion efficace de la composante algique l'OA chez le patient rénal soit tout à fait réalisable selon les principes énoncé au point 5.5.

7. Bibliographie :

- Adler, N., Schoeniger, A., & Fuhrmann, H. (2018). Polyunsaturated fatty acids influence inflammatory markers in a cellular model for canine osteoarthritis. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(2), e623–e632.
- Ak, T., & Gülçin, İ. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, 174(1), 27–37.
- Alvarez-Garcia, O., Rogers, N. H., Smith, R. G., & Lotz, M. K. (2014). Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis & Rheumatology*, 66(7), 1779–1788.
- Aspinall, V. (2011). *The Complete Textbook of Veterinary Nursing2: The Complete Textbook of Veterinary Nursing*. Elsevier Health Sciences.
- Barzegar, A., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2011). Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *PLoS One*, 6(10), e26012.
- Belcaro, G., Cesarone, M. R., Dugall, M., Pellegrini, L., Ledda, A., Grossi, M. G., ... Appendino, G. (2010). Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev*, 15(4), 337–344.
- Bennett, D., Zainal Ariffin, S. M. bt, & Johnston, P. (2012). Osteoarthritis in the cat: 2. How should it be managed and treated? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(1), 76–84.
- Breyer, M. D., & Breyer, R. M. (2000). Prostaglandin E receptors and the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 279(1), F12–F23.
- Buckwalter, J A, & Mankin, H. J. (1998). Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instructional Course Lectures*, 47, 477–486.
- Buckwalter, Joseph A, Mankin, H. J., & Grodzinsky, A. J. (2005). Articular cartilage and osteoarthritis. *Instructional Course Lectures-American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 54, 465.
- Castro, R. O., Segura, R., Gutierrez, J. C., Espino-Garcia, R., Villegas, M. del C. C., Contreras, A. E., ... Romero-Gómez, M. (2019). *AB0100 COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF INTRA-ARTICULAR INJECTION OF PLATELET RICH PLASMA VS HYALURONIC ACID AND NON-ARTHROSCOPIC JOINT LAVAGE IN PATIENTSWITH KNEE OSTEOARTHRITIS*. BMJ Publishing Group Ltd.
- Corbee, R. J., Barnier, M. M. C., Van De Lest, C. H. A., & Hazewinkel, H. A. W. (2013). The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 97(5), 846–853.
- Das, K. C., & Das, C. K. (2002). Curcumin (diferuloylmethane), a singlet oxygen (1O₂) quencher. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 295(1), 62–66.

- Davalillo, C. Á. T., Vasavilbaso, C. T., Álvarez, J. M. N., Granado, P. C., Jiménez, O. A. G., del Sol, M. G., & Orbezo, F. G. (2015). Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 7, 9.
- Dinkova-Kostova, A. T., & Talalay, P. (2008). Direct and indirect antioxidant properties of inducers of cytoprotective proteins. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(S1), S128–S138.
- Dubuc B., 2006. Les molécules qui produisent la douleur.
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_m/a_03_m_dou/a_03_m_dou.html consulté le 3 juin 2019.
- Eyre, D. (2002). Collagen of articular cartilage. *Arthritis Research*, 4(1), 30–35.
<https://doi.org/10.1186/ar380>
- Felizatti, A. L., do Bomfim, F. R. C., Bovo, J. L., de Aro, A. A., do Amaral, M. E. C., & Esquisatto, M. A. M. (2019). Effects of low-level laser therapy on the organization of articular cartilage in an experimental microcrystalline arthritis model. *Lasers in Medical Science*, 1–12.
- Freitag, J., Bates, D., Wickham, J., Shah, K., Huguenin, L., Tenen, A., ... Boyd, R. (2019). Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regenerative Medicine*, (0).
- Freitag, J., Wickham, J., Shah, K., & Tenen, A. (2019). Case Report: Effect of autologous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of acromioclavicular joint osteoarthritis. *BMJ Case Reports*, 12(2).
- Frommer, K. W., Schäffler, A., Rehart, S., Lehr, A., Müller-Ladner, U., & Neumann, E. (2015). Free fatty acids: potential proinflammatory mediators in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(1), 303–310.
- Ghosh, S. S., Massey, H. D., Krieg, R., Fazelbhoj, Z. A., Ghosh, S., Sica, D. A., ... Gehr, T. W. B. (2009). Curcumin ameliorates renal failure in 5/6 nephrectomized rats: role of inflammation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 296(5), F1146–F1157.
- Gowan, R. (2009). retrospective Analysis Of Long-term Use Of Meloxicam In Aged Cats With Musculoskeletal Disorders And The Effect On Renal Function.: abstract# 87. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1347.
- Gowan, R. A., Baral, R. M., Lingard, A. E., Catt, M. J., Stansen, W., Johnston, L., & Malik, R. (2012). A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12), 876–881.
- Gowan, R. A., Lingard, A. E., Johnston, L., Stansen, W., Brown, S. A., & Malik, R. (2011). Retrospective case—control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 752–761.
- Gunew, M. N., Menrath, V. H., & Marshall, R. D. (2008). Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of Feline Medicine*

and Surgery, 10(3), 235–241.

