

ANNÉE 2025 - Thèse n° 40

Etude du liquide et de la membrane synoviale chez les chevaux atteints de synovites inflammatoires et septiques.

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes le

10 Juillet 2025

par

Delphine FOURTEAU

Sous la direction de

Claire DE FOURMESTRAUX

Président du jury :

Monsieur Olivier GAUTHIER, Professeur en chirurgie et dentisterie des animaux de compagnie à Oniris

Membre du jury :

Monsieur Antoine MEURICE, Praticien Hospitalier en chirurgie équine à Oniris

Madame Claire DE FOURMESTRAUX, Maître de conférence en chirurgie équine à Oniris

Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Emmanuel JAFFRES - Adjointe : Frédérique NGUYEN		
Nutrition et Endocrinologie		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Meg-Anne MORICEAU (MC stagiaire) Marc GOGNY (Pr émérite jusqu'au 30/06/2026) Martine KAMMERER (Pr émérite jusqu'au 31/08/2025)	Hervé POULIQUEN (Pr) Antoine ROSTANG (MC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Julie HERVE (Pr)	Lionel MARTIGNAT (Pr) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme ABADIE (MC) Marie-Anne COLLE (Pr) Florian CHOCTEAU (MC stagiaire)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément CATANEO (MC) Joëlle GRUA (MC) Alix KHALIL (MC)	Laurent LE THUAUT (MC) Carole PROST (Pr)
Microbiotech	Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR) Coralie GOETZ (CERC jusqu'au 31/12/2025) Hervé PREVOST (Pr émérite jusqu'au 31/12/2025)	Judith LORANT (MC stagiaire) Boris MISERY (MC) Mathilde MOSSER (MC) Raouf TAREB (MC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Aurore CALVEL (PRAG) Charlotte MOCQUARD (PRAG)
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Raphaël GUATTEO - Adjoint : Jean-Michel CAPPELIER		
Elevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Ségolène CALVEZ (Pr)	Christine FOURICHON (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALEZ (MC)
Infectiologie	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC HDR) Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC jusqu'au 31/08/2025)	Kenny OBERLE (MC) Léa LOISEL (AERC) Nadine RAVINET (MC) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien ASSIE (MC) Catherine BELLOC (Pr) Aurore BOISHARDY (CERC jusqu'au 31/08/2025) Isabelle BREYTON (MC)	Raphaël GUATTEO (Pr) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Anne RELUN (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (MC stagiaire) Bruno LE BIZEC (Pr)	Marie-France PILET (Pr) Sofia STRUBBIA (MC)

Département DSC Sciences cliniques		
Responsable : Olivier Gauthier - Adjointe : Marion FUSELLIER		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Aurélia BORVON (MC)	Claude GUINTARD (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Claire de FOURMESTRAUX (MC)	Eric GOYENVALLE (Pr) Pierre MAITRE (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass) Vincent BRUET (MC) Maria Dolorès SANCHEZ (CERC jusqu'au 30/11/2026)	Jacques GUILLOT (Pr) Sabrina VIEU (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora BOUHSINA (MC) Nicolas CHOUIN (MC) Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr)	Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Françoise ROUX (Pr) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND-AMIRAT (Pr)	Jean-François BRUYAS (Pr)
Département GPA Génie des procédés alimentaires		
Responsable : Vanessa JURY- Adjoint : Cyril TOUBLANC		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET PLOQUIN (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr)	Michel HAVET (Pr) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC) Alain LEBAIL (Pr) Jean-Yves MONTEAU (MC HDR)	Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Olivier ROUAUD (Pr) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC- ING	Cyril GAILLARD (PCEA)	
Département MSC Management, statistiques et communication		
Responsable : Jean-Michel GALHARRET - Adjointe : Sibylle DUCHAINE		
Mathématiques, Statistiques, Informatique	Véronique CARIOU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC) Yoba KANDE (CERC jusqu'au 31/07/2025) Evelyne VIGNEAU (Pr émérite jusqu'au 31/12/2025)	Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC) Chantal THORIN (PRAG)
Economie, gestion, Législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Franck INSIGNARES (IE) Sonia MAHJOUB (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. cont.) Samira ROUSSELIERE (MC HDR)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) David GUYLER (Ens. cont.) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Linda MORRIS (PCEA) Shaun MEEHAN (Ens. cont.) Ian NICHOLSON (Ens. Cont.)

Formation Techniciens supérieurs
Responsable : Laurence FRERET
Françoise BRICHET (IAE) Christophe CARON (PLPA) Laurence FRERET (PCEA) Virginie MAGIN (Ens.cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
 PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement
 Agricole,
 HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche
 Contractuel, Ens. Cont. : Enseignant Contractuel

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : FOURTEAU Delphine
- Année de soutenance : 2025.
- Titre de la thèse : Etude du liquide et de la membrane synoviale chez les chevaux atteints de synovites inflammatoires et septiques
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes.
- Ecole de soutenance : Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 84 p.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Professeur **Olivier Gauthier**, Président de mon jury de thèse, pour avoir accepté d'assurer cette fonction. Enseignant en chirurgie et dentisterie des animaux de compagnie à Oniris, il a accompagné mon cursus tout au long de ma formation. Je lui suis reconnaissante pour son engagement dans l'enseignement et pour sa présence à cette soutenance.

Je remercie également le Docteur **Antoine Meurice**, praticien hospitalier en chirurgie équine à Oniris, pour avoir accepté d'être membre de mon jury. Sa disponibilité, la clarté de ses conseils, et la finesse de son regard clinique m'ont été précieux tout au long de ce travail. Il a su m'orienter avec pertinence vers la voie que je souhaitais emprunter, en partageant son expérience et ses connaissances avec générosité.

Ma profonde reconnaissance va également au Docteur **Claire de Fourmestraux**, maître de conférences en chirurgie équine à Oniris, qui a dirigé cette thèse avec écoute et bienveillance. Elle a su me proposer un sujet en cohérence avec mes centres d'intérêt, et m'a accompagnée tout au long de ce travail avec rigueur, encouragement et patience. Son investissement constant, tant sur le plan scientifique que pédagogique, a largement contribué à la réussite de ce projet.

Je tiens également à adresser mes remerciements les plus sincères à **Anna Charbonnel**, résidente en chirurgie équine à Oniris, qui, bien que non présente le jour de la soutenance, a joué un rôle déterminant dans l'élaboration de cette thèse. Par son travail préalable et sa maîtrise du sujet, elle m'a permis de m'approprier un jeu de données riche et complexe, me guidant avec clarté dans leur compréhension et leur mise en valeur. Son aide précieuse, sa disponibilité et ses conseils avisés ont été essentiels à la conduite de ce travail, et je lui en suis profondément reconnaissante.

Je souhaite remercier l'ensemble des personnes qui, à un moment ou un autre, ont contribué à faire de mon parcours un chemin abouti, jusqu'à cette dernière année d'études.

Mes premières pensées vont au Docteur **Philippe LE BERRE**, vétérinaire de famille, qui a su lire très tôt dans les yeux d'une enfant la vocation qui l'animait. Par sa confiance, ses encouragements et son accompagnement indéfectible, il m'a ouvert les portes du métier, celles des stages, et celles de mon avenir. C'est en grande partie grâce à lui que ce projet est aujourd'hui devenu réalité.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Docteur **Roland Perrin** et au Docteur **Laurent Brogniez**, pour leur accueil au sein de leur clinique, pour m'avoir offert une immersion complète dans le quotidien de l'orthopédie équine, sur le terrain comme en salle de chirurgie. Leurs conseils, leur rigueur et la confiance qu'ils m'ont accordée ont marqué mon parcours et continueront à l'accompagner dans l'avenir.

Je remercie chaleureusement les structures qui m'ont accueillie en stage au fil des années et qui ont chacune contribué à façonner ma vision du métier : la **Clinique équine de Meslay**, la **Clinique Animaux et Compagnie**, et la **Clinique équine de Conques**. Ces expériences, humaines et professionnelles, ont constitué un référentiel essentiel, une base solide sans laquelle je ne serais pas la personne ni la vétérinaire que je suis aujourd'hui.

Enfin, je souhaite remercier du fond du cœur ma **famille** et mes **amis**, pour leur présence constante, leur soutien sans faille, leur écoute et leur confiance. Ils ont su m'épauler dans les moments de doute comme dans les moments d'enthousiasme, et ont contribué, chacun à leur manière, à forger l'adulte que je deviens et le vétérinaire que j'aspire à être.

Je voudrais adresser un mot particulier à ma **maman**, elle-même directrice de recherche et enseignante-chercheuse à l'INRAE. Elle a consacré sa vie à la science, à la transmission du savoir, à l'accompagnement de thésards comme moi aujourd'hui, avec une rigueur et une passion admirables. Son regard bienveillant, ses conseils avisés, son intelligence et son humanité ont guidé mes pas, et sont gravés en moi à jamais. Elle n'est plus là pour assister à ce moment, mais je sais qu'elle continue de suivre ce travail, avec fierté, depuis là-haut.

Maman, cette thèse t'est dédiée.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	16
LISTE DES TABLEAUX.....	17
LISTES DES ABRÉVIATIONS.....	18
<u>INTRODUCTION</u>.....	19
PARTIE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE-Physiopathologie de la synovite chez le cheval.....	20
<u>I. Anatomie d'une articulation saine.....</u>	20
A. Fonction.....	20
B. Structure d'une articulaire synoviale.....	21
1. La capsule articulaire.....	21
2. La membrane synoviale.....	21
3. Le liquide synovial.....	22
4. Le cartilage articulaire.....	23
<u>II. La synovite.....</u>	24
A. Généralités.....	24
1. Définition.....	24
2. Étiologie de l'inflammation.....	24
3. Classification.....	24
4. Facteurs de risque.....	25
B. Physiopathologie de la synovite.....	25
1. Aspect macroscopique et microscopique.....	25
a. Généralités.....	25
b. La membrane synoviale.....	25
<i>i. Inflammation.....</i>	<i>25</i>
<i>ii. Septique.....</i>	<i>26</i>
c. Le liquide synovial.....	27
2. Marqueurs moléculaires de l'inflammation.....	27
a. Les cytokines pro-inflammatoires.....	28
b. Les cytokines anti-inflammatoires et régulatrices.....	28
c. Les cytokines chimiokines et le recrutement cellulaire.....	28
d. Les cytokines immunomodulatrices.....	28
e. Les cytokines de croissance et de réparation.....	28
C. Cascade inflammatoire.....	30
1. Initiation et Amplification de la Réponse Inflammatoire.....	30
2. Recrutement et Activation des Cellules Immunitaires.....	30
3. Résolution de l'Inflammation.....	31
4. Application Clinique et Diagnostic.....	31
<u>III. Moyens diagnostiques.....</u>	32
A. Examen clinique.....	32

