

FORMATION CONTINUE – ARTICLE DE SYNTHÈSE

L'ostéoarthrose chez le chien

II. Traitement

LONEUX P.*, BALLIGAND M.*

Service de Chirurgie des Petits Animaux
 Faculté de Médecine Vétérinaire
 Université de Liège 4000 Liège – Sart Tilman

RESUME. Cet article passe en revue les différentes options thérapeutiques disponibles et donne un aperçu des nouvelles perspectives dans le traitement de l'ostéoarthrose chez le chien.

Bien que de nouvelles cibles pharmacologiques voient le jour, les traitements actuels de l'OA sont essentiellement destinés à soulager la douleur articulaire et à éviter les facteurs qui la précipitent ou l'aggravent. Il n'existe encore aucun traitement curatif.

Dans les cas d'OA secondaire, la cause sous-jacente doit être identifiée. S'il est possible, un traitement chirurgical précoce permet de minimiser les effets à long terme: cela peut nécessiter l'exérèse d'un fragment ostéocondral, la stabilisation d'un grasset après rupture du ligament croisé antérieur, etc.

Deux types de patients atteints d'OA peuvent se présenter: les animaux manifestant des signes aigus de boiterie et de douleur articulaire et ceux souffrant d'inconfort et de boiterie chroniques.

Les chiens présentant des signes cliniques aigus sont la plupart du temps des animaux ayant des lésions préexistantes et qui se sont blessés lors d'une activité trop intense (longue promenade, jeu, etc.) Ces patients nécessitent un traitement à court terme: repos strict et anti-inflammatoires. Imposer un repos absolu à l'animal (courtes sorties en laisse de 5 à 10 min. pendant un mi-

nimum de 3 à 5 jours) est le point essentiel du traitement des épisodes aigus d'OA (Hulse, 1998). L'activité du chien sera ensuite contrôlée et modérée pendant 2 à 4 semaines supplémentaires (promenades en laisse) avant de reprendre progressivement un niveau d'activité adapté à l'état du patient. Les anti-inflammatoires sont importants non seulement pour le confort du patient mais également pour atténuer le processus inflammatoire au sein de l'articulation (Hulse, 1998). On recommande l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ceux que nous utilisons le plus régulièrement sont le meloxicam et le carprofen. Les propriétaires d'animaux chez qui une intervention chirurgicale serait bénéfique en sont informés. S'ils déclinent l'intervention chirurgicale ou si celle-ci n'est pas nécessaire ou pas conseillée, un traitement conservatif à long terme est instauré. Cette prise en charge à long terme est identique pour les patients présentés avec des signes cliniques chroniques d'OA.

Les piliers du traitement conservatif à long terme sont le contrôle du poids corporel et la modération de l'activité physique. Dans les cas d'OA débutante ou modérée, la perte de poids (si elle est indiquée) et

l'adaptation du niveau d'exercice permettent la plupart du temps, à eux seuls, de contrôler les signes cliniques de manière satisfaisante. Dans les cas plus sévères nécessitant un traitement médical, ils permettent généralement de réduire la fréquence ou la durée d'administration des analgésiques ou des anti-inflammatoires (Perrot, 1996; Millis 1997; Coughlan 1998).

1. TRAITEMENT CONSERVATIF

1.1. Contrôle du poids corporel

Bien qu'aucune étude chez le chien n'ait montré de manière péremptoire que l'obésité à elle seule pouvait entraîner le développement d'ostéoarthrose au niveau d'articulations normales, on sait par contre qu'un poids corporel excessif aggrave les signes cliniques liés à l'OA et en accélère probablement la progression (Felson 1995, Mc Keag 1992). La perte de poids, quand elle est indiquée, est un élément fondamental, trop souvent négligé, du traitement du patient souffrant d'OA. En réduisant les forces appliquées sur des surfaces articulaires anormales, la perte de poids retarde l'apparition ou diminue l'intensité des symptômes cli-

AINS allient, à des degrés divers, des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques (Amadio, 1993). Le mécanisme primaire d'action de la plupart des AINS est l'inhibition réversible de l'enzyme cyclooxygénase (COX) responsable de la synthèse des prostaglandines (Wright, 1995; Fox, 1997; Mac Phail, 1998). Certains AINS efficaces sont cependant de faibles inhibiteurs des prostaglandines (Simon, 1996), et il semble maintenant évident que d'autres mécanismes d'actions existent pour certains d'entre eux: inhibition de l'activation des neutrophiles, inhibition de la production de substances radicalaires oxygénées (Abramson, 1989; Amadio, 1993), stabilisation des enzymes lysosomiales, inhibition des actions de la bradykinine, inhibition de l'activité des métalloprotéases (Furst, 1993; Ratcliffe, 1993), modulation de la libération de certaines cytokines (Kopp, 1994), modulation de la synthèse de NO (Lees, 1997), et inhibition de la synthèse d'urokinase (Pelletier, 1997). On reconnaît également depuis peu l'existence d'un mécanisme central d'analgésie pour certains AINS (Urquhart, 1993; Lees, 1997). La complexité et la diversité des mécanismes proposés expliquent probablement en partie les différences d'efficacité et de toxicité relevées parmi les différents agents AINS.

Les effets des AINS sur le métabolisme des chondrocytes et leur influence potentielle sur la progression de l'OA, a fait l'objet de plusieurs études (Brandt, 1987; Vignon, 1994). Lors d'études *in vitro*, on a attribué à plusieurs AINS (l'aspirine, l'indométhacine, la phénylbutazone) une influence néfaste sur la synthèse des polyglycosaminoglycans (Brandt, 1987; Burhardt, 1987; Palmosky, 1983). Les chondrocytes provenant d'articulations ostéo-arthritiques semblent être plus sensibles aux effets chondrotoxiques que les chondrocytes normaux (Fox, 1997). L'influence négative sur le métabolisme des protéoglycans est cependant, pour certains, largement contrebalancée par les effets bénéfiques associés à la diminution de la composante inflammatoire et douloureuse observée *in vivo* au sein de

Principe actif	Posologie	Remarques
Ac. acétylsalicylique	15-25 mg/kg 2 à 3 fois par jour	• Fréquence élevée d'effets 2° GI si administration prolongée
Ac. Tolfénamique	4 mg/kg 1 fois par jour	• Fréquence élevée d'effets 2° GI • Ne pas dépasser 3 jours d'administration
Carprofen	2 mg/kg 2 fois par jour	• Très bonne tolérance GI même si administration prolongée • Bonnes propriétés anti-inflammatoires
Ibuprofen	10 mg/kg 1 fois par jour	• Très populaire chez l'homme • Déconseillé chez le chien (très ulcérogène)
Indométacine		• Ne pas utiliser chez le chien
Ketoprofen	1 mg/kg 1 fois par jour	• Ne pas dépasser 5 jours d'administration
Meloxicam	0.1 mg/kg 1 fois par jour	• COX-2 sélectif • Faible incidence des effets 2° • Excellentes propriétés analgésiques
Naproxen	1 mg/kg 1 fois par jour	• Posologie très différente de chez l'homme • Utilisation déconseillée chez le chien
Nimésulide	5 mg/kg 1 fois par jour	• COX-2 sélectif • Bonne tolérance GI
Paracetamol	10 mg/kg 2 fois par jour	• Absence de toxicité GI • Hépatotoxique • Extrêmement toxique chez le chat.
Piroxicam	0.3 mg/kg 1 fois tous les 2 jours	• Très populaire chez l'homme • 1/2 vie sérique prolongée • Pas le 1° choix chez le chien

l'articulation. On ignore si l'administration concomitante d'un chondro-protecteur (glycosaminoglycans polysulfatés par exemple) et d'un AINS chondro-toxique pourrait préserver l'intégrité du cartilage articulaire. D'autres AINS semblent ne pas exercer d'influence négative sur la synthèse des protéoglycans; certains pourraient même inhiber leur dégradation par les métalloprotéases. On attribue ainsi des propriétés chondroprotectrices au piroxicam, au tenidap, au naproxène et au nimesulide (Ratcliffe, 1993; Smith, 1995; May, 1996; Papich, 1997). Les effets du carprofen dépendent de sa concentration dans le liquide synovial: il semble être chondro-protecteur à la concentration de 1 à 10 µg/ml et chondro-toxique quand la concentration atteint 20 µg/ml (Benton, 1997). On ignore encore la concentration en carprofen atteinte dans le liquide synovial après administration orale à la posologie préconisée (2mg/kg 2 fois par jour). Le

meloxicam est considéré comme chondroneutre car il n'entrave pas les processus de réparation au sein de la matrice cartilagineuse endomagée (Bassleer, 1997; Coughlan, 1998). Des données contradictoires sont rapportées pour l'ibuprofène, le diclofenac et l'acide tiaprofénique (Srinivas, 1994; May, 1996; Papich, 1997).

Les implications cliniques réelles de ces effets potentiels sur le métabolisme des chondrocytes restent spéculatives.

Les effets 2° majeurs liés à l'administration d'AINS sont les érosions gastro-intestinales et la néphrotoxicité aiguë (MacPhail, 1998); les lésions gastro-intestinales étant les plus communément rapportées et les plus sévères (Johnston, 1997; MacNamara, 1997). Les symptômes sont variables et incluent vomissements, diarrhée, hématurie, méléna, ulcération et éventuellement perforation gastrique (Johnston,

niques associés à l'OA (Felson 1995, Schrage 1995, Kealy 1997).