- Gustin P. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. (notes prises dans le cours VETE-2065), Université de Liège, 2013.
- Harvey, W., Grahame, R., & Panayi, G. S. (1974). Effects of steroid hormones on human fibroblasts in vitro. I. Glucocorticoid action on cell growth and collagen synthesis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 33(5), 437.
- Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E., Robertson, S. A., & Members, A. P. M. G. T. F. (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 9(6), 466–480.
- Henrotin, Y., Priem, F., & Mobasheri, A. (2013). Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *Springerplus*, 2(1), 56.
- International renal interest society, 2016. http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html consulté le 6 juin 2019
- Jensen, B. L., Stubbe, J., Hansen, P. B., Andreassen, D., & Skøtt, O. (2001). Localization of prostaglandin E2 EP2 and EP4 receptors in the rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 280(6), F1001–F1009.
- Johnson, K. A. (2019). Mesenchymal Stem Cell Treatment of Osteoarthritis. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 32(03), v–v.
- Kapoor, M., & Mahomed, N. N. (2015). Osteoarthritis: Pathogenesis, diagnosis, available treatments, drug safety, regenerative and precision medicine. In *Osteoarthritis: Pathogenesis, Diagnosis, Available Treatments, Drug Safety, Regenerative and Precision Medicine*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-19560-5>
- Kerwin, S. C. (2010). Osteoarthritis in Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(4), 218–223. <https://doi.org/10.1053/J.TCAM.2010.09.004>
- Kim, J. E., Kim, A. R., Chung, H. Y., Han, S. Y., Kim, B. S., & Choi, J. S. (2003). In vitro peroxynitrite scavenging activity of diarylheptanoids from *Curcuma longa*. *Phytotherapy Research*, 17(5), 481–484.
- Kirkby Shaw, K., Rausch-Derra, L. C., & Rhodes, L. (2016). Grapiprant: an EP 4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation. *Veterinary Medicine and Science*, 2(1), 3–9.
- Kizhakkedath, R. (2013). Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, 8(5), 1542–1548.
- Knudson, C. B., & Knudson, W. (2001). Cartilage proteoglycans. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 12(2), 69–78. Elsevier.
- Kobayashi, S., Pappas, E., Fransen, M., Refshauge, K., & Simic, M. (2019). The effect of glucosamine and chondroitin sulfate on MRI-based osteoarthritis features in the patellofemoral joint in people with knee osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial of single and combination regimens. *Osteoarthritis*

and Cartilage, 27, S503.

- Kulkarni, R. R., Patki, P. S., Jog, V. P., Gandage, S. G., & Patwardhan, B. (1991). Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Journal of Ethnopharmacology*, 33(1–2), 91–95.
- Kuptniratsaikul, V., Thanakhumtorn, S., Chinswangwatanakul, P., Wattanamongkonsil, L., & Thamlikitkul, V. (2009). Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts in patients with knee osteoarthritis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(8), 891–897.
- Lascelles, B. D. X., Court, M. H., Hardie, E. M., & Robertson, S. A. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(4), 228–250.
- Lascelles, B. D. X., Hansen, B. D., Roe, S., DePuy, V., Thomson, A., Pierce, C. C., ... Rowinski, E. (2007). Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 410–416.
- Lascelles, B. D. X., & Robertson, S. A. (2010). DJD-associated pain in cats: what can we do to promote patient comfort? *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 12(3), 200–212.
- Lees, P., May, S. A., & McKellar, Q. A. (1991). Pharmacology and therapeutics of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the dog and cat: 1 General pharmacology. *Journal of Small Animal Practice*, 32(4), 183–193.
- Lim, Y. Z., Hussain, S. M., Cicuttini, F. M., & Wang, Y. (2019). Nutrients and Dietary Supplements for Osteoarthritis. In *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases* (pp. 97–137). Elsevier.
- Lindley, S., & Watson, P. (2010). *BSAVA manual of canine and feline rehabilitation, supportive and palliative care: case studies in patient management*. British Small Animal Veterinary Association.
- Loef, M., Schoones, J. W., Kloppenburg, M., & Ioan-Facsinay, A. (2018). Fatty acids and osteoarthritis: different types, different effects. *Joint Bone Spine*.
- Lorenz, N. D., Comerford, E. J., & Iff, I. (2013). Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 507–512.
- Maniaki, E., & Finch, N. (2018). Chronic kidney disease in cats and dogs: managing proteinuria. *In Practice*, 40(7), 266–280.
- Maurice, M., & Antoine, C. (1998). *Pharmacologie. Série Abrégé*. Masson. Paris.
- Meeus, M., & Nijs, J. (2007). Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology*, 26(4), 465–473.
- Meeus, M., Nijs, J., Van de Wauwer, N., Toeback, L., & Truijen, S. (2008). Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain*, 139(2), 439–448.
- Mester, E., Mester, A. F., & Mester, A. (1985). The biomedical effects of laser application. *Lasers in Surgery and Medicine*, 5(1), 31–39.