1. Commémoratifs, anamnèse et observations générales.....	32
2. Inspection et palpation des articulations.....	32
3. Mobilisation articulaire.....	32
4. Examen dynamique.....	33
5. Techniques complémentaires lors de l'examen clinique.....	33
B. Examens complémentaires.....	33
1. Radiographie.....	33
a. Principes et techniques d'acquisition.....	33
b. Applications diagnostiques en pathologie articulaire.....	34
c. Radiographie et synovites septiques.....	34
2. Echographie.....	35
a. Principes et réglages de l'échographe.....	35
b. Applications diagnostiques en pathologie articulaire.....	35
3. Arthroscopie.....	36
a. Principes et matériel utilisé en arthroscopie.....	36
b. Applications diagnostiques et thérapeutiques en cas de synovite.....	36
4. Histologie.....	37
a. Techniques de prélèvement et préparation des échantillons.....	38
b. Colorations histologiques utilisées en pathologie synoviale.....	38
c. Caractéristiques histologiques des synovites.....	38
<i>i. Synovites inflammatoires non septiques.....</i>	<i>38</i>
<i>ii. Synovites septiques.....</i>	<i>38</i>
<i>iii. Synovites chroniques et dégénératives.....</i>	<i>39</i>
d. Intérêt de l'histologie dans le suivi des synovites.....	39
5. Analyse synoviale.....	39
a. Synoviocentèse : technique de prélèvement du liquide synovial.....	40
<i>i. Matériel nécessaire.....</i>	<i>40</i>
<i>ii. Procédure standard.....</i>	<i>40</i>
b. Paramètres d'analyse du liquide synovial.....	40
c. Analyse biochimique et biomarqueurs inflammatoires.....	41
<i>i. Protéines totales.....</i>	<i>41</i>
<i>ii. Analyse du glucose et du lactate.....</i>	<i>41</i>
d. Analyse cytologique et recherche de bactéries.....	41
e. Intérêt de l'analyse synoviale dans le suivi des synovites.....	41
<u>IV. Traitements, pronostic et suivi.....</u>	42
A. Traitement.....	42
1. Approches locales.....	42
2. Traitements médicamenteux.....	43
a. Anti-inflammatoires.....	43
b. Antibiothérapie.....	43

c. Autres.....	43
3. Traitement chirurgical.....	43
B. Pronostic.....	44
C. Suivi post-thérapeutique.....	44
1. Mobilisation et rééducation.....	44
2. Suivi par imagerie.....	44
3. Analyse du liquide synovial.....	44
PARTIE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE - Analyse d'un jeu de données.....	45
<u>I. Introduction.....</u>	45
A. Objectifs.....	45
B. Hypothèses.....	46
C. Objectifs spécifiques.....	47
<u>II. Matériel et méthode.....</u>	47
A. Critère d'inclusion dans l'étude.....	47
1. Période de l'étude.....	48
2. Chevaux inclus et analyse des dossiers médicaux.....	48
B. Actes effectués.....	48
1. Images échographiques et radiographiques articulaires.....	49
2. Synoviocentèse.....	50
3. Arthroscopie.....	50
4. Biopsies synoviales et histopathologie.....	51
C. Analyse des cytokines.....	53
1. Matériel.....	53
2. Protocole.....	53
D. Statistiques.....	53
<u>III. Résultats.....</u>	54
A. Données cliniques et échographie d'entrée.....	54
B. Arthroscopie.....	54
1. Comparaison des scores entre groupes.....	54
2. Analyse spécifique du groupe 1.....	55
C. Histologie.....	56
1. Description morphologique des lésions.....	56
2. Comparaison des scores histologiques.....	57
D. Synovie.....	58
1. Cellularité.....	58
2. Cytokines.....	59
3. Analyse en composantes principales.....	60
E. Corrélations croisées.....	61
1. Scores arthroscopiques - histologiques.....	61
2. Cellularité du liquide synovial.....	62

3. Cytokines - cellularité.....	63
4. Cytokines-Scoring.....	63
5. Cohérence inflammatoire.....	64
F. Bilan de l'étude du jeu de donné.....	65
IV. Discussion.....	66
A. Etat des lieux de la littérature.....	66
B. Limites et intérêt de l'étude.....	67
1. Limites méthodologiques du protocole.....	67
2. Intérêts.....	68
C. Analyse des résultats.....	69
1. Groupe d'étude.....	69
2. Anamnèse.....	70
3. Examens d'imagerie.....	70
D. Perspectives.....	71
V. Conclusion.....	72
A. Conclusion Générale.....	72
1. Compréhension des structures articulaires et des mécanismes pathologiques.....	73
2. Etude expérimentale.....	73
3. Perspectives cliniques et scientifiques.....	74
4. Limites et pistes de recherche futures.....	74
B. Conclusion finale.....	75
Bibliographie.....	76

Annexe 1 : Document d'étude du cheval sélectionné

Annexe 2 : Cytokines détectées par la technologie **MILLIPLEX®**

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma d'une articulation synoviale (d'après Adams 2002).....	20
Figure 2: Organisation en couches de la membrane synoviale (d'après Schneider et al., 2008)	22
Figure 3: Organisation en couche du cartilage articulaire e (D'après van Weeren P.R., 2016).....	23
Figure 4: Représentation schématique du développement de l'arthrose dans une articulation du boulet en lien avec un traumatisme cyclique, une synovite traumatique et une capsulite (d'après McIlwraith, 2011)	26
Figure 5: Étapes clés de la réponse inflammatoire au sein de l'articulation synoviale.....	30
Figure 6: Mécanismes impliqués dans la dégradation du cartilage articulaire.....	31
Figure 7: Représentation des variations de l'articulation synoviale	32
Figure 8: Images radiographiques.....	34
Figure 9: Image échographique.....	36
Figure 10: Image arthroscopique	37
Figure 11: Images histologiques de la membrane synoviale.....	39
Figure 12: Images arthroscopiques du Groupe 1 (A,B) et du Groupe 2 (C,D), associées à différents scores macroscopiques.....	55
Figure 13: Images arthroscopiques du Groupe 1 atteint d'OCD avec les autres , associées à différents scores macroscopiques.....	56
Figure 14: Coupe histologique du Groupe 1 (A,B) et du Groupe 2 (C,D) associée à différents scores histologiques (HS).....	57
Figure 15: Comparaison de la cellularité du liquide synovial entre les trois groupes.....	58
Figure 16: Concentration (pg/mL) des certaines cytokines détectées	59
Figure 17: Analyse des cytokines et représentation en composantes principales.....	60
Figure 18: Corrélation entre le score arthroscopique et le score histologique	62
Figure 19: Corrélation entre les scores arthroscopique et histologique pour les Groupes 1 et 2.....	63
Figure 20: Matrices de corrélation entre les scores d'évaluation (arthroscopique et histologique), les paramètres cytologiques du liquide synovial (cellularité, protéines totales, % de neutrophiles) et les concentrations des principales cytokines mesurées.....	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Bilan des modifications macroscopique et microscopique des synovites.....	27
Tableau II: Tableau bilan des molécules et leurs rôles lors de synovites	29
Tableau III: Tableau bilan des examens complémentaires à faire pour explorer une synovite.....	42
Tableau IV: Actes effectués pour l'étude sur les chevaux selon les groupes	49
Tableau V: Grille de score utilisée pour évaluation arthroscopique des structures synoviales.....	51
Tableau VI: Barème de notation histologique modifié d'après McIlwraith et al (2010).....	52

LISTES DES ABRÉVIATIONS

ACP : Analyse en Composantes Principales
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
CISCO : Centre International de Santé du Cheval d'Oniris
CD31 : Cluster of Differentiation 31 (marqueur endothélial)
CCL2 : Chemokine (C-C motif) Ligand 2, aussi appelée MCP-1
CCL5 : Chemokine (C-C motif) Ligand 5, aussi appelée RANTES
CCL11 : Chemokine (C-C motif) Ligand 11, aussi appelée Eotaxine
CXCL8 : C-X-C motif chemokine ligand 8, aussi appelée IL-8
EDTA : Acide Éthylène-Diamine-Tétraacétique (anticoagulant)
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization (hybridation moléculaire fluorescente)
FGF-2 : Fibroblast Growth Factor 2 (facteur de croissance des fibroblastes)
G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor (facteur stimulant les granulocytes)
GAG : Glycosaminoglycanes
HES : Hématoxyline-Éosine-Safran (coloration histologique)
HS : score histologique
ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1 (molécule d'adhésion intercellulaire)
IFN- γ : Interféron gamma
IHC : ImmunoHistochimie
IL : Interleukine (ex. : IL-1 β , IL-6, etc.)
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRAP : Interleukine-1 Receptor antagonist Protein (protéine récepteur antagoniste d'IL-1)
MEC : Matrice extracellulaire
MMPs : Matrix Metalloproteinases (métalloprotéinases matricielles)
OCD : Ostéochondrose Disséquante
PAS : Periodic Acid-Schiff (coloration histologique)
PCR : Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
PRP : Plasma riche en plaquette
RANTES : Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted (synonyme de CCL5)
SM : Score Macroscopique
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
TGF- β : Transforming Growth Factor beta
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1

INTRODUCTION

Les synovites inflammatoires et septiques représentent des affections graves des articulations chez les chevaux, pouvant entraîner des conséquences irréversibles sur la locomotion et la qualité de vie de l'animal. Ces pathologies sont caractérisées par une inflammation de la membrane synoviale et une altération du liquide synovial, deux éléments essentiels au bon fonctionnement des articulations. Une prise en charge rapide et appropriée de ces affections permet de prévenir les dommages articulaires permanents, tels que l'arthrose et les remodelages osseux, qui peuvent compromettre l'utilisation future du cheval, qu'il soit destiné au sport, au travail ou aux loisirs (McIlwraith et al., 2001 ; Cleary et al., 2010).

Le liquide synovial, composant central de l'articulation, assure à la fois une fonction de lubrification et de nutrition par imbibition pour le cartilage articulaire. Toute modification de sa composition en réponse à une inflammation ou à une infection peut entraîner une dégradation articulaire sévère (McIlwraith, 2010 ; Steel, 2008). Les synovites inflammatoires sont souvent causées par un traumatisme articulaire ou une surcharge mécanique, tandis que les synovites septiques résultent généralement d'une infection bactérienne, le plus souvent consécutive à une blessure pénétrante, à une contamination post-chirurgicale ou à une dissémination hématogène (Morton, 2005).

Les deux types de synovites sont associés à une altération du liquide synovial et de la membrane synoviale, avec des mécanismes cellulaires et moléculaires spécifiques. La membrane synoviale, qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire, joue un rôle clé dans le processus inflammatoire. Elle est activement impliquée dans la production et la régulation du liquide synovial. Lors de synovites inflammatoires ou septiques, la membrane devient le siège d'une infiltration de cellules immunitaires, qui libèrent des médiateurs inflammatoires et des enzymes protéolytiques (Frisbie et al., 2006 ; Bertone et al., 2001 ; Haralambus et al., 2022). Ces médiateurs sont responsables de la destruction progressive du cartilage et de la perte de fonction articulaire.