1.2. Contrôle du niveau d'exercice

En dehors des épisodes douloureux aigus, où le repos strict est la règle, l'inactivité est déconseillée en cas d'OA (Millis 1997). Une activité régulière mais contrôlée est essentielle pour maintenir ou restaurer le tonus et le volume musculaires, limiter la raideur articulaire, stimuler le métabolisme du cartilage et favoriser la diffusion des nutriments du liquide synovial vers le cartilage (Perrot, 1996; Millis 1997). Renforcer la musculature péri-articulaire stabilise l'articulation et réduit les contraintes anormales imposées au cartilage endommagé. L'exercice favorise également la production d'opiacés endogènes et diminue la douleur articulaire associée à l'OA (Millis 1997).

La prudence est cependant de rigueur car un excès de contraintes entraîne une exacerbation aiguë et souvent sévère de la douleur articulaire (Hulse, 1998). Le niveau d'exercice approprié est celui qui fournit suffisamment de bénéfices sans induire de douleur, de boiterie ou de raideur excessives pendant ou après la période d'exercice (Bennett et May 1995). Des variations importantes peuvent être observées d'un chien à l'autre et des ajustements périodiques sont parfois nécessaires chez un même patient.

Initialement, on préfère éviter l'administration d'anti-inflammatoires avant l'exercice afin de déterminer le niveau d'exercice réellement adapté au chien. Une fois ce niveau déterminé, des anti-inflammatoires peuvent, au besoin, être administrés une heure avant l'exercice (Millis 1997). Il est important de distinguer la douleur articulaire (= douleur lors de la flexion/extension de l'articulation), qui doit être évitée, de l'inconfort musculaire (= inconfort lors de la palpation des groupes musculaires) prévisible chez les patients sédentaires au début du programme d'exercice. Le type d'exercice est aussi important que sa durée. Les exercices conseillés chez le chien sont assez limités : marche en laisse, montée et descente des escaliers,

marche sur les membres antérieurs («brouette») ou sur les membres postérieurs («danse»), passage répété de la position assise à la position debout (renforcement des muscles des hanches chez les chiens atteints de dysplasie de hanche). La natation constitue l'un des meilleurs exercices : l'eau limite la mise en charge des surfaces articulaires tout en permettant le travail musculaire et en limitant les adhérences capsulaires (Piermattei, 1997; Millis, 1997). Les exercices qui entraînent une mise en charge importante et brutale des surfaces articulaires sont à éviter : course, démarrages brutaux, sauts... Plusieurs courtes périodes d'exercice réparties dans la journée sont préférables à une longue période d'activité. L'augmentation du niveau d'activité chez le chien sédentaire doit se faire de manière graduelle et progressive sans quoi des lésions cartilagineuses peuvent survenir (Palmoski, 1984).

L'instabilité articulaire et l'inflammation aiguë sont des contre-indications majeures à la mise en œuvre d'un programme d'exercice.

1.3. Adaptation de l'environnement et du style de vie

Il peut être nécessaire d'adapter l'habitat et le mode de vie des animaux souffrant d'OA sévère : les environnements froids et humides seront évités, les activités ou jeux avec d'autres chiens seront limités s'ils entraînent une aggravation de la douleur ou de la boiterie après le jeu.

Une diminution permanente du niveau d'activité est souvent nécessaire chez les chiens particulièrement actifs (chasse, dressage...) atteints d'OA afin de fournir au patient une qualité de vie satisfaisante.

2. TRAITEMENT MEDICAL

Le traitement médical de l'OA chez le chien fait appel à une grande variété d'agents pharmacologiques, dont la plupart doivent leur popularité à leur utilisation chez l'homme.

Les objectifs du traitement médical sont de réduire l'inflammation

quand elle est présente, de soulager la douleur, d'améliorer la fonction, de limiter la progression des phénomènes dégénératifs et de fournir le support aux processus de réparation (Hoskins, 1997).

En raison de leur implication dans la pathogenèse de l'OA, l'intérêt est essentiellement tourné vers les médicaments inhibant la libération ou l'action des prostaglandines, des leucotriènes, des métalloprotéases (stromelysine, collagénase), de certaines cytokines (IL-1 et TNF α). Pendant des années, le «traitement standard» de l'OA chez le chien a consisté en l'administration d'AINS ou de corticostéroïdes. Malgré leur efficacité, leurs effets secondaires bien connus rendent régulièrement problématiques des traitements à long terme. Le débat est également ouvert en médecine humaine où les AINS sont régulièrement remplacés par des analgésiques morphiniques. Des études tendent en effet à montrer que les AINS ne sont pas supérieurs aux analgésiques morphiniques dans le traitement symptomatique de l'OA (Oddis, 1996). L'apparition sur le marché des agents chondro-protecteurs, alliant propriétés anti-inflammatoires et anaboliques au niveau de l'articulation, permet d'envisager une nouvelle stratégie dans le traitement de l'OA chez le chien : l'association d'analgésiques morphiniques et de chondro-protecteurs. Cette association devrait fournir des effets intéressants tout en limitant les effets secondaires. Les études cliniques font, malheureusement, encore défaut.

2.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont les agents pharmacologiques les plus fréquemment utilisés dans le traitement médical de l'ostéarthrose chez le chien (Fox, 1997; Hulse, 1998; Coughlan, 1998). Bien qu'ils n'arrêtent pas la progression des changements dégénératifs et qu'ils soient parfois associés à des effets indésirables sévères, l'efficacité des AINS à atténuer les symptômes douloureux associés à l'OA est probablement à l'origine de leur popularité. Malgré des structures chimiques différentes, tous les

1997 ; Papich, 1997). La fréquence et la sévérité de ces effets 2° varient fortement selon les agents concernés, mais également selon les patients traités (MacPhail, 1998). Le chien présente une sensibilité gastro-intestinale toute particulière aux AINS. En effet, le chien semble prédisposé à une recirculation entéro-hépatique des AINS, entraînant une augmentation de leur 1/2 vie sérique. Une étude récente a suggéré une sensibilité accrue des animaux ostéo-arthritiques aux lésions GI induites par les AINS par rapport à des animaux normaux (McCafferty, 1995). On sait depuis longtemps que certains AINS, plus que d'autres, sont associés à un risque accru de toxicité GI (Wallace, 1994). L'identification des deux isoformes de COX au début des années 1990 pourrait en partie expliquer les différences d'efficacité et de toxicité observées parmi les AINS (MacPhail, 1998).

Les 2 isoformes sont désignées par les termes cyclooxygénase 1 (COX-1) et cyclooxygénase 2 (COX-2). La COX-1 est la forme constitutive de l'enzyme. On la trouve à l'état normal dans les tissus tels que l'estomac, les reins, l'endothélium et les plaquettes où elle synthétise des PG «physiologiques» jouant un rôle important dans des processus physiologiques normaux tels que la cytoprotection de la muqueuse GI et la régulation du flux sanguin rénal (Hardie, 1997). L'inhibition de leur synthèse pourrait compromettre non seulement l'intégrité de la muqueuse GI, mais également la perfusion rénale en cas d'hypovolémie (Bennett, 1996). La COX-2 est la forme induite de l'enzyme, produite par des cellules telles que les monocytes, les fibroblastes, les synoviocytes et les chondrocytes en cas d'inflammation (Frolich, 1995). La plupart des AINS actuellement sur le marché bloquent l'activité des deux iso-enzymes, ce qui explique en grande partie leur toxicité (Hardie, 1997).

Une spécificité accrue pour l'inhibition de la COX-2 semble être préférable afin d'améliorer l'efficacité et de diminuer la fréquence et la sévérité des effets 2° (Hardie, 1997, MacPhail, 1998). C'est pourquoi on

a déterminé l'activité relative de nombreux AINS vis-à-vis de la COX-1 et de la COX-2 (Vane, 1995 ; Laneville, 1994). On a établi, pour de nombreux AINS, la concentration de principe actif entraînant une inhibition de 50% de l'activité (IC₅₀) de l'une et l'autre forme de l'iso-enzyme COX et déterminé de la sorte un rapport de l'activité COX-2 (IC₅₀) : COX-1 (IC₅₀) dénommé plus communément rapport COX-2 : COX-1. Les agents possédant un rapport élevé bloquent préférentiellement la COX-1 et sont théoriquement associés à un risque accru d'effets 2° (Fox, 1997 ; Hulse, 1998). La tendance actuelle est dès lors de mettre au point des AINS COX-2 sélectifs (rapport COX-2 : COX-1 <1). Les agents possédant un rapport COX-2 : COX-1 élevé sont l'aspirine, l'indométhacine, le piroxicam. Ils sont associés à une incidence relativement élevée de toxicité GI (Gabriel 1991, Vane 1995). Parmi les AINS COX-2 sélectifs, on peut citer le meloxicam, l'ibuprofène, le naproxène, l'etodolac et le nimésulide. Ces agents sont connus pour la faible incidence des complications GI liés à leur administration. Bien qu'il semble donc exister une certaine corrélation entre le rapport COX-1 : COX-2 et l'incidence des effets 2° et plus particulièrement de la toxicité GI, elle n'est pas établie définitivement et des études complémentaires devront être menées dans ce domaine (Munroe, 1995). Dans le développement d'agents COX-2 sélectifs, on n'a pas encore quantifié l'inhibition COX-2 nécessaire à une efficacité thérapeutique. On ignore de même si une certaine inhibition de l'activité COX-1 est nécessaire ou pas afin de fournir des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires (Johnston, 1997).