- Meyer RZ, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanism of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 2006:22.
- Miller, A., & Price, G. (2009). Gabapentin toxicity in renal failure: the importance of dose adjustment. *Pain Medicine*, 10(1), 190–192.
- Muniyappa, R. (2011). Glucosamine and osteoarthritis: time to quit? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(3), 233–234.
- Nakagawa, Y., Mukai, S., Yamada, S., Matsuoka, M., Tarumi, E., Hashimoto, T., ... Nakamura, T. (2014). Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *Journal of Orthopaedic Science*, 19(6), 933–939.
- Nazari, A., Moezy, A., Nejati, P., & Mazaherinezhad, A. (2019). Efficacy of high-intensity laser therapy in comparison with conventional physiotherapy and exercise therapy on pain and function of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial with 12-week follow up. *Lasers in Medical Science*, 34(3), 505–516.
- Nedumpun, T., Techakriengkrai, N., Thanawongnuwech, R., & Suradhat, S. (2019). Negative immunomodulatory effects of type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)-induced interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) on porcine innate and adaptive immune functions. *Frontiers in Immunology*, 10, 579.
- Perkins, K., Sahy, W., & Beckett, R. D. (2017). Efficacy of curcuma for treatment of osteoarthritis. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(1), 156–165.
- Perry, K. (2017). *Feline DJD—Gordian knot or rewarding challenge?*
- Poole, A. R., Kojima, T., Yasuda, T., Mwale, F., Kobayashi, M., & Laverty, S. (2001). Composition and structure of articular cartilage: a template for tissue repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 391, S26–S33.
- Rao, M. N. A. (1997). Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49(1), 105–107.
- Rausch-Derra, L. C., Huebner, M., & Rhodes, L. (2015). Evaluation of the safety of long-term, daily oral administration of grapiprant, a novel drug for treatment of osteoarthritic pain and inflammation, in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 76(10), 853–859.
- Rayner, T. E., & Howe, P. R. C. (1995). Purified omega-3 fatty acids retard the development of proteinuria in salt-loaded hypertensive rats. *Journal of Hypertension*, 13(7), 771–780.
- Robertson, S. A., Gogolski, S. M., Pascoe, P., Shafford, H. L., Sager, J., & Griffenhagen, G. M. (2018). AAFP Feline Anesthesia Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(7), 602–634.
- Romano, L., & Halkett, E. V. C. (2018). Rehabilitation of the feline patient: acupuncture and hydrotherapy as part of a multidisciplinary team approach. *The Veterinary Nurse*, 9(1), 26–31.
- Roughley, P. J., & Lee, E. R. (1994). Cartilage proteoglycans: structure and potential functions. *Microscopy*

Research and Technique, 28(5), 385–397.

- Ruggiero S., Niare S., Dr. Gavaret. SNP – voies de la sensibilité et de la douleur. Présentation PDF. 2015
Disponible en ligne à l'adresse <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/Sensibilité-Douleur.pdf> consulté le 6 juin 2019.
- Ruiz, M., Maumus, M., Jorgensen, C., & Noël, D. (2019). Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Osteoarthritis: Current Clinical Developments and Future Therapeutic Strategies. In *A Roadmap to Non-Hematopoietic Stem Cell-based Therapeutics* (pp. 87–109). Elsevier.
- Ryan, T., & Smith, R. K. W. (2007). An investigation into the depth of penetration of low level laser therapy through the equine tendon in vivo. *Irish Veterinary Journal*, 60(5), 295.
- Scheen, A. J. (2000). Pharma-clinics. The drug of the month. Rofecoxib (Vioxx). *Revue Medicale de Liege*, 55(7), 751–753.
- Shimura, Y., Kurosawa, H., Tsuchiya, M., Kaneko, H., Iwase, Y., Kaneko, K., & Ishijima, M. (2019). Synovial fluid IL-1RA levels are correlated with synovial fluid IL-6 and serum IL-1RA levels in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27, S102–S103.
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., & Doody, C. (2010). Clinical indicators of 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central' mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. *Manual Therapy*, 15(1), 80–87.
- Soetikno, V., Sari, F. R., Lakshmanan, A. P., Arumugam, S., Harima, M., Suzuki, K., ... Watanabe, K. (2013). Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(9), 1649–1659.
- Sol J.-C., Chaynes P. et Lazorthes Y., 2010. Chapitre 2. Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf consulté le 3 juin 2019.
- Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461–468.
- Sparkes, A. H., Heiene, R., Lascelles, B. D. X., Malik, R., Sampietro, L. R., Robertson, S., ... Taylor, P. (2010). ISFM and AAEP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 12(7), 521–538.
- Sreejayan, N., & Rao, M. N. (1996). Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittel-Forschung*, 46(2), 169–171.
- Srivastava, A., Lall, R., & Sinha, A. (2019). Osteoarthritis Biomarkers. *Biomarkers in Toxicology*, 929–943. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814655-2.00052-9>
- Staud, R., Craggs, J. G., Robinson, M. E., Perlstein, W. M., & Price, D. D. (2007). Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain*, 129(1–2), 130–142.
- Stegall, P., Robertson, S. A., & Taylor, P. (2017). *Feline anesthesia and pain management*. John Wiley & Sons.