Les études antérieures ont mis en évidence les modifications du liquide synovial et de la membrane synoviale en réponse aux synovites inflammatoires et septiques, mais peu ont intégré une analyse détaillée des cytokines spécifiques impliquées dans ces affections (de Grauw et al., 2009 ; McIlwraith et al., 2018). En utilisant la technologie **MILLIPLEX®**, cette thèse permet d'étudier simultanément les niveaux de 23 cytokines dans le liquide synovial, offrant ainsi une vue d'ensemble plus complète des médiateurs moléculaires associés aux réponses inflammatoires et septiques. La capacité à mettre en relation des populations de cytokines avec les types d'affection articulaire permet de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à chaque affection. L'objectif est d'identifier les biomarqueurs des synovites inflammatoires et septiques, offrant un avantage pour cibler des traitements plus efficaces. En effet, les variations dans les niveaux de cytokines peuvent fournir des indices pour adapter les stratégies thérapeutiques et améliorer les protocoles de gestion clinique des chevaux affectés. Cela pourrait ouvrir la voie à des approches diagnostiques plus précoces et précises, ainsi qu'à des traitements mieux ciblés (Bertuglia et al., 2016).

PARTIE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Physiopathologie de la synovite chez le cheval

I. Anatomie d'une articulation saine

A. Fonction

Chez le cheval, les articulations synoviales telles que le carpe, le grasset ou le jarret jouent un rôle clé dans la locomotion, en assurant à la fois mobilité, stabilité et absorption des contraintes mécaniques. Leur organisation permet un glissement fluide des surfaces articulaires et une répartition homogène des forces de compression, prévenant ainsi les concentrations de charge délétères pour les tissus sous-jacents (Chevalier et al., 2005).

Le liquide synovial, produit par la membrane synoviale, assure la lubrification des surfaces, le transport des nutriments vers le cartilage et l'élimination des déchets métaboliques. Il agit également comme un amortisseur visqueux, protégeant les structures articulaires des microtraumatismes répétés.

La stabilité articulaire dépend de la résistance des structures périarticulaires, limitant les mouvements excessifs susceptibles d'engendrer des lésions (Vaughan et al., 2017). Cet équilibre entre souplesse et contention permet des mouvements amples mais contrôlés, indispensables aux performances du cheval.

Toute rupture de l'homéostasie articulaire, qu'elle soit inflammatoire ou dégénérative, compromet la fonction articulaire et se traduit par douleur, raideur et baisse des performances locomotrices (Frisbie et al., 2007 ; McIlwraith, 2010).

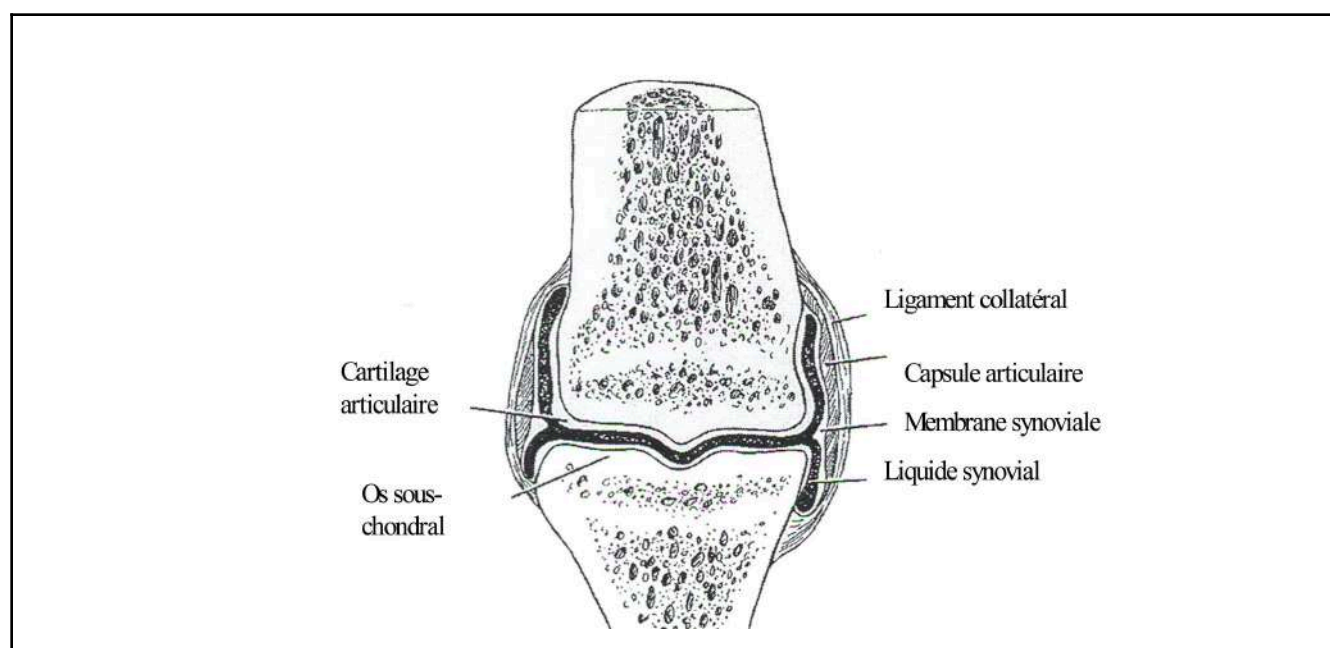


Figure 1 : Schéma d'une articulation synoviale (d'après Adams 2002)

B. Structure d'une articulaire synoviale

1. La capsule articulaire

La capsule articulaire est une structure fibreuse et robuste qui joue un rôle dans la protection, la stabilité et le bon fonctionnement des articulations synoviales. En enveloppant l'articulation, elle isole et protège les structures internes sensibles telles que le cartilage et la membrane synoviale. Cette capsule est essentielle pour préserver l'intégrité articulaire tout en permettant une certaine mobilité, indispensable à la locomotion équine .

Elle se compose d'une couche externe, dite capsule fibreuse, constituée de fibres de collagène dense et de tissu conjonctif résistant, lui conférant une solidité adaptée aux forces mécaniques subies par les articulations (Chevalier et al., 2005). En plus de son rôle protecteur, cette couche contribue à la stabilité mécanique globale, en maintenant les surfaces osseuses en position relative correcte et en limitant les mouvements excessifs susceptibles d'endommager les structures articulaires (Frisbie et al., 2015).

L'architecture de la capsule articulaire est donc un élément clé dans la régulation de l'amplitude des mouvements articulaires, permettant un équilibre entre mobilité et maintien (Vaughan et al., 2017). Ce rôle stabilisateur est renforcé par son interaction avec les autres structures périarticulaires, assurant une réponse fonctionnelle adéquate aux sollicitations locomotrices du cheval.

2. La membrane synoviale

La membrane synoviale est un tissu conjonctif spécialisé organisé en replis et en frange qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire. Elle joue un rôle dans le bon fonctionnement des articulations synoviales en contribuant à leur nutrition, leur lubrification et leur protection (Vaughan et al., 2017; Frisbie et al., 2019). Ce tissu est essentiel pour maintenir l'équilibre dynamique de l'articulation, en assurant la production et la régulation du liquide synovial, un fluide indispensable à la santé des structures articulaires (Frisbie et al., 2006). La membrane synoviale est composée de deux principaux types cellulaires, les synoviocytes, répartis au sein de trois couches distinctes :

- La couche la plus interne, l'**intima**, est en contact direct avec la cavité articulaire et contient deux types de synoviocytes : les **synoviocytes de type A**, à fonction phagocytaire, qui assurent l'élimination des débris cellulaires, agents pathogènes et produits de dégradation (Vaughan et al., 2017 ; Watkins et al., 2021), et les **synoviocytes de type B**, de nature fibroblastique, responsables de la synthèse des principaux composants du liquide synovial, notamment l'acide hyaluronique et certaines protéines (Frisbie et al., 2019 ; McIlwraith et al., 2018). Le liquide synovial est principalement issu d'un **ultrafiltrat plasmatique** enrichi par les sécrétions des synoviocytes de type B, ce qui lui confère ses propriétés visqueuses, nutritives et lubrifiantes. Il assure ainsi l'apport en nutriments au cartilage articulaire, qui est dépourvu de vascularisation.
- Sous l'intima, la **couche sous-intimale** est composée d'un tissu conjonctif lâche, richement vascularisé et innervé. Cette vascularisation facilite les échanges avec le plasma, favorisant la formation du liquide synovial, tandis que l'innervation sensorielle contribue à la perception douloureuse en cas d'inflammation (Ekman et al., 2023).

- Enfin, la **couche sub-synoviale**, plus profonde, contient des mucopolysaccharides, du collagène et des cellules adipeuses. La membrane synoviale se prolonge en **franges synoviales**, situées en périphérie de la cavité articulaire. Recouvertes de synoviocytes A et B et dotées d'une structure discontinue, elles participent activement à la production et à la résorption du liquide synovial, ainsi qu'à l'épuration des débris métaboliques.

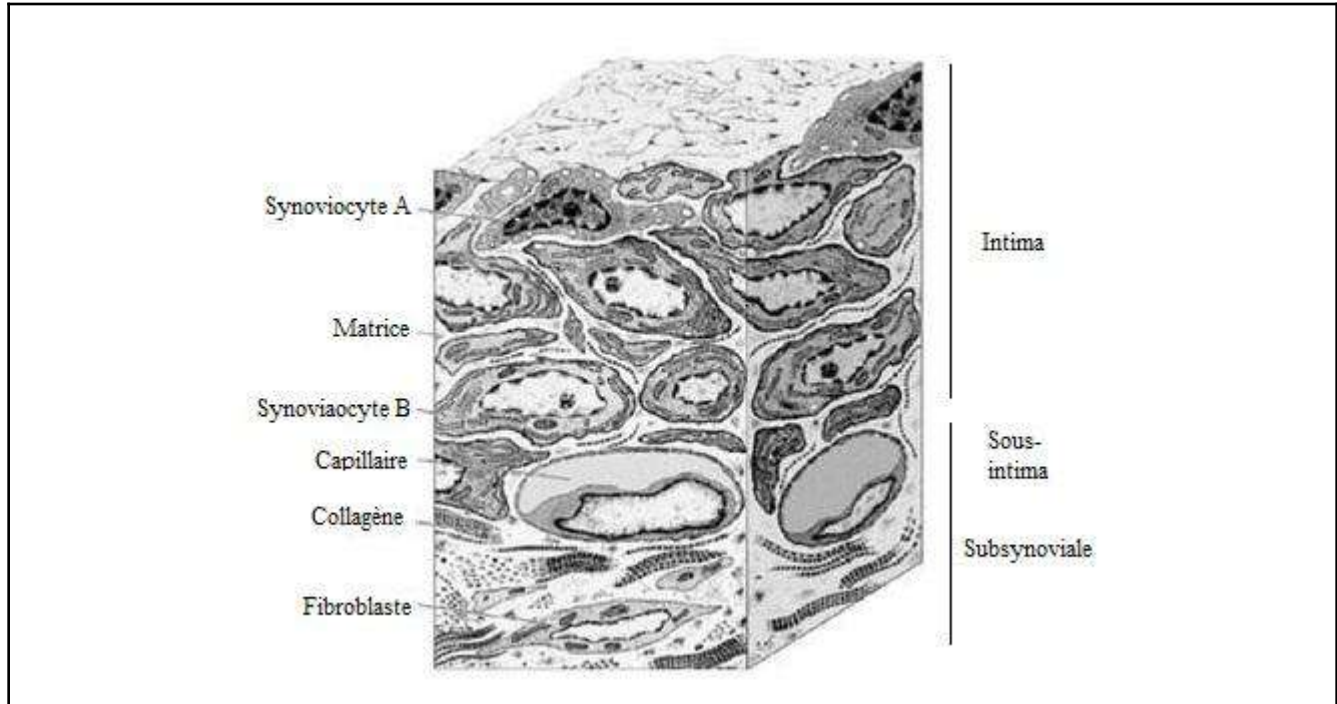


Figure 2 : Organisation de la membrane synoviale (d'après Schneider et al., 2008)

3. Le liquide synovial

Le liquide synovial, fluide clair et légèrement jaunâtre, est essentiel au bon fonctionnement des articulations. Il lubrifie les surfaces cartilagineuses, limite les frictions (Steel, 2008) et assure la nutrition du cartilage, structure avasculaire, en facilitant les échanges métaboliques (Anderson et al., 2018). Il participe aussi à la répartition des forces de compression pendant la locomotion, réduisant les contraintes mécaniques (Firth et al., 2005).