Les AINS devraient toujours être administrés avec un peu de nourriture afin de diminuer le risque d'ulcération GI (Hulse, 1998).

Le médicament qui s'est montré le plus efficace dans la prévention des lésions GI induites par les AINS est le misoprostol, un analogue synthétique de PGE₁ (2-3 µg/kg per os, 2 à 3 fois par jour) (Schradler, 1995 ; Papich, 1997). Les anti-acides sem-

blent ne pas offrir de protection significative contre les ulcérations associées à la prise d'AINS, peuvent masquer les symptômes d'irritation GI et sont coûteux. Leur utilisation préventive ou systématique n'est pas indiquée (See, 1998). Le recours systématique au misoprostol chez tous les patients recevant des AINS n'est pas conseillé en raison du coût important et des effets 2° potentiels. Il est par contre justifié chez les patients à haut risque (Johnston, 1997). Le misoprostol ne constitue plus un traitement efficace, une fois les lésions établies. On conseille alors l'administration de cimétidine, de ranitidine, d'oméprazole et/ou de sucralfate (Papich, 1997).

Administrer des AINS à un chien âgé souffrant d'OA peut présenter quelques difficultés, en raison du risque accru de complications. En effet, la diminution du taux d'albumine, la diminution des fonctions hépatiques et rénales et les modifications dans le volume de distribution des médicaments fréquemment rencontrés chez les chiens âgés, peuvent contribuer à diminuer la clairance du médicament et à augmenter la sensibilité du patient (Aucoin, 1989). C'est pourquoi, on conseille parfois de réduire la posologie des AINS chez les chiens âgés (Johnston, 1997). Le cas échéant, une surveillance accrue s'impose. L'administration concomitante de misoprostol est justifiée chez le chien âgé (Johnston, 1997).

Les AINS les plus populaires chez l'homme ou ceux délivrés en vente libre sont souvent considérés, à tort, comme efficaces et inoffensifs chez le chien. En fait, il est important de se souvenir que la plupart des AINS utilisés chez l'homme ne sont pas enregistrés pour une utilisation chez le chien. Plus important encore, la posologie recommandée chez l'homme est généralement bien supérieure à celle recommandée chez le chien, rendant certains AINS potentiellement toxiques chez ce dernier. Des différences de volume de distribution, de concentrations thérapeutiques ou d'index thérapeutique sont régulièrement observées (Fox 1997). La méconnaissance de ces principes est responsable de

nombreux accidents thérapeutiques liés à la prise d'AINS chez le chien. Lors du choix d'un AINS chez le chien, l'efficacité et surtout l'innocuité doivent être pris en considération.

Les AINS que nous utilisons le plus fréquemment au sein de notre Service sont l'acide acétylsalicylique (Aspirine®, Dispril®, etc.) ou l'acétylsalicylate de lysine (Aspegic®), en raison de leur grande disponibilité ; et le meloxicam (Metacam®) et le carprofen (Rimadyl®), probablement mieux adaptés. Ces deux AINS sont, à l'heure actuelle, parmi les plus sûrs et les plus efficaces chez le chien (MacPhail, 1998). Bien que nous n'ayons pas mené d'étude clinique objective, nous avons utilisé le meloxicam chez plusieurs centaines de patients, et notre opinion est qu'il allie une bonne efficacité et une excellente tolérance chez le chien. Nous conseillons néanmoins de toujours l'administrer avec le repas ou juste après celui-ci. Bien que notre expérience soit plus limitée avec le carprofen, d'apparition plus récente, celui-ci semble offrir la même efficacité et la même sécurité d'emploi. La table 1 reprend les principaux AINS utilisés dans le traitement de l'OA chez le chien.

2.2. Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des anti-inflammatoires puissants utilisés fréquemment dans le traitement de l'OA chez le chien ; leur utilisation est cependant controversée (MacPhail, 1998).

Les corticostéroïdes inhibent la phospholipase A2 activée en cas d'inflammation et bloquent de la sorte la libération d'acide arachidonique, le précurseur des eicosanoïdes (prostaglandines et leukotriènes) (Johnston, 1997). Ils réduisent également la libération ou la synthèse de plusieurs autres médiateurs de l'inflammation : cytokines (IL-1 et TNF α), complément, substances radicalaires oxygénées et enzymes lysosomiales (Lees, 1997).

Leur utilisation à forte dose ou de manière chronique peut entraîner une diminution de la synthèse de collagène et de protéoglycans au sein

de la matrice cartilagineuse (Todhunter, 1996). Par contre, les stéroïdes suppriment la synthèse et la libération des enzymes dégradant la matrice cartilagineuse (collagénase, stromelysine) et augmentent la production de TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) (Pelletier, 1995 ; Lees, 1997). Le résultat net de leur utilisation à long terme sur l'intégrité de la matrice cartilagineuse est largement indéterminé. Les effets 2° systémiques sont par contre bien connus : augmentation de la gluconéogenèse entraînant une augmentation du catabolisme protéique, fonte musculaire, retard de cicatrisation, redistribution de la graisse corporelle, altération du métabolisme calcique et risque d'ostéoporose, etc. (Lees, 1997).

L'administration intra-articulaire (IA) de corticostéroïdes est également utilisée dans le traitement de l'OA. Les esters de méthylprednisolone et la triamcinolone sont les agents les plus souvent utilisés (Caldwell, 1996). On dispose cependant de relativement peu d'information sur leur utilisation chez le chien. Une étude *in vivo* récente menée chez le chien a mis en évidence une diminution significative des lésions cartilagineuses associées à l'OA après injections IA de corticostéroïdes (hexacétonide de triamcinolone). Ces effets chondroprotecteurs ont été observés non seulement après administration prophylactique, mais également après administration thérapeutique. Ils seraient dus à une réduction directe de l'expression et de la synthèse des enzymes protéolytiques comme la stromelysine ou à une inhibition des cytokines ou oncogènes stimulant leur synthèse (Pelletier, 1995). Par contre, d'autres études ont mis en évidence des signes histologiques de lésions du cartilage chez le lapin et chez le cheval après administration IA de divers corticostéroïdes (Behrens 1975, Shoemaker 1992). Les résultats d'une étude récente menée chez le cheval suggèrent que les effets des corticoïdes sur le métabolisme articulaire sont différents dans des articulations normales et dans des articulations enflammées (Todhunter, 1998). Les études expérimentales investiguant les effets de

l'administration IA de corticostéroïdes sur la fonction des chondrocytes doivent donc considérer les effets de l'inflammation ainsi que la possibilité d'introduire des artéfacts lors d'études *in vitro*. Ceci pourrait en partie expliquer les résultats contradictoires rapportés dans certaines expérimentations.

Les effets à long terme de l'administration de corticostéroïdes IA sont encore en grande partie méconnus. Si l'on administre des corticostéroïdes IA, il semble toutefois important de maintenir l'animal au repos pendant la durée d'action du produit. Des études menées chez le chien (Farquar, 1996) ont en effet suggéré qu'une mise en charge importante de l'articulation après administration IA de méthylprednisolone pouvait entraîner des lésions de la matrice cartilagineuse et devait donc être évitée. Des résultats similaires sont rapportés chez le cheval (Murray, 1998).

Comme on peut le constater, des données conflictuelles existent, justifiant les réserves émises par certains concernant l'utilisation des corticostéroïdes dans le traitement de l'OA. A l'état actuel de nos connaissances, il semble toutefois acceptable d'y avoir recours pour des administrations de quelques jours à faible dose (0.25 à 0.5 mg/kg/jour de prednisolone) lors d'épisodes aigus d'OA (Wilder, 1997). On préconise également leur utilisation, systémique ou IA, dans les cas avancés d'OA, devenant réfractaires aux autres médicaments (Bennett, 1990 ; Lees, 1997).

2.3. Les agents «chondroprotecteurs»

On assiste depuis quelques années à l'émergence d'une nouvelle classe de composés utilisés pour ralentir la progression de l'OA et en traiter les formes chroniques : les agents chondroprotecteurs, appelés également «Disease-Modifying Osteoarthritis Agents» (DMOAs). Ils ne se contentent pas de propriétés anti-inflammatoires ; ils limitent la dégradation de la matrice cartilagineuse et stimulent également les processus anaboliques (réparation) au niveau du cartilage, de l'os et de la membrane

synoviale favorisant ainsi la normalisation de la fonction articulaire (Ghosh, 1993 ; Beale, 1998).

Les effets bénéfiques de ces composés sont relativement lents à apparaître et peuvent nécessiter une administration de plusieurs semaines avant d'être appréciés (Hardie, 1997).

Les chondro-protecteurs les plus utilisés sont les glycosaminoglycans polysulfatés, le pentosan polysulfaté, et l'acide hyaluronique (MacPhail, 1998).