- Stephens, M. J., O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2014). Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: prevalence, associated factors and spatial distribution. *Veterinary Record*, *175*(18), 458.
- Sumanont, Y., Murakami, Y., Tohda, M., Vajragupta, O., Matsumoto, K., & Watanabe, H. (2004). Evaluation of the nitric oxide radical scavenging activity of manganese complexes of curcumin and its derivative. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *27*(2), 170–173.
- Surdyk, K. K., Brown, C. A., & Brown, S. A. (2013). Evaluation of glomerular filtration rate in cats with reduced renal mass and administered meloxicam and acetylsalicylic acid. *American Journal of Veterinary Research*, *74*(4), 648–651.
- Tapia, E., Soto, V., Ortiz-Vega, K. M., Zarco-Márquez, G., Molina-Jijón, E., Cristóbal-García, M., ... Zazueta, C. (2012). Curcumin induces Nrf2 nuclear translocation and prevents glomerular hypertension, hyperfiltration, oxidant stress, and the decrease in antioxidant enzymes in 5/6 nephrectomized rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2012*.
- Tapia, E., Zatarain-Barrón, Z. L., Hernández-Pando, R., Zarco-Márquez, G., Molina-Jijón, E., Cristóbal-García, M., ... Pedraza-Chaverri, J. (2013). Curcumin reverses glomerular hemodynamic alterations and oxidant stress in 5/6 nephrectomized rats. *Phytomedicine*, *20*(3–4), 359–366.
- Taylor, P. M., & Robertson, S. A. (2004). Pain management in cats—past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *6*(5), 313–320.
- TEO, K., Zhang, S., Chuah, S., Lai, R., Lim, S., & Toh, W. (2019). MSC EXOSOMES ALLEVIATE OSTEOARTHRITIS THROUGH RESTORATION OF MATRIX HOMEOSTASIS. *Cytotherapy*, *21*(5), S52.
- Tibble, J. A., Sigthorsson, G., Foster, R., & Bjarnason, I. (2000). Comparison of the intestinal toxicity of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, and indomethacin in the experimental rat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *35*(8), 802–807.
- Trujillo, J., Chirino, Y. I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A. C., Tapia, E., & Pedraza-Chaverri, J. (2013). Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biology*, *1*(1), 448–456.
- Unité de Recherche sur l'Os et le Cartilage, 2011. L'arthrose. <http://www.bcr.uilg.ac.be/arthrose.html> consulté le 16 décembre 2018.
- Vukicevic, S., Simic, P., Borovecki, F., Grgurevic, L., Rogic, D., Orlic, I., ... Paralkar, V. M. (2006). Role of EP2 and EP4 receptor-selective agonists of prostaglandin E2 in acute and chronic kidney failure. *Kidney International*, *70*(6), 1099–1106.
- Watanabe, H., Yamada, Y., & Kimata, K. (1998). Roles of aggrecan, a large chondroitin sulfate proteoglycan, in cartilage structure and function. *The Journal of Biochemistry*, *124*(4), 687–693.
- Weir, M. R. (2002). Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *69*(1), 53–58.

- Wernecke, C., Braun, H. J., & Dragoo, J. L. (2015). The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 3(5), 2325967115581163.
- White, K., & Hunt, J. (2019). Chronic and osteoarthritic pain. In *BSAVA Guide to Pain Management in Small Animal Practice* (pp. 24–41). BSAVA Library.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3), S2–S15.
- Zainal, Z., Longman, A. J., Hurst, S., Duggan, K., Caterson, B., Hughes, C. E., & Harwood, J. L. (2009). Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key proteins in a model system for studying osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17(7), 896–905.