Synthétisé par les synoviocytes de type B, il contient notamment de l'acide hyaluronique, responsable de ses propriétés viscoélastiques, et des glycoprotéines comme la lubricine, qui protègent les surfaces articulaires en réduisant les forces de cisaillement (Morton, 2005 ; Bertone et al., 2001). En situation normale, il reste pauvre en cellules et en protéines inflammatoires, reflet d'un équilibre articulaire (Steel, 2008). Des altérations de son aspect ou de sa composition, comme une turbidité ou une hypercellularité, signalent au contraire des atteintes pathologiques telles que synovite, arthrite ou infection (Frisbie et al., 2008 ; Morton et al., 2005).

4. Le cartilage articulaire

Dans une articulation saine, le cartilage articulaire est une structure lisse, élastique et résistante, qui recouvre les extrémités des os. Il permet la répartition des forces de compression exercées sur l'articulation, protégeant ainsi les structures osseuses sous-jacentes contre les dommages mécaniques (Steel, 2008). Cette fonction est rendue possible grâce à la composition du cartilage, constituée principalement de chondrocytes, de collagène de type II et de protéoglycanes. Le cartilage est continuellement entretenu par un équilibre dynamique entre la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC), processus fortement dépendant des interactions mécano-biologiques (Jackson et al., 2015).

Sur le plan histologique, le cartilage articulaire présente une organisation en quatre zones superposées depuis la surface articulaire jusqu'à l'os sous-chondral :

- La **zone superficielle**, riche en collagène orienté parallèlement à la surface, confère une résistance au cisaillement et abrite des chondrocytes aplatis ;
- La **zone intermédiaire**, avec une matrice extracellulaire plus abondante et des chondrocytes arrondis, assure une transition vers les couches profondes ;
- La **zone profonde**, où les fibres de collagène sont perpendiculaires à la surface, confère une résistance aux forces de compression ;
- La **zone calcifiée**, située juste au-dessus de l'os sous-chondral, sert d'interface structurale et fonctionnelle entre le cartilage et l'os (Brommer et al., 2003).

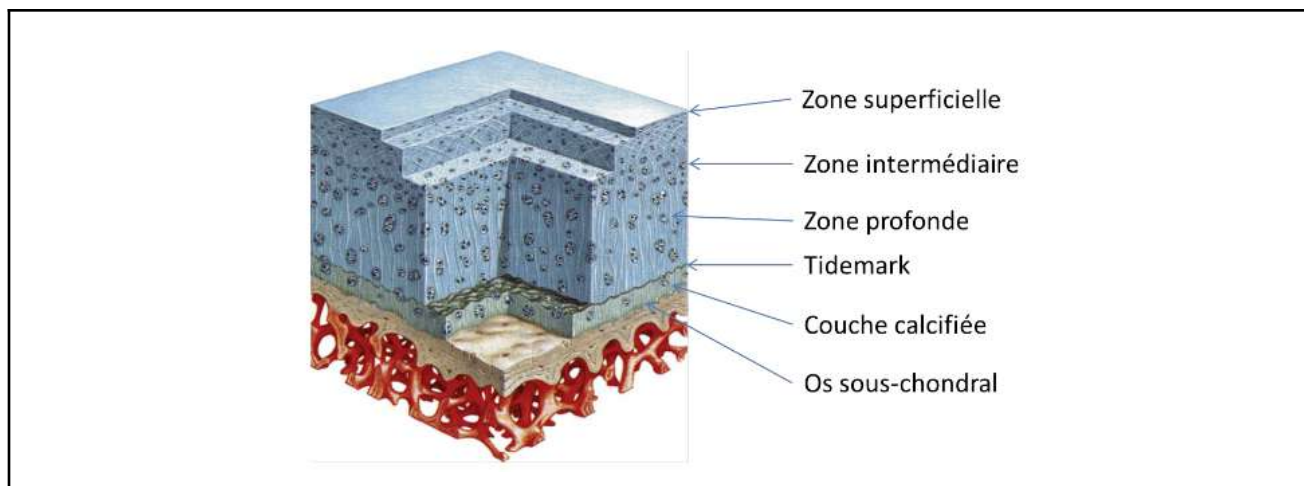


Figure 3: Organisation en couche du cartilage articulaire (D'après van Weeren P.R., 2016)

Le cartilage articulaire, dépourvu de vaisseaux, nerfs et drainage lymphatique, dépend exclusivement du liquide synovial pour son métabolisme (Bertone et al., 2001). Sa régénération est limitée, et son renouvellement repose sur les composants de la MEC qui préservent son intégrité (Frisbie et al., 2007 ; Morton, 2005 ; Smith et al., 2010). Cette structure lui permet d'absorber les chocs, de réduire les frottements et d'assurer la stabilité articulaire à long terme (Pease, 2012).

II. La synovite

A. Généralités

1. Définition

La synovite est définie comme une inflammation de la membrane synoviale, observée dans de nombreuses affections articulaires. Elle peut se présenter sous forme aiguë ou chronique, et se classer en deux catégories principales: la synovite non septique, généralement consécutive à des microtraumatismes ou à une surcharge mécanique, et la synovite septique, d'origine infectieuse. Dans les deux cas, l'inflammation perturbe l'équilibre articulaire, entraînant douleur, chaleur, gonflement, diminution de la mobilité ainsi qu'une baisse de performance du cheval (Frisbie et al., 2008).

2. Étiologie de l'inflammation

Chez le cheval, les synovites non septiques sont souvent liées à des traumatismes répétés, à un usage intensif des articulations ou à une réponse immunitaire inappropriée (Lamprecht et al., 2012). Ces facteurs, fréquents en contexte sportif, induisent des lésions subcliniques pouvant évoluer vers une inflammation chronique, avec douleur, épanchement et réduction de mobilité (Smith et al., 2011).

En revanche, les synovites septiques résultent d'une contamination bactérienne, via une plaie pénétrante ou une voie hématogène. Elles se traduisent par une inflammation aiguë, une infiltration neutrophilique marquée, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et la libération de MMPs, responsables d'une dégradation rapide des structures articulaires. Sans prise en charge rapide, les séquelles articulaires peuvent être irréversibles.

3. Classification

Les synovites peuvent être classées selon leur origine et leur gravité clinique :

- **Synovite inflammatoire non septique** : secondaire à un stress mécanique prolongé ou à des lésions articulaires chroniques, cette forme se caractérise par une réponse inflammatoire locale sans infection bactérienne
- **Synovite septique** : liée à une inoculation de bactéries dans l'articulation, elle constitue une urgence médicale avec motif d'appel d'arthrite septique. Elle s'accompagne d'une inflammation aiguë sévère, avec dégradation rapide des structures articulaires.
- **Synovite traumatique** : provoquée par un traumatisme direct de l'articulation (entorse, fracture, luxation), cette forme engendre une inflammation secondaire de la membrane synoviale.
- **Synovite dégénérative** : souvent observée dans le contexte de maladies articulaires chroniques comme l'arthrose. L'inflammation persistante de la membrane synoviale accélère les processus dégénératifs, entraînant une fibrose et une altération progressive des tissus synoviaux et cartilagineux (Steele, 2008).

4. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs favorisent l'apparition de synovites chez le cheval. Les traumatismes articulaires, fréquents chez les chevaux de sport ou de travail, sont souvent liés à des chocs répétés ou à des plaies pénétrantes, exposant à un risque septique. Le vieillissement articulaire réduit les capacités de réparation synoviale et rend les structures plus vulnérables (Smith et al., 2011 ; Nicholson, et al. 2010). Certaines races présentent aussi des prédispositions génétiques (Kamm et al., 2015) et les chevaux lourds, obèses ou à haute intensité de sport sont plus à risque de développer les contraintes articulaires délétères (Pearson et al., 2018). Les interventions chirurgicales ou plaies ouvertes augmentent le risque infectieux (Frisbie et al., 2008), tandis qu'une surcharge mécanique chronique altère la membrane synoviale et favorise l'inflammation (Steel, 2008).

B. Physiopathologie de la synovite

1. Aspect macroscopique et microscopique

a. Généralités

L'aspect macroscopique d'une synovite traduit les effets visibles de l'inflammation articulaire. L'effusion, fréquente, résulte d'une hyperproduction de liquide synovial par les synoviocytes activés (Steel, 2008) et se manifeste cliniquement par un gonflement articulaire. En parallèle, un épaissement capsulaire peut apparaître, lié à l'infiltration cellulaire, la néovascularisation ou la fibrose, signes d'un processus plus chronique (Frisbie et al., 2015 ; Bertone et al., 2001). L'évaluation doit donc intégrer à la fois l'aspect du liquide et celui des structures capsulo-synoviales.

b. La membrane synoviale

i. Inflammation

La membrane synoviale, siège central de l'inflammation articulaire, présente des altérations morphologiques caractéristiques selon le stade évolutif (**Figure 4**). En phase aiguë, elle apparaît épaissie, œdématisée et congestive, parfois avec des pétéchies ou des ulcérations (Bertone et al., 2001). En chronique, elle développe une hyperplasie villositaire et une fibrose localisée, traduisant une réorganisation tissulaire durable (Frisbie et al., 2006).