2.3.1. Glycosaminoglycans polysulfatés (Adequan®)

Les glycosaminoglycans polysulfatés (GAGPS) connaissent actuellement un gain croissant de popularité. On leur attribue des propriétés chondro-protectrices et chondro-stimulatrices *in vitro* et *in vivo* (Beale, 1998 ; Boothe, 1998). Les glycosaminoglycans sont extraits de cartilage trachéal bovin, purifiés et polysulfatés synthétiquement (Collier, 1998). La chondro-protection est due à l'inhibition de diverses enzymes et prostaglandines intervenant dans le catabolisme articulaire lors de synovite et d'OA. Les GAGPS inhibent certaines métalloprotéases (stromelysine, collagénase, élastase), les sérine protéases, la hyaluronidase et diverses enzymes lysosomiales (Ghosh, 1993 ; Stauffer, 1998). Ils inhibent également la synthèse de PGE₂, la production de substances oxygénées radicalaires et l'activation de la cascade du complément (Stauffer, 1998). Les GAGPS stimulent l'activité anabolique au niveau des chondrocytes et des synoviocytes : augmentation de la sécrétion d'acide hyaluronique par les synoviocytes et augmentation de la production de protéoglycans et de collagène par les chondrocytes (Boothe, 1998). Les GAGPS possèdent également des propriétés anticoagulantes et fibrinolytiques facilitant l'élimination des embolus thrombosant les petits vaisseaux sanguins synoviaux et sous-chondraux (Ghosh, 1993).

Chez le chien, des études histologiques ont confirmé les propriétés

anti-arthritiques des GAGPS (Stauffer, 1998).

Bien que la plupart des études attribuent des propriétés chondroprotectrices et chondrostimulatrices aux GAGPS, d'autres études n'ont, par contre, pas pu confirmer d'influence sur le métabolisme du cartilage (Todhunter, 1994 ; Millis, 1998). Les effets cliniques bénéfiques enregistrés pourraient être dus aux propriétés anti-inflammatoires des GAGPS (Millis, 1998).

L'administration de GAGPS devrait être considérée dans toutes les situations où une articulation a été, va être, ou risque d'être endommagée : trauma, chirurgie, arthrite septique ou auto-immune, anomalies de conformation (Boothe, 1998).

Un traitement initié avant que l'articulation ne soit fortement endommagée a plus de chances d'être couronné de succès. L'utilisation des GAGPS avant le développement des signes cliniques d'OA permet probablement de retarder le recours aux AINS (Boothe, 1998).

Chez les patients souffrant d'OA, le temps nécessaire à une réponse clinique est probablement directement lié à la sévérité de l'affection (Boothe, 1998), mais est généralement de 10 à 14 jours (Stauffer, 1998). La durée des effets attribués aux GAGPS est inconnue. La plupart des études ont évalué les effets à court terme uniquement. Des rapports anecdotiques font état d'une amélioration des symptômes allant de quelques jours à plusieurs mois. La posologie conseillée est de 4 mg/kg par voie intra-musculaire tous les 3 à 5 jours (8 injections, voire plus) (Lust, 1992 ; de Haan, 1994 ; Stauffer, 1998). Une étude récente (Collier, 1998) a confirmé que cette posologie permettait d'atteindre en 2 heures des concentrations efficaces en GAGPS dans le liquide synovial. Ces concentrations, nécessaires pour inhiber les enzymes cataboliques et stimuler les processus anaboliques au sein de l'articulation, sont maintenues dans le cartilage articulaire des articulations enflammées pendant un minimum de 72 heures.

Les effets 2° liés à l'administration de GAGPS incluent une inhibition à court terme de la voie intrinsèque de la coagulation ainsi qu'une inhibition de l'agrégation plaquettaire (Abatangelo, 1989). Une étude a montré une légère prolongation des temps de saignement pendant une quinzaine d'heures après l'administration. On déconseille dès lors l'administration de GAGPS avant un acte chirurgical (Boothe, 1998). Des réactions allergiques ont été rapportées chez l'homme mais n'ont pas été décrites chez le chien (Beale, 1998).

Une forme orale de GAGPS est également disponible (Cosequin®) ; elle fait partie du groupe des compléments alimentaires.

2.3.2. Pentosan polysulfaté (Cartrophen-Vet®)

Le pentosan polysulfaté (PPS) est un ester sulfaté de polysaccharide préparé semi synthétiquement à partir d'hémicellulose de hêtre (Johnson, 1993). Utilisé au départ pour traiter les thromboses et l'hyperlipidémie, son application dans le traitement de l'OA est récente. Le PPS exerce ses effets au niveau articulaire via plusieurs mécanismes : inhibition de la destruction des protéoglycans grâce à l'inhibition des protéases et de certaines prostaglandines, blocage de la cascade du complément, stimulation de la synthèse d'acide hyaluronique (Boothe, 1998 ; Cheras, 1998). Le PPS agit également comme piègeur de radicaux libres, stimule la fibrinolyse et la lipolyse et améliore le flux sanguin sous-chondral et synovial (Little, 1996 ; MacNamara, 1997 ; MacPhail, 1998). Ces dernières propriétés sont particulièrement intéressantes. En effet, l'occlusion de la microvascularisation synoviale et osseuse par des thrombi de fibrine et des embolus graisseux semblent jouer un rôle majeur dans la pathogénèse de la nécrose ischémique de l'os et de l'ostéo-arthrite (Cheras, 1998). Hypercoagulabilité, hypofibrinolyse et hyperlipidémie relative sont associées à l'OA chez l'homme comme chez le chien (Cheras, 1998). Dès lors, des substances alliant des propriétés anti-inflammatoires, fibrinolytiques et lipolytiques

(le PPS par exemple) devraient agir contre les promoteurs de ces processus pathologiques et exercer une action bénéfique dans le traitement de l'OA. Plusieurs études menées chez le chien confirment ces propriétés ; cela se traduit cliniquement par une augmentation de la mobilité articulaire et de l'activité physique et par un soulagement de la douleur (Bouck, 1995 ; Read, 1996 ; Cheras, 1998).

Le pentosan polysulfaté peut être administré par voie intra-articulaire, intra-musculaire, sous-cutanée ou per os (Beale, 1998). La posologie recommandée pour l'utilisation IA est de 5 à 10 mg par articulation, de manière hebdomadaire, aussi longtemps que nécessaire (Johnson, 1993). La posologie IM ou SC chez le chien est de 3 mg/kg 1 fois par semaine pendant 4 semaines. Ce régime d'administration peut être répété si nécessaire (Johnson, 1993 ; Read 1993). Une préparation orale de pentosan sulfaté est disponible dans certains pays et bien que sa biodisponibilité orale soit moins bonne, elle semble avoir une certaine efficacité (Boothe, 1998).

Peu de complications liées à l'utilisation de PPS ont été rapportées. Le PPS peut cependant prolonger les temps de saignement et entraîner une thrombocytopenie (MacNamara, 1997 ; Boothe, 1998). Quelques cas de vomissements occasionnels ont également été décrits (Cheras, 1998).

2.3.3. Acide hyaluronique

La diminution de la viscoélasticité du liquide synovial observée en cas d'OA pourrait contribuer aux lésions mécaniques du cartilage articulaire (Pelletier, 1993). L'utilisation d'acide hyaluronique (HA) et de ses dérivés afin de rétablir une viscosité normale («supplémentation viscoélastique») connaît un regain d'intérêt (MacNamara, 1997).

On attribue à l'acide hyaluronique de nombreuses propriétés. Il favorise en effet la lubrification articulaire, diminue la production de prostaglandines, agit comme piègeur de radicaux libres, inhibe la migration des cellules inflammatoires, diminue

la perméabilité de la membrane synoviale, protège et favorise la cicatrisation du cartilage articulaire, diminue la raideur articulaire et la formation d'adhérences entre les tendons et les gaines tendineuses (Ghosh, 1993 ; Howard, 1996). L'administration de HA exogène favorise également la production de HA endogène (Boothe, 1998). Les propriétés de l'acide hyaluronique endogène et exogène semblent être similaires (Howard 1993).

Le poids moléculaire de l'acide hyaluronique semble influencer son accès aux synoviocytes et ses effets au niveau de la membrane synoviale. L'acide hyaluronique de faible poids moléculaire semble être plus efficace (Asari, 1998).

L'administration d'acide hyaluronique est généralement recommandée en cas de synovite légère à modérée et de capsulite plutôt qu'en cas d'OA (Beale, 1998).

L'acide hyaluronique semble avoir un effet chondroprotecteur mais il est difficile de déterminer s'il s'agit d'un effet direct ou du résultat de son effet sur les tissus mous articulaires (Schiavinato 1989). Une étude récente a montré un effet chondrostabilisateur de l'acide hyaluronique ; l'hypothèse d'une inhibition du TNF α a été soulevée (Comer, 1996).

Bien qu'il puisse être administré par voie intra-veineuse, l'acide hyaluronique est généralement administré par voie intra-articulaire (MacNamara, 1997).

Il a été utilisé avec succès dans le ralentissement de la progression de l'OA lors d'une étude expérimentale chez le chien, à la dose de 7 mg par articulation 1 fois par semaine (Pedersen, 1976).

L'administration IA d'acide hyaluronique chez l'homme et chez le cheval semble être associée à très peu d'effets 2° . On pense que la situation est comparable chez le chien (MacPhail, 1998).

2.3.4. Doxycycline

En plus d'être un antibiotique bactériostatique à large spectre, la doxycycline a également montré des ef-

fets anti-inflammatoires et chondroprotecteurs attribués à sa capacité à inhiber les métalloprotéases (Ryan, 1996 ; McNamara, 1997). Des effets bénéfiques sur la sévérité des lésions associées à l'OA ont été rapportées chez le chien après administration prophylactique et thérapeutique de doxycycline (Yu, 1992 ; Yu, 1996). Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour évaluer son rôle éventuel dans le traitement de l'OA (MacPhail, 1998).