Les franges synoviales sont particulièrement touchées. En aigu, elles montrent une prolifération synoviocytaire, une infiltration cellulaire dense (macrophages, lymphocytes) et une hypervascularisation, favorisant l'arrivée de cytokines comme l'**IL-1 β** et le **TNF- α** (Anderson et al., 2023 ; Andreassen et al., 2017 ; Billingham et al., 1995). Dans les formes chroniques, la fibrose s'installe avec accumulation de collagène I et III et raréfaction vasculaire, traduisant une perte de plasticité (Balblanc et al., 1991).

Aux stades avancés, cette fibrose peut s'accompagner d'adhérences intra-articulaires et d'un épaissement marqué des franges, limitant les mouvements et favorisant l'ankylose, voire l'arthrose secondaire. Les franges synoviales apparaissent ainsi comme un reflet de la sévérité lésionnelle et des processus de réparation.

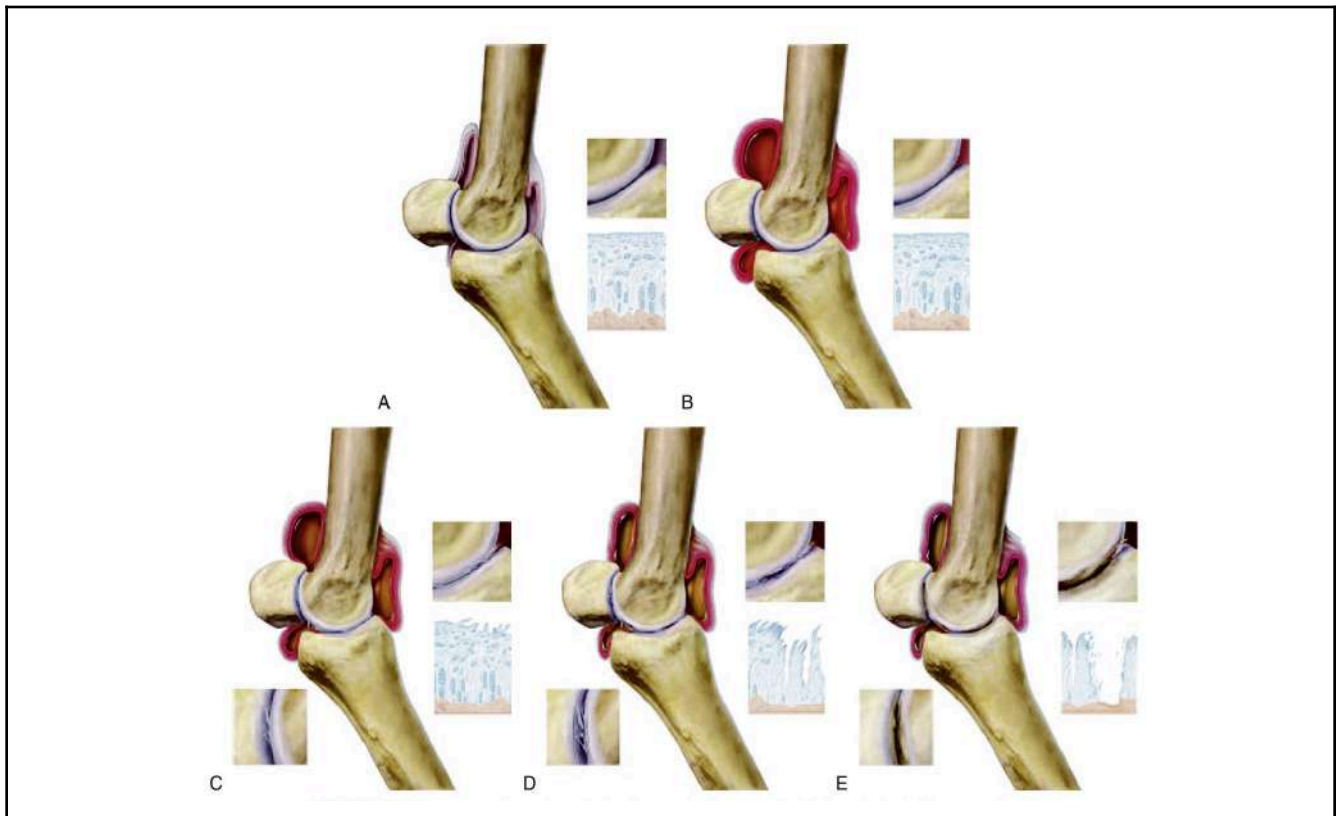


Figure 4: Représentation schématique du développement de l'arthrose dans une articulation du boulet en lien avec un traumatisme cyclique, une synovite traumatique et une capsulite (d'après McIlwraith CW, 2011)
 (A) Articulatio normale avec une vue macroscopique et microscopique du cartilage articulaire. (B) Synovite aiguë sans modification morphologique du cartilage articulaire. (C) Persistance de la synovite et apparition précoce d'une fibrillation superficielle du cartilage articulaire. (D) Chronicité de la synovite et de la capsulite, avec une fibrillation du cartilage articulaire s'étendant jusqu'à la zone profonde. (E) Érosion du cartilage articulaire en pleine épaisseur, visible à la fois macroscopiquement et microscopiquement. La capsule articulaire présente une fibrose chronique, mais une certaine activité synoviale persiste.

ii. Septique

Dans les synovites septiques, l'infiltrat inflammatoire, riche en neutrophiles et parfois en bactéries intracellulaires, entraîne une nécrose tissulaire, des dépôts de fibrine et une désorganisation de la membrane synoviale (Anderson et al., 2018). Histologiquement, les franges apparaissent épaissies, irrégulières ou détruites, et s'accompagnent d'une diminution de la viscosité du liquide synovial et d'une altération de ses fonctions (Agregre et al., 2021).

Type de synovite	Modifications macroscopiques	Modifications microscopiques
Aiguë non septique	Effusion articulaire modérée, membrane œdématisée et hyperhémisée	Hyperplasie synoviale, infiltration lymphocytaire et macrophagique, début d'hypervascularisation
Aiguë septique	Gonflement marqué, coloration rouge foncé, parfois pétéchies ou érosions superficielles	Infiltration massive de neutrophiles, débris cellulaires, présence possible de bactéries, dépôts de fibrine, nécrose tissulaire
Chronique non septique	Épaississement de la membrane, fibrose, nodules fibreux, coloration moins vive	Fibrose, hyperplasie villositaire, infiltration de lymphocytes et plasmocytes, accumulation de matrice extracellulaire
Chronique septique	Franges synoviales épaissies, nodulaires, possibles adhérences intra-articulaires	Désorganisation tissulaire, raréfaction vasculaire, collagène I et III, perte de la fonction de barrière, dégénérescence tissulaire, ankylose possible

Tableau I : Bilan des modifications macroscopique et microscopique des synovites

c. Le liquide synovial

Lors d'un processus inflammatoire, le liquide synovial subit une augmentation de volume et une altération de sa composition, marquée par une infiltration de neutrophiles, un enrichissement en protéines sériques et en débris cellulaires, témoignant d'un déséquilibre de l'homéostasie articulaire (Bertone et al., 2001). Ces modifications altèrent ses propriétés physicochimiques. L'un des premiers signes est la baisse de viscosité, liée à la dégradation de l'acide hyaluronique par les protéases inflammatoires, rendant le liquide plus fluide (Agreste et al., 2021). Dans les synovites septiques, ces altérations sont accentuées : le liquide devient trouble, blanchâtre, purulent, reflet d'une infiltration neutrophilique massive et parfois de la présence bactérienne. Cette perte de clarté et de viscosité constitue un critère diagnostique majeur (Anderson et al., 2018).

2. Marqueurs moléculaires de l'inflammation

Il existe de nombreux marqueurs moléculaires impliqués dans la synovite, en particulier les cytokines pro- et anti-inflammatoires, produites par les cellules synoviales, les leucocytes infiltrants et les fibroblastes. Elles régulent l'activation et l'amplification de la réponse immunitaire intra-articulaire (de Grauw et al., 2009). Ces molécules jouent un rôle clé dans les synovites inflammatoires et septiques, et seront analysées dans l'étude (cf. **PARTIE II**).

Les MMPs, enzymes produites par les chondrocytes et cellules synoviales sous l'effet des cytokines, participent à la dégradation cartilagineuse ; leur concentration reflète la sévérité des lésions (Frisbie et al., 2001 ; Trumble et al., 2001).

La suite détaille les principales cytokines et marqueurs étudiés en **PARTIE II**.

a. Les cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle clé dans le déclenchement et la persistance de l'inflammation articulaire. L'**IL-1** stimule la production de prostaglandines, l'expression de molécules d'adhésion et la dégradation du cartilage. Le **TNF- α** , en synergie avec l'**IL-1**, active les cellules immunitaires et augmente la perméabilité vasculaire. L'**IL-6**, quant à elle, participe à la réponse systémique en induisant la synthèse de protéines de phase aiguë.

b. Les cytokines anti-inflammatoires et régulatrices

Les cytokines anti-inflammatoires jouent un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire afin de limiter les lésions tissulaires. L'**IL-10**, principale cytokine de ce groupe, inhibe la production de **TNF- α** et **d'IL-1 β** . L'**IL-4** et l'**IL-13** orientent la réponse vers un profil **Th2**, atténuant ainsi l'action des cytokines pro-inflammatoires de type Th1. Un déséquilibre entre **IFN- γ** et **IL-4** peut aggraver les lésions, notamment dans les formes chroniques. Le **TGF- β** , enfin, contribue à la réparation articulaire en stimulant la matrice extracellulaire et la prolifération des chondrocytes.

c. Les cytokines chimiokines et le recrutement cellulaire

Les chimiokines, telles que l'**IL-8 (CXCL8)**, **MCP-1 (CCL2)**, **RANTES (CCL5)** et **Eotaxine (CCL11)**, orchestrent le recrutement des cellules immunitaires vers les sites inflammatoires. L'**IL-8** cible spécifiquement les neutrophiles dans le liquide synovial. **MCP-1 (CCL2)** favorise l'afflux de monocytes et joue un rôle central dans le maintien de l'inflammation chronique. Eotaxine (**CCL11**) attire les éosinophiles, tandis que **RANTES (CCL5)** recrute lymphocytes T, éosinophiles et basophiles au sein des tissus synoviaux.

d. Les cytokines immunomodulatrices

Certaines cytokines, comme l'**IL-2**, l'**IL-12 (p70)** et l'**IFN- γ** , modulent finement la réponse immunitaire. L'**IL-2** stimule la prolifération des lymphocytes T et participe à l'équilibre des réponses T régulatrices. L'**IL-12 (p70)** favorise la différenciation des cellules **T en Th1**, induisant la production d'**IFN- γ** , qui active les macrophages et renforce l'immunité cellulaire.

e. Les cytokines de croissance et de réparation

Enfin, certaines cytokines interviennent dans la régénération articulaire. Le **FGF-2** (Fibroblast Growth Factor 2) stimule la prolifération des fibroblastes synoviaux et la réparation du tissu conjonctif. Le **G-CSF** (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) favorise la production de granulocytes par la moelle osseuse, renforçant la réponse immunitaire lors de synovites septiques ou de lésions tissulaires majeures.