2.3.5. Compléments alimentaires

Une nouvelle classe de composés oraux envahit le marché vétérinaire (Cosequin[®], Chassoton[®], Caniviton Forte[®], Lyproflex[®], etc.). Ils sont généralement disponibles sous forme de poudre, de comprimés ou de gélules.

La plupart de ces composés contiennent des combinaisons variées de glucosamine, de glycosaminoglycans, de chondroïtine sulfate et d'autres ingrédients (extraits de cartilage, extraits de moules et de mollusques, etc.) supposés fournir des précurseurs et des éléments nécessaires à la réparation du cartilage endommagé (MacPhail, 1998). On pense que certains de ces composés pourraient présenter les mêmes propriétés que les chondroprotecteurs administrés par voie parentérale (McNamara, 1997).

On dispose à l'heure actuelle de très peu de données scientifiques contrôlées attestant d'une quelconque efficacité de ces produits dans le traitement de l'OA. L'efficacité de l'absorption et l'activité de ces produits après administration orale chez le chien a été très peu étudiée (Beale, 1998).

Quoi qu'il en soit, ces composés sont régulièrement utilisés et de nombreux rapports anecdotiques font état d'une amélioration significative de la douleur et de l'inflammation au sein de l'articulation affectée (Boothe, 1996). Plusieurs études et expérimentations scientifiques contrôlées sont en cours et il est possible que certains de ces composés voient leur prétendues propriétés chondroprotectrices confirmées (Beale,

1998). C'est le cas pour le Cosequin dont les effets au sein de l'articulation ont été étudiés chez le chien après section expérimentale du ligament croisé antérieur (modèle de Pond-Nuki). Cette étude récente (Hulse, 1998) a montré une diminution de la sévérité de l'OA après administration de Cosequin. Le retour à un micro-environnement favorable à l'homéostasie articulaire semble être favorisé par le Cosequin® (Hulse, 1998).

On n'a pas rapporté d'effets secondaires significatifs liés à la prise de ces produits (McNamara, 1997).

Les effets bénéfiques rapportés mettent régulièrement 3 à 4 semaines à apparaître. On conseille dès lors de réaliser un essai thérapeutique de 4 à 6 semaines avant de conclure à l'inefficacité du produit (McNamara, 1997).

2.3.6. Acides gras

Certains acides gras exercent une influence directe sur les réactions inflammatoires et les réponses immunitaires (Richardson, 1997). Les plus importants à cet égard sont les acides gras poly-insaturés ω -3, que l'on trouve notamment dans les huiles de poissons et les animaux se nourrissant de plancton (Campbell, 1992).

Les acides gras poly-insaturés ω -3 inhibent de manière compétitive la conversion de l'acide arachidonique en eicosanoïdes pro-inflammatoires (Campbell, 1992; Richardson, 1997). L'addition d'acides gras essentiels ω -3 et ω -6 à la ration alimentaire afin de réduire la production de certains médiateurs de l'inflammation, a été évaluée chez l'homme dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde (Kremer, 1990; Geusens, 1994). Les études les plus encourageantes ont été conduites ces dernières années; ces études menées à long terme et en double-aveugle ont mis en évidence des propriétés anti-inflammatoires significatives: amélioration des scores cliniques (douleur), réduction ou arrêt de la prise d'AINS (Lau, 1993; Geusens, 1994; Kremer, 1995).

Très peu d'études sont disponibles chez le chien. Un copolymère

d'acides gras (Ara 3000 Beta®) a été utilisé avec un certain succès dans le traitement symptomatique de l'ostéoarthrose chez le chien (Balligand, 1987; Grousseau, 1990). Ce composé est présenté sous forme injectable (3 injections en intra-musculaire profonde à une semaine d'intervalle). La consistance visqueuse de l'Ara 3000 Beta rend son injection douloureuse. On conseille l'administration préalable d'un anesthésique local au site d'injection afin d'éliminer cet inconvénient (Balligand, 1987). On a également rapporté une amélioration des symptômes liés à l'OA chez des chiens recevant des acides gras per os pour des problèmes dermatologiques (Miller, 1992). Bien que ces résultats soient encourageants, il faudra d'autres études, mieux contrôlées et plus objectives, afin de valider ces propriétés et de confirmer, chez le chien, les résultats des essais cliniques obtenus chez l'homme. Mis à part l'Ara 3000 Beta®, les acides gras poly-insaturés essentiels sont présentés sous forme orale: capsules ou solutions huileuses (efa-z®, efavet®, viacutan®, ...). Leur notice ne fait actuellement état que de leur utilisation en dermatologie. Récemment, une forme orale (produite à partir d'extraits de moule - *Perna canaliculus*) a été commercialisée et est destinée plus spécifiquement au traitement des affections articulaires chez le chien (lyproflex®c).

Les risques et les effets 2° associés à la prise de quantités importantes d'acides gras sont peu nombreux. On a parfois rapporté l'apparition de selles molles, de flatulence et une mauvaise haleine (haleine de poisson) (Richardson, 1997). Bien que des essais cliniques objectifs fassent encore défaut, les avantages potentiels liés à l'utilisation des acides gras dans le traitement de l'OA chez le chien semblent être plus importants que les très rares inconvénients rapportés.

3. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical de l'OA doit être considéré quand le traitement conservatif échoue ou est inadéquat. Le but de la chirurgie est

dans ce cas de soulager la douleur et de maintenir ou de restaurer une fonction satisfaisante du membre affecté.

A l'heure actuelle, en chirurgie vétérinaire, la prothèse totale de hanche et l'excision de la tête et du col du fémur sont les principaux traitements chirurgicaux en cas d'OA de l'articulation coxo-fémorale (Cook, 1997). Les autres articulations sont traitées essentiellement par arthroscopie (virtuellement toutes les articulations, excepté la hanche) ou excision arthroplastie (épaule) (Piermattei, 1997).

L'arthroscopie est amenée à jouer un rôle significatif dans le traitement chirurgical de l'OA: elle permet le lavage articulaire, le débridement des tissus endommagés, la synovectomie, la libération d'adhérences, etc. (Cook, 1997)

Les prothèses de genou et de coude ainsi que le resurfaçage du cartilage articulaire par des greffes de chondrocytes sont actuellement à l'étude (Turner, 1995; Lewis, 1996) et constitueront probablement des options thérapeutiques dans un futur proche (Cook, 1997).

4. TRAITEMENTS NON CONVENTIONNELS

Des traitements non conventionnels comme l'homéopathie, l'acupuncture, les stimulations électriques transcutanées peuvent être essayées à tous les stades de l'affection. Même si leur efficacité est régulièrement mise en doute, ces techniques sont généralement inoffensives (Perrot, 1996).

L'acupuncture est régulièrement utilisée chez l'homme dans le traitement de la douleur associée à l'OA (Eriksson, 1991). Le recours à l'acupuncture dans le traitement de l'OA chez le chien est rapportée par quelques auteurs (Janssens, 1986; Schoen, 1992), mais très peu d'études fiables attestent de sa réelle efficacité et de son rôle dans le traitement de l'OA. L'implantation de particules d'or aux points d'acupuncture («gold bead acupuncture») a également été décrite dans le traitement de l'OA chez le chien

(Kothbauer, 1997; DeCamp, 1998). Les résultats se sont montrés décevants; certains chiens présentant même une aggravation de la boiterie (DeCamp, 1998).

Diverses techniques de physiothérapie suscitent un intérêt croissant en médecine vétérinaire: étirements, massages, cryothérapie, stimulation à l'aide de lasers, de champs magnétiques, d'ultrasons, etc. (Taylor, 1992; Millis, 1997). Les effets favorables rapportés sont l'augmentation de la force musculaire et de l'endurance, la diminution de l'œdème, l'accélération de la cicatrisation tissulaire, la diminution des spasmes musculaires, un retour plus rapide de l'homéostasie articulaire, l'amélioration de la vitesse et de l'amplitude des mouvements (Downer, 1978; Bromiley, 1991; Taylor, 1992; Hodges, 1993; Levine, 1996).

5. NOUVELLES PERSPECTIVES

La régulation de la prolifération et des fonctions sécrétrices des chondrocytes par les cytokines et les facteurs de croissance est l'élément central du développement et du maintien de l'homéostasie du cartilage articulaire (Lotz, 1995). Les plus grands espoirs résident dans les inhibiteurs des métalloprotéases (mécanisme protéase/anti-protéase) et dans la modulation de l'action des cytokines et des facteurs de croissance par de nouveaux agents pharmacologiques (Testa, 1994; Blackburn 1996; Coughlan, 1998).

Un diagnostic plus précoce de l'OA offrira aux traitements chondro-protecteurs un maximum de chances de modifier l'évolution de l'affection (Kraus, 1997). La recherche dans le liquide synovial de marqueurs spécifiques traduisant des signes précoces de synovite et de dégradation du car-

tilage non détectables en imagerie semble prometteuse: mesure des taux d'IL-1 par méthode ELISA et de l'activité de la stromelysine (MMP-3) par enzymographie (Kubota, 1997; Petersson, 1997). On évalue actuellement chez l'homme, dans l'étude de certaines affections chroniques comme l'OA, l'intérêt de la mesure de certains neuropeptides dans la salive (Fischer, 1998).

Le resurfaçage biologique des articulations endommagées par l'OA est également l'objet d'actives recherches: autogreffes ostéocartilagineuses de voisinage, greffes de chondrocytes, (Goldberg, 1994; Fitzpatrick, 1998; Maynou, 1998). On étudie l'implantation, par voie arthroscopique, de caillots de fibrine polymérisée et chargée d'IGF-1 dont les propriétés stimulatrices sur la chondrogénèse sont bien connues (Nixon, 1998). Si l'implantation de ces polymères de fibrine chargés d'IGF-1 ne semble pas suffisante comme seule méthode de resurfaçage biologique, elle semble cependant constituer un complément intéressant afin de faciliter la chondrogénèse lors de greffes de chondrocytes et de cellules souches (Nixon, 1998). Le resurfaçage articulaire par plastie en mosaïque est également à l'essai. Il s'agit d'une technique qui consiste à transférer, par arthroscopie, de petits cylindres d'os et de cartilage prélevés dans des zones articulaires non porteuses vers des déficits cartilagineux situés dans des zones mises en charge (Hurtig, 1998).

La calcitonine semble, elle aussi, offrir des propriétés intéressantes dans le traitement de l'OA (Badurski 1995; Helliö, 1997).

Constamment, la recherche met en lumière de nouveaux médiateurs de l'inflammation et de la douleur, ainsi

que de nouvelles propriétés à des médiateurs connus. La recherche pharmaceutique se concentre actuellement sur la mise au point d'inhibiteurs de l'interleukine 1, d'inhibiteurs du NO, d'antagonistes des récepteurs B2 de la bradykinine, de facteurs de croissance (recombinants de IGF-1), etc. (Salvemini, 1996; Dray, 1996; Tocci, 1996; Frisbie, 1997; Kamerling, 1997). Des stratégies immuno-thérapeutiques sont à l'étude (production d'anticorps anti TNF α) et offrent de nouvelles perspectives de traitement (Blackburn, 1996).

Une étude récente a également montré l'implication de la protéine kinase C (PKC) dans la dégradation du cartilage articulaire (Tanaka, 1998).

La mise en évidence d'un nouveau médiateur de la dégradation du cartilage articulaire offre à chaque fois une cible pharmacologique potentielle et de nouveaux espoirs thérapeutiques.

Une meilleure compréhension de ces mécanismes complexes et une maîtrise accrue de leur régulation permettront sans aucun doute la mise au point de traitements plus efficaces dans la lutte contre les manifestations cliniques associée à l'OA. L'utilisation de plusieurs composés avec des actions sélectives contre des médiateurs spécifiques, plutôt que le recours à un seul agent pharmacologique, est la stratégie qui prédominera certainement dans les prochaines années (Coughlan, 1998).

SUMMARY

This paper reviews the different therapeutic options available and outlines the future of osteoarthritis management in the dog.

REFERENCES

- ABATANGELO G., BOTTI P., DELBUE M.. Intra-articular sodium hyaluronate injections in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. I. Biochemical results. *Clin. Orthop.* 1989, **241** : 278-285.
- ABRAMSON S.B., WEISSMAN G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis. Rheum.* 1989, **32** : 1.
- AEBERHARD E.E., HENDERSON S.A., ARABOLOS N.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit expression of the inducible nitric oxide synthase gene. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 1995, **208** : 1053-1059.
- AMADIO P., CUMMINGS D.M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Postgrad. Med* 1993, **95** : 73-97.
- ASARI A., MIYAUCHI S., MATSUZAKA S. *et al.* Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch. Histol. Cytol.* 1998, **61**(2) : 125-135.
- AUCOIN D.P. Drug therapy in the geriatric animal : the effect of aging on drug disposition. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 1989, **19** : 41.
- BADURSKI J., JEZIERNICKA E., NARUSZEWICZ K. *et al.* Comparative analysis of three treatment regimens for treating gonarthrosis with calcitonin, naproxen and flavonoids based on EULAR criteria and visual analogue scale. *Pol. Tyg. Lek.* 1995, **50**(44-47) : 37-40.
- BALLIGAND M., JAKOVLJEVIC S. Utilisation d'un copolymère d'acides gras (ARA 3000 Beta) dans le traitement de l'arthrose chez le chien. *Ann. Méd. Vét.* 1987, **131** : 89-96.
- BASSLEER C., MAGOTTEAUX J., GEENEN V. *et al.* Effects of meloxicam compared to acetylsalicylic acid in human articular chondrocytes. *Pharmacology.* 1997, **54**(1) : 49-56.
- BATES R.E., GREMILLION H.A., STEWART C.M. Degenerative joint disease. Part I : Diagnosis and management considerations. *Cranio.* 1993, **11**(4) : 284-290.
- BEALE B.S. Arthropathies. In BLOOMBERG M.S., DEE J.F., TAYLOR R.A. (Eds) : *Canine Sports Medicine and Surgery*. W.B. Saunders Company 1998 : 210-222.
- BEHRENS F., SHEPARD N., MITCHELL N. Alterations of rabbit articular cartilage by intra-articular injections of glucocorticoids. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1975, **57** : 70-76.
- BENNETT D. Joints and joint diseases. In WHITTICK W.G. (Ed). *Canine orthopaedics*. 2nd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1990 : 761-857.
- BENNETT D., MAY C.M. Joint diseases of dogs and cats. In ETTINGER S.J., FELDMAN E.C. (Eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia. 1995 : 2032-2077.
- BENNETT W.M., HENRICH W.L., STOFF J.S. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : summary and recommendations. *Am. J. Kidney Dis.* 1996, **28** : 56-62.
- BENTON H.P., VASSEUR P.B., BRODERICK-VILLA G.A. Effect of carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin metabolism by cultured canine osteoarthritic chondrocytes. *Am. J. Vet. Res.* 1997, **58** : 286.
- BIRKDEL-HANSEN H., MOORE W.G., BODDEN M.K. Matrix metalloproteinase : A review. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1993, **4** : 197-250.
- BLACKBURN W.D. Management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis : prospects and possibilities. *Am. J. Med.* 1996, **100**(2A) : 24S-30S.
- BOOTHE D., CAMP R., GELSAND L. Roundtable discussion of degenerative joint disease in dogs. *Canine Pract.* 1996, **21** : 1.
- BOOTHE D.M. Controversy : NSAID vs chondroprotective disease modifying agents for the treatment of osteoarthritis. 65th Annual Meeting American Animal Hospital Association ; Chicago, 1998.
- BOUCK G.R., MILLER C.W., TAVES C.L. A comparison of surgical and medical treatment of fragmented coronoid process and osteochondritis dissecans of the canine elbow. *Vet. Comp. Orthop. Trauma.* 1995, **8** : 177.
- BRANDT K.D. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on chondrocyte metabolism in vivo. *Am. J. Med.* 1987, **83** (Suppl. 5A) : 29-34.
- BROMILEY M.W. Physiotherapy in athletic dogs. In *Physiotherapy in Veterinary Medicine*. Oxford, England, Blackwell Scientific. 1991 : 10-36.
- CALDWELL J.R. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indication for use. *Drugs.* 1996, **52**(4) : 507-514.
- CAMPBELL K.L. Therapeutic indications for dietary lipids. In KIRK R.W., BONAGURA J.D. (Eds). *Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice*. Philadelphia, W.B. Saunders. 1992 : 36-39.
- CHERAS P.A., SMITH K.R. Clinical effects and associated changes in coagulation profile in pentosan polysulfate treated osteoarthritic dogs. *Proceedings 25th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society*. Snowmass, Colorado, February 1998.
- COLLIER M.A., CLARK D., DEBAULT L. *et al.* The distribution of radiolabeled PSGAG in canine synovial fluid and articular cartilage after intramuscular injection of 3HPSGAG. *Canine Practice.* 1998, **25**(5) : 6-9.
- COMER J.S., KINCAID S.A., BAIRD A.N. Immunolocalization of stromelysin tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF receptors in atrophied canine articular cartilage treated with hyaluronic acid and transforming growth factor beta. *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57** : 1488.
- COOK J.L., PAYNE J.T. Surgical treatment of osteoarthritis. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(4) : 931-944.
- COUGHLAN A.R. Osteoarthritis. In GORMAN N.T. (Ed). *Canine Medicine and Therapeutics*. 4th Ed. Blackwell Science Ltd, UK. 1998 : 770-780.
- DEAN D.D., MARTEL-PELLETIER J., PELLETIER J.P. *et al.* Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J. Clin. Invest.* 1989, **84** : 678-685.
- DECAMP C.E., FLO G.L., MARTINEZ S.A. *et al.* Double blind study to evaluate the clinical response to gold bead acupuncture as a treatment in dogs with naturally occurring hip dysplasia. *Proceedings 25th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society*. Snowmass, Colorado. February 1998.
- DEHAAN J.J., GORING R., BEALE B.S. Evaluation of polysulfated polyglycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Vet. Surg.* 1994, **23** : 177-181.
- DINGLE J.T. Cartilage maintenance in osteoarthritis : interaction of cytokines, NSAID and prostaglandins in articular cartilage damage and repair. *J. Rheumatol. Suppl.* 1991, **28** : 30-37.
- DOWNER A.H. Therapeutic exercise. In *Physical Therapy for Animals : Selected Techniques*. Springfield, IL, Charles C. Thomas. 1978 : 153-158.
- DRAY A., URBAN L. New pharmacological strategies for pain relief. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1996, **36** : 253-280.
- ERIKSSON S.V., LUNDEBERG T., LUNDEBERG S. Interaction of diazepam and naloxone on acupuncture induced pain relief. *Am. J. Chin. Med.* 1991, **19**(1) : 1-7.