Type	Molécule	Rôle principal	Autres effets
Cytokines pro-inflammatoire	IL-1a/1b	Induction de l'inflammation	Destruction du cartilage et des os, production de médiateurs inflammatoires
	IL-6	Phase aiguë de l'inflammation	Effets pléiotropiques sur l'inflammation, la réponse immunitaire et l'hématopoïèse
	IL-17A	Production de chimiokines pour le recrutement des neutrophiles	Recrutement des neutrophiles au site inflammatoire
	TNFa	Activation des cellules produisant des médiateurs inflammatoires	Stimule d'autres cytokines et médiateurs inflammatoires
Cytokine anti-inflammatoire	IL-10	Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires	Réduction des réactions inflammatoires et régulation de la réponse immunitaire
Facteur de croissance	GFG-2	Prolifération des fibroblastes	Stimule la réparation tissulaire impliquée dans la régénération des tissus endommagés
	G-CSF	Stimulation de la production de granulocytes par la moelle osseuse	Favorise l'expansion des cellules précurseurs des granulocytes
	GM-CSF	Stimulation des granulocytes et des macrophages	Réponse inflammatoire et immunité cellulaire
Chimiokine	Eotaxine (CCL11)	Recrutement des éosinophiles	Attire et active les éosinophiles dans les tissus inflammés
	Fractalkine (CX3CL1)	Chimiokine membranaire exprimée sur les cellules endothéliales	Recrutement des cellules immunitaires dans le système nerveux central et les vaisseaux sanguins
	IL-8 (CXCL8)	Recrutement des neutrophiles	Facilite l'adhésion des neutrophiles et des monocytes aux cellules endothéliales
	IP-10 (CXCL10)	Attire les lymphocytes T activés	Inhibition de l'angiogenèse, activité anti-tumorale
	MCP-1 (CCL2)	Recrutement des macrophages	Attire les macrophages anti-inflammatoires dans les tissus endommagés
	Rantes (CCL5)	Recrutement des monocytes	Exprimé après activation, recrute les monocytes pour moduler la réponse immunitaire
Cytokines spécifiques	IL-4	Stimulation des lymphocytes B, production d'éosinophiles	Active les lymphocytes B, contribue à la production d'IgE, régule l'activation des cellules T auxiliaires
	IL-5	Stimulation des lymphocytes B, production d'éosinophiles	Attire et active les éosinophiles, impliqués dans les réactions allergiques
	IL-12 p70	Régulation de l'immunité cellulaire	Induit la production de INF- γ , activation des cellules T et NK
	IL-13	Régule la production d'IgE	Impliqué dans la réponse immunitaire et la régulation des réactions allergiques
	IL-8	Activation des cellules T	Stimule la production de TNF-a, et joue un rôle dans la réponse immunitaire et inflammatoire
	IFNγ	Homéostasie des tissus et la réponse immunitaire	Active les macrophages, rôle majeur dans la réponse contre les infections virales et les tumeurs

Tableau II: Tableau bilan des cytokines et leurs rôles lors de synovites

C. Cascade inflammatoire

Les cytokines, principaux marqueurs de l'inflammation, orchestrent les différentes étapes de la réponse immunitaire, de son déclenchement à sa résolution. Leur connaissance est essentielle au diagnostic, au suivi et à la prise en charge des affections articulaires inflammatoires et septiques chez le cheval.

1. Initiation et Amplification de la Réponse Inflammatoire

La réponse inflammatoire débute souvent par un traumatisme ou une agression microbienne. Les macrophages et cellules dendritiques libèrent alors des cytokines comme l'**IL-1 β** et le **TNF- α** , déclenchant une réaction locale, activent l'endothélium vasculaire et favorisent l'extravasation des leucocytes vers l'articulation.

2. Recrutement et Activation des Cellules Immunitaires

L'infiltration de la cavité synoviale par des cellules immunitaires est un marqueur clé de l'inflammation articulaire, entraînant une hausse de la cellularité du liquide synovial. Chez le cheval sain, celle-ci reste inférieure à 500 cellules/ μ L, à prédominance mononucléée. Elle peut atteindre 5 000 cellules/ μ L dans les synovites non septiques, dominées par les macrophages et lymphocytes, et dépasser 30 000 cellules/ μ L en cas d'infection, avec une nette prédominance de neutrophiles.

Ce recrutement cellulaire est dirigé par des chimiokines telles que l'**IL-8 (CXCL8)**, qui attire les neutrophiles (Bertone et al., 2001), le **MCP-1 (CCL2)**, impliqué dans l'inflammation chronique via les monocytes (Frisbie et al., 2009 ; van Pelt & Doherty, 2008), et **RANTES (CCL5)**, qui cible les lymphocytes T et les éosinophiles (Andreassen et al., 2017).

En contexte septique, l'accumulation massive de neutrophiles s'accompagne de la libération de cytokines (**IL-1 β** , **TNF- α**), d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres. Si cette réponse vise initialement à contrôler l'infection, elle devient délétère lorsqu'elle persiste, provoquant des lésions synoviales et cartilagineuses irréversibles (Frisbie et al., 2008).

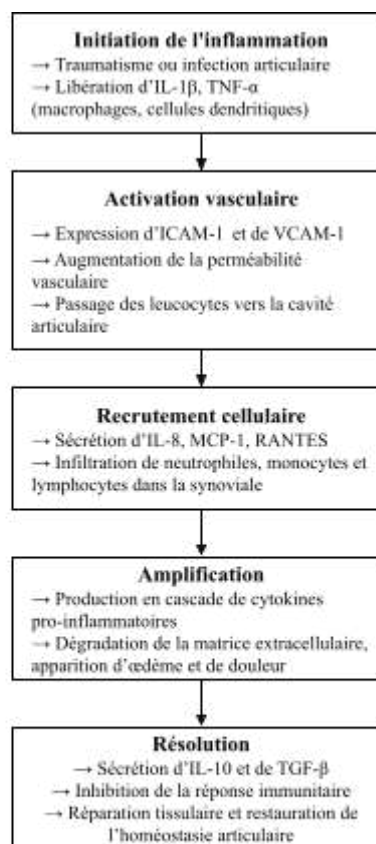


Figure 5: Étapes clés de la réponse inflammatoire au sein de l'articulation synoviale

3. Résolution de l'Inflammation

La résolution de l'inflammation repose sur un basculement du profil cytokinique, avec une diminution des médiateurs pro-inflammatoires et une montée des cytokines anti-inflammatoires telles que l'**IL-10** ou le **TGF- β** . Ces molécules limitent la réponse immunitaire, inhibent les enzymes cataboliques et stimulent la réparation des tissus. Elles favorisent également la synthèse de MEC et contribuent à restaurer un équilibre fonctionnel au sein de l'articulation (Frisbie et al., 2001).

4. Application Clinique et Diagnostic

L'analyse du profil cytokinique dans le liquide synovial ou le sang permet de distinguer synovite inflammatoire et septique. Des concentrations élevées de **TNF- α** , **IL-6** et **IL-8** sont rapportées en cas d'inflammation articulaire (Frisbie et al., 2006 ; Anderson et al., 2018), orientant vers des traitements ciblés, tels que les inhibiteurs de cytokines ou anticorps monoclonaux (McIlwraith et al., 2018 ; Bertone et al., 2001). Cette approche améliore la prise en charge et ouvre la voie à une médecine individualisée fondée sur le profil inflammatoire de chaque cheval (van Pelt et al., 2008).

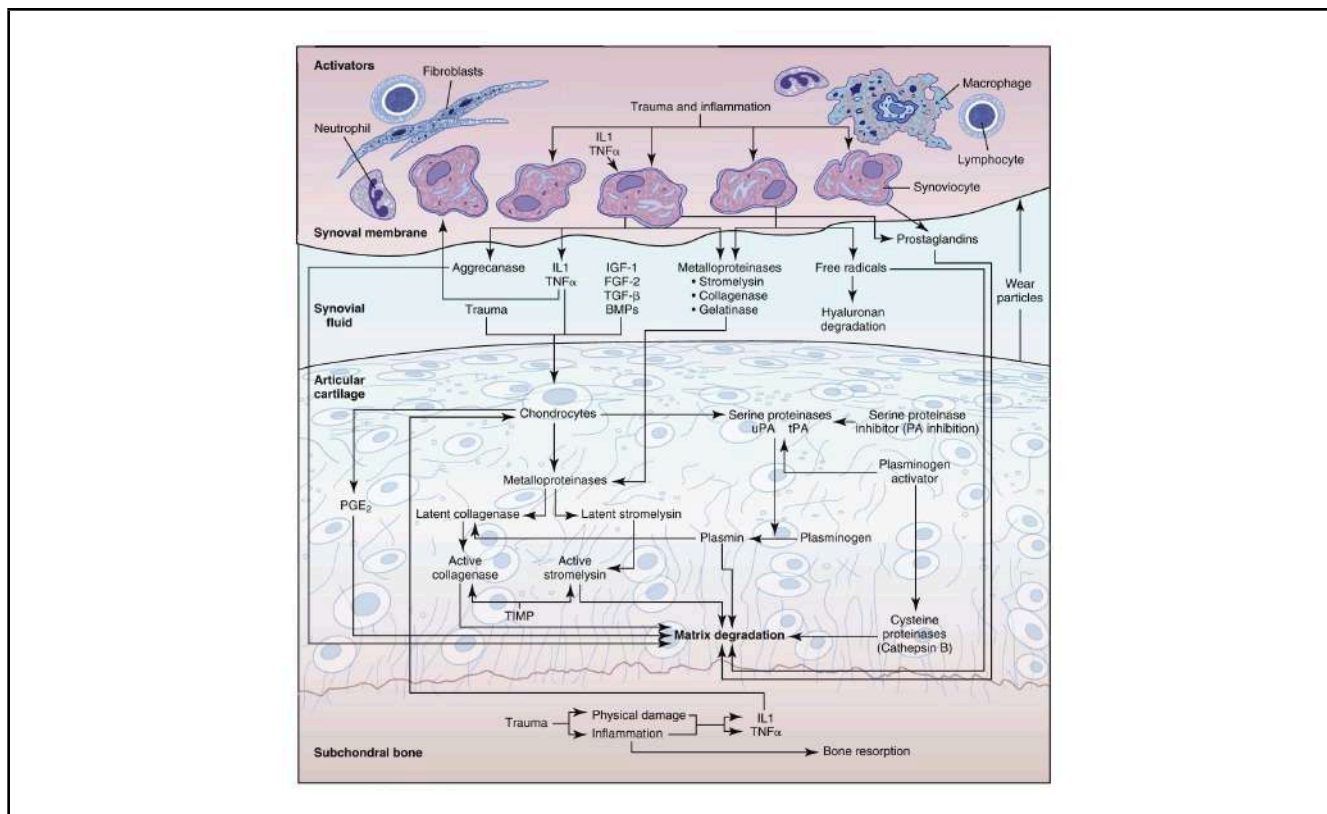


Figure 6: Mécanismes impliqués dans la dégradation du cartilage artériel.