- FARQUHAR T., TODHUNTER R.J., FUBINI S.L. Effect of methylprednisolone and mechanical loading on canine articular cartilage in explant culture. *Osteoarthr. Cartil.* 1996, **4** : 55.
- FELSON D.T. Weight and osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 1995 Suppl. **43**, 7-9.
- FISCHER H.P., EICH W., RUSSEL I.J. A possible role for saliva as a diagnostic fluid in patients with chronic pain. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1998, **27**(6) : 348-359.
- FITZPATRICK P.L., MORGAN D.A. Fresh osteochondral allografts : a 6-10 year review. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1998, **68**(8) : 573-579.
- FOX S.M., GORMAN M.P. Introducing Rimadyl® : a safe nonsteroidal anti-inflammatory drug for the relief of pain and inflammation in dogs. Pfizer Animal Health Technical Bulletin. January 1997.
- FOX S.M., JOHNSTON S.A. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, **210**(10) : 1493-1498.
- FRISBIES D.D., NIXON A.J. Insulin-like growth factor 1 and corticosteroid modulation of chondrocyte metabolic and mitogenic activities in interleukin 1-conditioned equine cartilage. *Am. J. Vet. Res.* 1997, **58**(5) : 524-530.
- FROLICH J.C. Prostaglandin endoperoxide synthetase iso enzymes : the clinical relevance of selective inhibition. *Ann. Rheum. Dis.* 1995, **54** : 942-943.
- FURST D.E., PAULUS H.E. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In McCARTY D.J., KOOPMAN W.J. (Eds). *Arthritis and allied conditions*. 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger. 1993 : 567-602.
- GABRIEL S.E., JAAKKIMAINEN L., BOMBARDIER C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1991, **115** : 787-796.
- GEUSENS P., WOUTERS C., NIJS J. Long-term effects of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis : A 12-month double blind, controlled study. *Arthritis Rheum.* 1994, **37** : 824-829.
- GHOSH P., SMITH M., WELLS C. Second-line agents in osteoarthritis. In DIXON J.S., FURST D.E. (Eds). *Second-Line Agents in the Treatment of Rheumatic Diseases*. New York, Marcel Dekker, Inc. 1993 : 1105-1110.
- GOLDBERG V.M., CAPLAN A.L. Biological resurfacing : an alternative to total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 1994, **17**(9) : 819-821.
- GROUSSON D., MOISSONNIER P., TUSSEAU C. Utilisation d'un polymère d'acides gras saturés et insaturés sodés (ARA 3000 Beta) dans le traitement de la dysplasie de la hanche chez le chien. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.* 1990, **25**(2) : 159-167.
- HARDIE E.M. Management of acute pain. Proceedings 15th ACVIM Forum. Lake Buena Vista, FL. 1997 : 77-79.
- HELLIO M.P., PESCHARD M.J., COHEN C. *et al.* Calcitonin inhibits phospholipase A2 and collagenase activity of human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis. Cartilage* 1997, **5**(2) : 121-128.
- HODGES C.C., PALMER R.H. Post operative physical therapy. In HARARI J (Ed). *Surgical Complications and Wound Healing in Small Animal Practice*. Philadelphia, W.B. Saunders. 1993 : 389-405.
- HOSKINS J.D., KERWIN. Musculoskeletal system. *Vet. Clin. North. Am. Sm. Anim. Pract.* 1997, **27**(6) : 1433-1449.
- HOWARD R.D., McILWRAITH C.W. Hyaluronan and its use in the treatment of equine joint disease. In McILWRAITH C.W., TROTTER G.W. (Eds). *Joint Disease in the Horse*. Philadelphia, WB Saunders. 1996, 257.
- HULSE D. Treatment methods for pain in the osteoarthritic patient. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1998, **28**(2) : 361-375.
- HULSE D.S., HART D., SLATTER M. *et al.* The effect of Cosequin in cranial cruciate deficient and reconstructed stifle joints in dogs. Proceedings 25th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society. Snowmass, Colorado, February 1998.
- HURTIG M., EVANS P., CLARNETTE R. *et al.* Mosaicplasty for resurfacing the equine third carpal bone. Proceedings 25th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society. Snowmass, Colorado. February 1998.
- JANSENS L.A. Observations on acupuncture therapy of chronic osteoarthritis in dogs : a review of 61 cases. *J. Sm. Anim. Pract.* 1986, **27**(12) : 825-837.
- JOHNSON K.A., DAVIES P.E. Drug therapy in surgical musculoskeletal disease. In BOJRAB M.J. (Ed). *Disease Mechanisms in Small Animal Surgery*. 2nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia. 1993 : 1105-1111.
- JOHNSTON S.A. Osteoarthritis : joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(4) : 699-723.
- JOHNSTON S.A., FOX S.M. Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, **210**(10) : 1486-1492.
- JOHNSTON S.A., BUDSBERG S.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(4) : 841-862.
- KAMERLING S.G. New Targets for Analgesic Drug Development. Proceedings of the 15th ACVIM Forum, Lake Buena Vista, FL, 1997.
- KEALY R.D., LAWLER D.F., BALLAM J.M. Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joints of dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, **210** : 222-225.
- KOPP E., GHOSH S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science.* 1994, **265** : 2017-2019.
- KOTHBAUER O. Implantation of gold particles at acupuncture points for controlling painful disorders of the hip joints in three dogs. *Wiener. Tierärztliche. Monatsschrift.* 1997, **84**(2) : 47-52.
- KRAUS V.B. Pathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Med. Clin. North. Am.* 1997, **81**(1) : 85-112.
- KREMER J.M., LAWRENCE D.A., JUBISZ W. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunological effects. *Arthritis Rheum.* 1990, **33** : 810-820.
- KREMER J.M., LAWRENCE D.A., PETRILLO G.F. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical and immune correlates. *Arthritis Rheum.* 1995, **38** : 1107-1114.
- KUBOTA E., IMAMURA H., KUBOTA T. *et al.* Interleukin 1 beta and stromelysin (MMP3) activity of synovial fluid as possible markers of osteoarthritis in the temporomandibular joint. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1997, **55**(1) : 20-28.
- LANEUVILLE O., BREUER D.K., DEWITT D.L. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, **271** : 927-934.
- LAU C.S., MORLEY K.D., BELCH J.J.F. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis. A double blind placebo controlled study. *Br. J. Rheumatol.* 1993, **32** : 982-989.
- LEES P. Inflammation and the pharmacology of anti-inflammatory drugs. Proceedings 15th ACVIM Forum. Lake Buena Vista, FL. 1997 : 60-64.
- LEVINE D., MILLIS D.L. Veterinary medicine and the PT : Not just pet therapy. *PT Mag. Phys. Therapy.* 1996, **4** : 38.
- LEWIS R.H. Development of elbow arthroplasty (canine) clinical trials. In Proceedings 6th Annual ACVS Veterinary Symposium, San Francisco. 1996 : 110.
- LITTLE C., GHOSH P. Potential use of pentosan polysulfate for the treatment of equine joint disease. In McILWRAITH C.W., TROTTER G.W. (Eds). *Joint Disease in the Horse*. Philadelphia, WB Saunders, 1996 : 281.
- LOTZ M., BLANCO F.J., VON KEMPIS J. *et al.* Cytokine regulation of chondrocyte functions. *J. Rheumatol. Suppl.* 1995, **43** : 104-108.
- LUST G., WILLIAMS A.J., BURTON-WURSTER N. Effects of intramuscular injections of glycosaminoglycan polysulfates on signs of incipient hip dysplasia in growing dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **53** : 1836-1843.