L'inflammation et les traumatismes stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α) par la membrane synoviale, activant les MMPs (stromélysine, collagénase, gélatinase) et favorisant la dégradation matricielle. Les radicaux libres et la dégradation de l'acide hyaluronique contribuent à l'altération du liquide synovial. L'activation des protéases sériques (uPA, tPA) entraîne la conversion du plasminogène en plasmine, amplifiant la destruction tissulaire. La résorption osseuse sous-chondrale est stimulée par les prostaglandines et l'inflammation chronique. (d'après McIlwraith CW, 2005)

III. Moyens diagnostiques

A. Examen clinique

1. Commémoratifs, anamnèse et observations générales

La prise de commémoratifs constitue la première étape du diagnostic. Elle permet d'évaluer l'apparition et l'évolution des signes cliniques, la survenue de traumatismes, les antécédents d'injections intra-articulaires ou les conditions de vie du cheval (Frisbie et al., 2006). L'observation globale de l'animal complète cette phase, en identifiant des signes d'inconfort, de douleur ou une réticence à se déplacer, évocateurs d'une atteinte articulaire.

2. Inspection et palpation des articulations

L'inspection au repos permet de détecter des signes évocateurs d'atteinte articulaire : effusion, œdème, rougeur, chaleur, plaie suspecte ou déformation articulaire dans les cas chroniques (Taylor et al., 2021). La palpation évalue la douleur, la mobilité et la consistance des tissus. Une chaleur anormale, une fluctuation ou une douleur marquée indiquent une inflammation active. En cas de plaie, la synovite septique doit être suspectée en priorité (van Pelt et al., 2008)

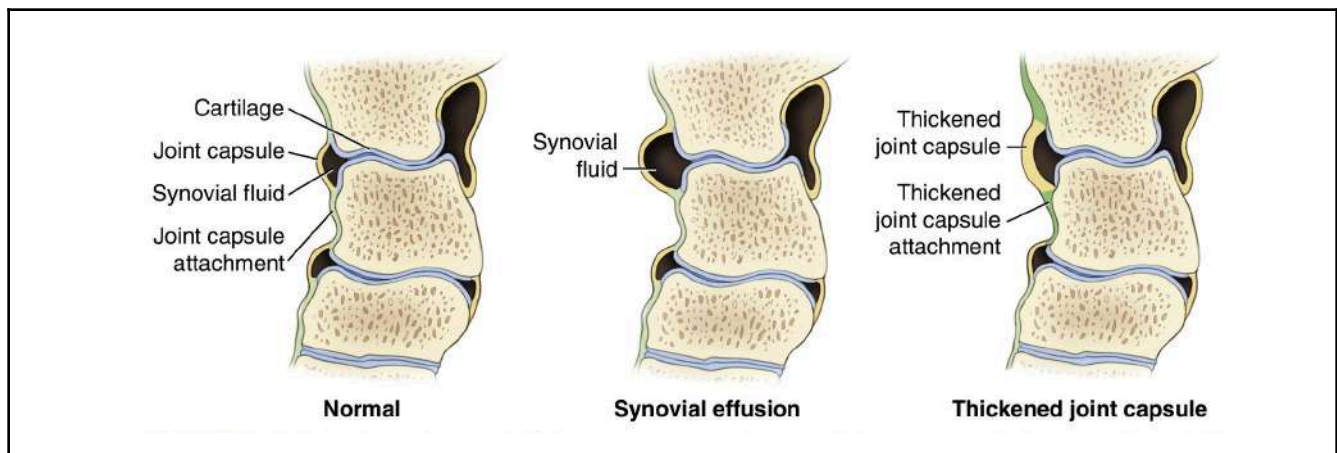


Figure 7: Représentation des variations de l'articulation synoviale.

À gauche, une articulation normale avec une capsule articulaire fine et un volume de liquide synovial physiologique. Au centre, un épanchement synovial marqué par une accumulation de liquide. À droite, un épaississement de la capsule articulaire et de ses attaches, pouvant être secondaire à une inflammation chronique (d'après McIlwraith CW, 2013).

3. Mobilisation articulaire

La manipulation passive articulaire permet d'évaluer l'amplitude des mouvements et de détecter des restrictions, crépitements ou douleurs induites. Une mobilité réduite peut résulter d'adhérences, de lésions cartilagineuses ou d'une inflammation marquée de la membrane synoviale (Agreste et al., 2021). Cette évaluation doit être réalisée avec précaution, notamment en cas de suspicion de synovite septique, pour éviter toute aggravation ou gêne supplémentaire (Frisbie et al., 2006).

4. Examen dynamique

L'examen du cheval en mouvement permet d'objectiver une boiterie associée à une douleur articulaire. L'observation se réalise d'abord au pas, puis au trot, sur différents types de sol (dur et souple), en ligne droite et sur le cercle. L'identification d'une boiterie unilatérale ou bilatérale, ainsi que son intensité (évaluée sur une échelle de 0 à 5), permet d'orienter l'examen vers une articulation cible (Agreste et al., 2021). Les tests de flexion, appliqués sur un membre en charge puis immédiatement suivis d'une évaluation de la locomotion, sont utilisés pour exacerber les signes cliniques. Leur positivité, bien qu'indirecte, suggère la présence d'une douleur articulaire ou périarticulaire (Frisbie et al., 2006).

5. Techniques complémentaires lors de l'examen clinique

Lorsque la localisation exacte de la douleur reste incertaine, le recours aux blocs anesthésiques locaux peut s'avérer utile. Cette technique consiste à administrer un anesthésique de manière aseptique à proximité d'une articulation suspecte pour en évaluer l'impact sur la boiterie. Une amélioration significative de la locomotion après injection permet d'inférer sur la localisation de la douleur (Adler et al., 2020).

B. Examens complémentaires

Plusieurs techniques permettent de mettre en évidence une synovite et appuyer le diagnostic mais aussi permettent un suivi de l'évolution par la suite. Il existe un large panel d'outils d'imagerie avancés permettant de mettre en avant une synovite articulaire telle que le scanner et l'IRM, ci-après uniquement un détail des techniques courantes qui ont été utilisées dans l'étude en **PARTIE II**.

1. Radiographie

La radiographie constitue une méthode de première intention pour l'évaluation des affections articulaires chez le cheval. Elle permet de visualiser les structures osseuses mais reste limitée pour l'exploration des tissus mous, tels que le cartilage ou la membrane synoviale.

a. Principes et techniques d'acquisition

La radiographie permet une visualisation fine de l'architecture osseuse grâce à l'absorption variable des rayons X selon la densité des tissus. Les réglages (kV, mAs) doivent être adaptés à la profondeur articulaire, avec des valeurs plus élevées pour l'épaule ou la hanche. Les différentes incidences (latéro-médiale, dorso-palmaire/plantaires, obliques) permettent une analyse tridimensionnelle. L'utilisation d'une grille anti-diffusante améliore la qualité d'image pour les structures profondes (Kamm et al., 2010).

b. Applications diagnostiques en pathologie articulaire

La radiographie est utile pour détecter diverses altérations osseuses associées aux processus arthrose ou d'inflammation :

- **Ostéophytes et enthésophytes**, signes de remodelage osseux réactionnel, sont fréquents dans les pathologies dégénératives ;
- **Remaniements osseux sous-chondraux**, tels que des zones de lyse ou de sclérose, sont caractéristiques des arthropathies évoluées;
- **Fractures ostéochondrales**, notamment dans les cas de traumatismes ou d'ostéochondrose disséquante (OCD), peuvent être identifiées avec précision ;
- **Déminéralisation osseuse**, signe d'une ostéite en cours ou d'une infection chronique, peut être détectée lors de synovites septiques avancées.

c. Radiographie et synovites septiques

En cas de synovite septique, la radiographie peut révéler un élargissement articulaire ou une capsule floue, bien que l'épanchement reste peu visible (Bertone et al., 2001). Une déminéralisation périarticulaire, signe d'ostéomyélite, apparaît après environ 10 jours, et des séquestres osseux peuvent se former. Toutefois, les signes radiographiques sont tardifs, limitant son utilité en phase aiguë. Elle reste précieuse pour le suivi, en complément d'autres modalités d'imagerie (Anderson et al., 2018).

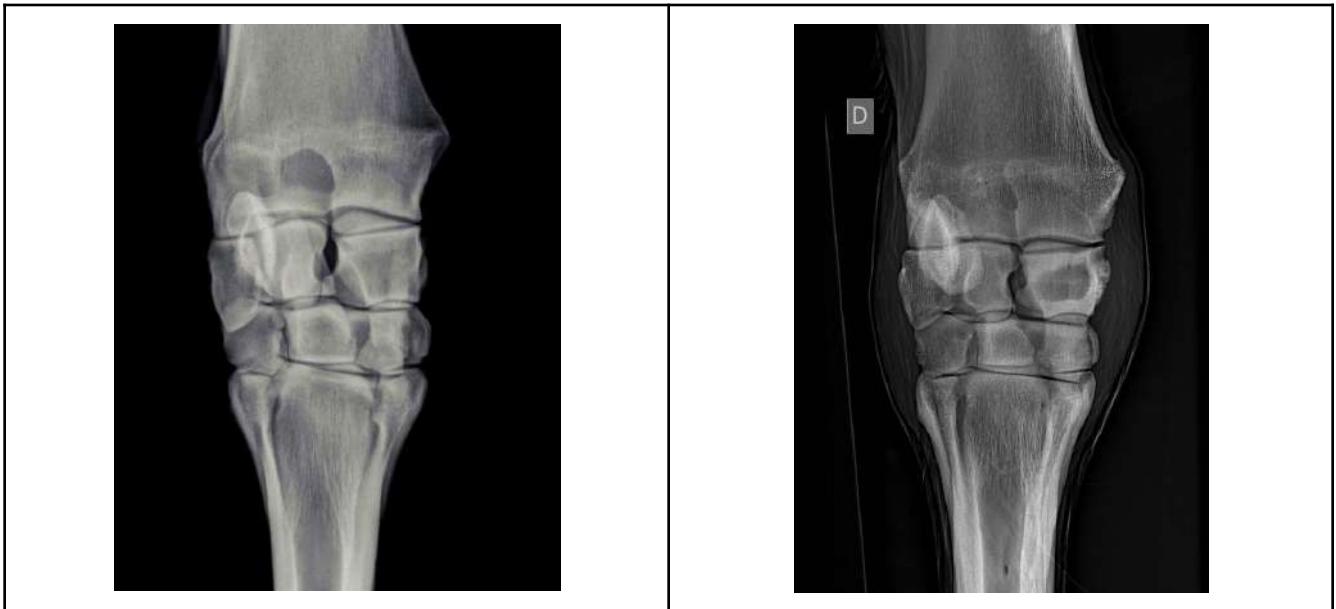


Figure 8: Images radiographiques: carpe droit normal (à gauche, d'après CIRALE), carpe droit inflammatoire (à droite d'après CISCO) avec lésion d'un kyste osseux sur l'os radial du carpe de l'antérieur droit et des proliférations osseuses en regard de l'os radial du carpe

2. Echographie

L'échographie est une technique d'imagerie non invasive qui permet l'obtention d'images des structures internes en temps réel. Elle est particulièrement bien adaptée à l'exploration des tissus mous, notamment la membrane synoviale, le liquide synovial, les ligaments et les tendons. Chez le cheval, cette modalité constitue un outil diagnostique incontournable dans l'évaluation des pathologies articulaires (Adler et al., 2020).

a. Principes et réglages de l'échographe

L'échographie utilise les ultrasons pour produire une image en niveaux de gris, dont la qualité dépend du réglage adapté à la profondeur articulaire. Les sondes haute fréquence (7,5–18 MHz) sont idéales pour les structures superficielles, tandis que les basses fréquences (2–5 MHz) pénètrent mieux les zones profondes, avec une résolution moindre (Agrete et al., 2021). La profondeur (2–4 cm pour les articulations distales, 6–10 cm pour les proximales) et le gain doivent être ajustés avec précision (Andreassen et al., 2017).