- McNAMARA P.S., JOHNSTON S.A., TODHUNTER R.J. Slow-acting, disease-modifying osteoarthritis agents. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(4) : 863-881.
- MACPHAIL C.M. Medical management for canine osteoarthritis. Proceedings 16th ACVIM Forum. San Diego, CA. 1998 : 463-465.
- MAY S.A., LEES P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In McILWRAITH C.W., TROTTER G.W. (Eds). *Joint Disease in the Horse*. Philadelphia, W.B. Saunders. 1996 : 223-237.
- MAYNOU C., MESTDAGH H., BELTRAND E. *et al.* Résultats à long terme de l'autogreffe ostéo-cartilagineuse de voisinage dans les destructions cartilagineuses étendues du genou. A propos de 5 cas. *Acta. Orthop. Belg.* 1998, **64**(2) : 193-200.
- McCAFFERTY D.M., GRANGER D.N., WALLACE J.L. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenter.* 1995, **109** : 1173.
- McNAMARA P.S., BARR S., ERB H. Hematologic, hemostatic and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57** : 1390.
- McNAMARA P.S., BARR S.C., LIPPIELLO L. Effects of an oral chondroprotective agent (Cosequin) on cartilage metabolism and canine serum. In Proceedings of the 24th Vet. Orthop. Society Meeting. Big Sky, M.T., 1997.
- McNAMARA P.S., JOHNSTON S.A., TODHUNTER R.J. Slow-acting disease-modifying osteoarthritic agents. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(4) : 863-881.
- McKEAG D.B. The relationship of osteoarthritis and exercise. *Clin. Sports. Med.* 1992, **11** : 471.
- MILLER W.H., SCOTT D.W., WELLINGTON J.R. Treatment of dogs with hip arthritis with a fatty acid supplement. *Canine Pract.* 1992, **17** : 6-8.
- MILLIS D.L., LEVINE D. The role of exercise and physical modalities in the treatment of osteoarthritis. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(4) : 913-930.
- MILLIS D.L., KORVICK D., DEAN D. *et al.* Effect of polysulfated glycosaminoglycan on articular cartilage in a Pond-Nuki model of osteoarthritis. Proceedings 25th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society. Snowmass, Colorado, February 1998.
- MUNROE D.G., LAU C.Y. Turning down the heat: new routes to inhibition of inflammatory signaling by prostaglandin H₂ synthases. *Chem. Biol. Interact.* 1995, **2** : 343-350.
- MURRAY R.C., DEBOWES R.M., GAUGHAN E.M. *et al.* The effects of intra-articular methylprednisolone and exercise on the mechanical properties of articular cartilage in the horse. *Osteoarthritis. Cartilage* 1998, **6**(2) : 106-114.
- NIXON A.J., FORTIER L.A., WILLIAMS J. *et al.* Repair of large full-thickness articular defects in horses with insulin-like growth factor-I laden fibrin composites. Proceedings 25th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society. Snowmass, Colorado. February 1998.
- ODDIS C.V. New perspectives on osteoarthritis. *Am. J. Med.* 1996 Feb **26**, 100(2A) : 10S-15S.
- PALMOSKI M.J., BRANDT K.D. *In vivo* effect of aspirin on canine osteoarthritic cartilage. *Arthritis. Rheum.* 1983, **26** : 994.
- PALMOSKI M.J., BRANDT K.D. Effects of altered load on canine articular cartilage *in vivo* and *in vitro*. *Int. J. Sports. Med.* 1984, **5** : 79.
- PAPICH M.G. Management of chronic pain. Proceedings 15th ACVIM Forum. Lake Buena Vista, FL. 1997 : 74-76.
- PEDERSEN N.C. Noninfectious canine arthritis: Rheumatoid arthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1976, **169** : 295.
- PELLETIER J.P., MARTEL-PELLETIER. The pathogenesis of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation. *J. Rheumatol.* 1993, 20 Suppl **39** : 19-24.
- PELLETIER J.P., CLOUTIER J.M., MARTEL-PELLETIER J. *In vitro* effects of NSAIDs and corticosteroids on the synthesis and secretion of interleukin 1 by human osteoarthritic synovial membranes. Agents. Actions. Suppl. 1993, **39** : 181-193.
- PELLETIER J.P., MARTEL-PELLETIER J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs.* 1993, 46 Suppl **1** : 34-39.
- PELLETIER J.P., DIBATTISTA J.A., RAYNAULD J.P. *et al.* The *in vivo* effects of intraarticular corticosteroid injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin-1, and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Lab. Invest.* 1995, **72**(5) : 578-586.
- PELLETIER J.P., MINEAU F., FERNANDES J. *et al.* Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997, **15**(4) : 393-398.
- PERROT S., MENKES C.J. Nonpharmacological approaches to pain in osteoarthritis. Available options. *Drugs.* 1996, 52 Suppl **3** : 21-26.
- PETERSSON I.F., SANDQVIST L., SVENSSON B., SAXNE T. Cartilage markers in synovial fluid in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1997, **56**(1) : 64-67.
- PIERMATTEI D.L., FLO G.L. Arthrology. In PIERMATTEI D.L., FLO G.L. (Eds). *Handbook of small animal orthopedics and fracture repair*. 3rd Ed. W.B. Saunders. 1997 : 170-200.
- RATCLIFFE A., ROSENWASSER M.P., MAHMUD F. *et al.* The *in vivo* effects of naproxen on canine experimental osteoarthritic articular cartilage : composition, metalloproteinase activities and metabolism. Agents Actions Suppl. 1993, **39** : 207-211.
- READ R.A., CULLIS-HILL D. The systemic use of the chondroprotective agent pentosan polysulfate in the treatment of osteoarthritis. Results of a double-blind clinical trial in dogs. Proceedings Annual Meeting Vet. Orthop. Society. Lake Louise, Canada. 1993 : 32.
- READ R.A., CULLIS-HILL D., JONES M.P. Systemic use of pentosan polysulfate in treatment of osteoarthritis. *J. Small Anim. Pract.* 1996, **37** : 108.
- RICHARDSON D.C., SCHOENHERR W.D., ZICKER S.C. Nutritional management of osteoarthritis. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(4) : 883-911.
- RYAN M.E., GREENWALD R.A., GOLUB L.M. Potential of tetracyclines to modify cartilage breakdown in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1996, **8** : 238.
- SACKMAN. Pain and its management. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1997, **27**(6) : 1487-1504.
- SALVEMINI D. Cytoprotective effects of iNOS inhibitors in disease models. Proceedings 2nd Annual Anti-inflammatory Drug Discovery Summit. Strategic Research Institute, Princeton, N.J., 1996.
- SCHIAVINATO A., LINI E., GUIDOLIN D. Intraarticular sodium hyaluronate injections in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs. II. Morphological findings. *Clin. Orthop.* 1989, **241** : 286-299.
- SCHOEN A.M. Acupuncture for musculoskeletal disorders. *Probl. in Vet. Med.* 1992, **4**(1) : 88-97.
- SCHRADER S.C. Joint diseases of the dog and cat. In OLMSTEAD M.L. (Ed). *Small Animal Orthopedics*. St Louis, Mosby. 1995 : 437-471.
- SCHRAGER M. Slimming down reduces arthritis risk. *Phys. Sports. Med.* 1995, **23** : 22.
- SEE Y., NG S.C., THO K.S. *et al.* Are antacids necessary as routine prescriptives with non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1998, **27**(2) : 219-222.
- SHOEMAKER R.S., BERTONE A.L., MARTIN G.S. Effects of intra-articular administration of methylprednisolone acetate on normal articular cartilage and on healing of experimentally induced osteochondral defects in horses. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **53** : 1446-1453.
- SIMON L.S. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1996, **8**(3) : 169-175.
- SMITH R.L., KAJIYAMA G., LANE N.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs : effects on normal and interleukin 1 treated human articular chondrocyte metabolism *in vitro*. *J. Rheumatol.* 1995, **22**(6) : 1130-1137.
- SRINIVAS G.R., CHICHESTER C.O., BARRACH H.J. *et al.* Effects of certain antiarthritic agents on the synthesis of type II collagen and glycosaminoglycans in rat chondrosarcoma cultures. *Agents. Actions.* 1994, **41**(3-4) : 193-199.

- STAUFFER K., McCARTHY P., WILLEFORD K. *et al.* Polysulfated glycosaminoglycan treatment of canine adjuvant synovitis – Clinical, synovial fluid protein and protease responses. Proceedings 25th Annual Conference of the Veterinary Orthopedic Society. Snowmass, Colorado, February 1998.
- TANAKA S., HAMANISCHI C., KIKUCHI H. *et al.* Factors related to degradation of articular cartilage in osteoarthritis : a review. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1998, **27**(6) : 392-399.
- TAYLOR R.A. Postsurgical Physical Therapy : The Missing Link. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 1992, **14**(12) : 1583-1593.
- TESTA V., CAPASSO G., MAFFULLI M. *et al.* Proteases and antiproteases in cartilage homeostasis. *Abrief review. Clin. Orthop.* 1994, **306** : 79-84.
- TOCCI M.J. Interleukin-1B converting enzyme. Proceedings of the 2nd Annual Anti-inflammatory Drug Discovery Summit, Strategic Research Institute, Princeton, N.J., 1996.
- TODHUNTER R.J., LUST G. Polysulfated glycosaminoglycan in the treatment of osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **205**(8) : 1245-1251.
- TODHUNTER R.J., FUBINI S.L., WOOTON J.A. Effects of methylprednisolone acetate on proteoglycan and collagen metabolism of articular cartilage explants. *J. Rheumatol.* 1996, **23** : 1207.
- TODHUNTER R.J., FUBINI S.L., VERNIER-SINGER M. *et al.* Acute synovitis and intra-articular methylprednisolone acetate in ponies. *Osteoarthritis. Cartilage.* 1998, **6**(2) : 94-105.
- TURNER T.M. Canine total stifle arthroplasty. In Proceedings 5th Annual American College of Veterinary Surgeons Veterinary Symposium, Chicago. 1995 : 74.
- URQUHART E. Central analgesic activity of nonsteroidal antiinflammatory drugs in animal and human pain models. *Semin. Arthritis. Rheum.* 1993, **23** : 198-205.
- VANE J.R., BOTTING R.M. A better understanding of antiinflammatory drugs based on isoforms of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2). *Adv. Prostagl. Thrombox. Leukot. Res.* 1995, **23** : 41-48.
- VIGNON E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cartilage. *Rheumatology in Europe.* 1994, **23** : 27-28.
- WALLACE J. Mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) induced gastrointestinal damage-potential for development of gastrointestinal tract safe NSAIDs. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1994, **72** : 1493.
- WILDER R.L. Corticosteroids. In KOOPMAN W.J. (Ed). *Arthritis and Allied Conditions.* 13th Ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1997 : 731.
- WOESSNER J.F. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB Journal.* 1991, **5** : 2145-2154.
- WRIGHT V. Historical overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br. J. Rheumatol.* 1995, **34** Suppl 1 : 2-4.
- YU L.P., SMITH G.N., BRANDT K.D. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum.* 1992, **35** : 1150.
- YU L.P., BURR D.B., BRANDT K.D. Effects of oral doxycycline administration on histomorphometry and dynamics of subchondral bone in a canine model of osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 1996, **23** : 137.