Le mode Doppler évalue la vascularisation et peut détecter une hypervascularisation typique des synovites septiques (Bertone et al., 2001). L'échographie permet ainsi de visualiser épanchements, épaissements synoviaux, dépôts fibrineux et anomalies périarticulaires, offrant un outil de terrain précieux en complément de l'examen clinique et de la synoviocentèse.

b. Applications diagnostiques en pathologie articulaire

L'échographie permet d'identifier plusieurs anomalies typiques des synovites, utiles au diagnostic différentiel entre atteinte inflammatoire et infectieuse. L'épanchement articulaire est fréquent, apparaissant sous forme d'une zone hypoéchogène ; en cas de synovite septique, il peut contenir des particules échogènes, signes de débris cellulaires ou de pus.

L'épaississement de la membrane synoviale est un autre signe courant, visible sous forme d'une paroi épaissie et hyperéchogène, témoignant d'une inflammation active. Des images de fibrose ou d'adhérences peuvent apparaître dans les formes évoluées, sous forme d'échos hyperéchogènes irréguliers dans la cavité articulaire.

La présence de débris, fibrine ou dépôts flottants traduit une inflammation marquée. L'échographie peut aussi révéler des anomalies périarticulaires (ligaments, enthésophytes, ostéophytes débutants), parfois non visibles en radiographie.



Figure 9: Image échographique (d'après CISCO) : épaississement sévère de la membrane synoviale au niveau du récessus plantarolatéral de l'articulation tibio-tarsienne droite et distension substantielle des récessus articulaires tibio-tarsiens associée à la présence de matériel hétérogène au sein des récessus.

3. Arthroscopie

L'arthroscopie est la technique de référence pour explorer et traiter les lésions intra-articulaires chez le cheval. Elle permet une visualisation directe et dynamique des structures comme la membrane synoviale ou le cartilage, détectant des lésions précoces invisibles en imagerie conventionnelle. Son intérêt est majeur dans les synovites septiques ou chroniques, grâce à son double rôle diagnostique et thérapeutique.

a. Principes et matériel utilisé en arthroscopie

L'arthroscopie consiste à introduire un endoscope rigide dans l'articulation via de petites incisions. Relié à une caméra HD et une source lumineuse, il offre une observation précise. Une pompe d'irrigation assure la visibilité et limite les saignements. Des instruments comme trocart, pinces, shaver ou fraise permettent le retrait des tissus pathologiques. La taille de l'optique varie selon l'articulation : 2,7 mm pour le boulet, 4 mm pour le grasset, 6 mm pour l'épaule ou la hanche (van Pelt et al., 2008).

b. Applications diagnostiques et thérapeutiques en cas de synovite

L'arthroscopie est indiquée dans plusieurs situations cliniques, notamment :

- **L'évaluation directe de la membrane synoviale**, permettant de détecter des formes hyperplasiques, hypertrophiques ou fibrineuses, caractéristiques des processus inflammatoires actifs.

- **L'identification des lésions cartilagineuses précoces**, telles que des zones d'érosion, de fissuration ou de ramollissement du cartilage, qui sont souvent invisibles aux examens d'imagerie classiques.
- **La détection d'adhérences intra-articulaires**, fréquentes dans les formes chroniques ou post-infectieuses, altérant la mobilité articulaire.
- **Le lavage et le débridement en cas de synovite septique**, qui permettent l'élimination des débris inflammatoires, des micro-organismes et des dépôts de fibrine.
- **Le prélèvement de biopsies synoviales**, à visée histologique ou microbiologique, utile dans les diagnostics complexes ou lorsque l'origine septique est incertaine.

Dans les synovites septiques, l'arthroscopie permet un lavage articulaire intensif, éliminant agents pathogènes et médiateurs inflammatoires, ce qui réduit la charge bactérienne et préserve les structures articulaires (Cousty et al., 2017). En synovite non septique, elle offre une évaluation précise des lésions et permet le retrait ciblé des tissus altérés, guidant ainsi le traitement selon la gravité des atteintes (van Pelt et al., 2008).

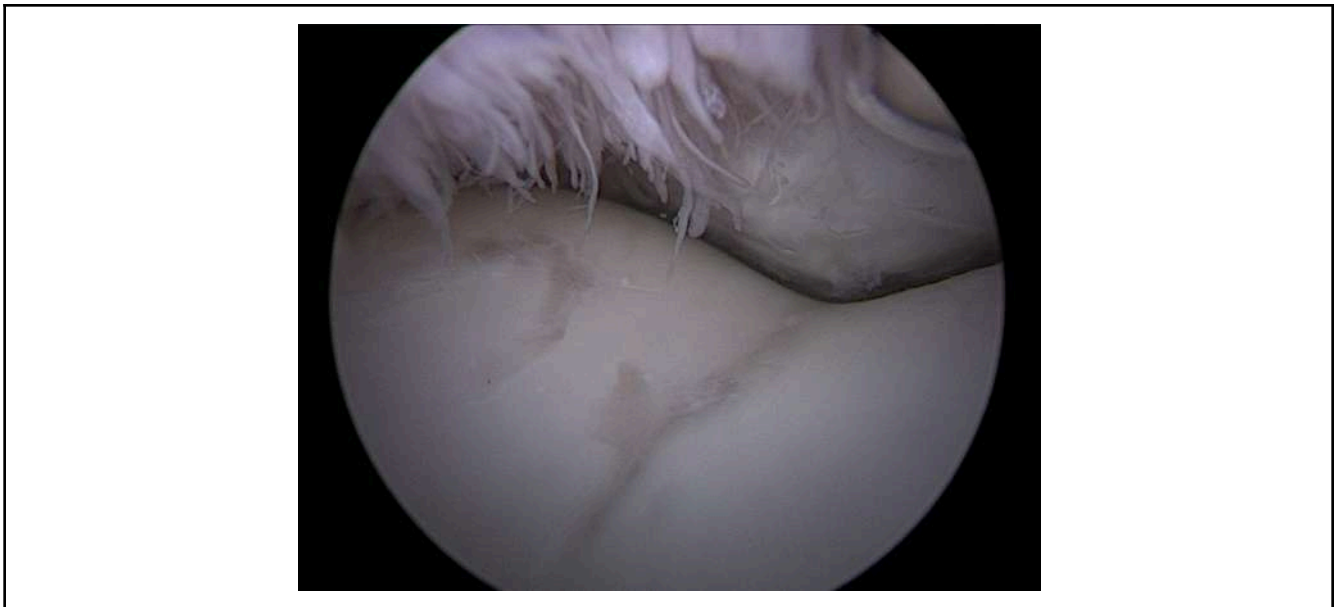


Figure 10: Image arthroscopique: Articulation métacarpo-phalangienne droite inflammatoire avec épaissement et hypertrophie marquée des franges synoviales et multiples lésions en lignes d'usures sur la surface articulaire

4. Histologie

L'analyse histologique de la membrane synoviale intervient souvent dans un second temps et permet de caractériser les modifications cellulaires et tissulaires associées aux synovites inflammatoires et septiques. Elle fournit des informations précises sur la nature des lésions synoviales, l'intensité de l'infiltration cellulaire, la présence de remaniements de la matrice extracellulaire et permet de différencier les formes aiguës, chroniques ou infectieuses (Frisbie et al., 2001 ; Gynther et al., 1998).

a. Techniques de prélèvement et préparation des échantillons

Deux méthodes sont utilisées pour obtenir un échantillon synovial à visée histologique. La biopsie arthroscopique, réalisée avec des pinces endoscopiques, cible précisément les zones représentatives tout en limitant les lésions des tissus voisins. La biopsie par trocart, plus simple et réalisée à l'aveugle, présente un risque accru de prélèvement non représentatif, notamment en cas de synovite focale (van Pelt et Doherty, 2008).

Les échantillons sont fixés dans du formol tamponné à 10 %, inclus en paraffine, puis coupés en sections de 3 à 5 µm pour l'analyse microscopique.

b. Colorations histologiques utilisées en pathologie synoviale

L'analyse histologique repose sur plusieurs techniques de coloration permettant d'examiner la structure, l'activité cellulaire et la matrice extracellulaire de la membrane synoviale :

- **Hématoxyline-Éosine-Safran (HES)** : coloration de base pour visualiser les infiltrats inflammatoires et les altérations architecturales.
- **Bleu de Toluidine** : utilisé pour détecter les glycosaminoglycanes (GAG), utiles pour évaluer la dégradation du cartilage dans les synovites chroniques.
- **Coloration de PAS (Acide Périodique de Schiff)** : permet la mise en évidence de dépôts de fibrine ou de matériel mucoïde dans la cavité articulaire.
- **Immunohistochimie (IHC)** : utilisée pour identifier des protéines spécifiques comme **IL-1β**, **TNF-α** ou les **MMPs (MMP-3 et MMP-13)**, indicateurs d'une dégradation active (Agreste et al., 2021).

c. Caractéristiques histologiques des synovites

i. Synovites inflammatoires non septiques

Ces formes présentent une hyperplasie des synoviocytes et une infiltration lymphocytaire et macrophagique, signe d'une activation immunitaire modérée. L'hypermécanisation, marquée par une augmentation et une dilatation des capillaires, est détectable via des marqueurs comme **CD31** (Bertone et al., 2001). Une fibrose modérée peut être présente, indiquant une inflammation chronique non infectieuse (Andreassen et al., 2017).

ii. Synovites septiques

En cas d'infection articulaire, les lésions sont plus sévères. La membrane synoviale et la cavité articulaire présentent une infiltration massive de neutrophiles, marquant une réponse inflammatoire aiguë (Frydendal et al., 2021). On retrouve également une nécrose tissulaire avec destruction des couches superficielles, souvent associée à une thrombose des capillaires synoviaux, compromettant l'apport vasculaire. Des colonies bactériennes peuvent être visualisées à l'aide de colorations spécifiques comme le Gram ou par hybridation in situ (FISH), confirmant le caractère infectieux de l'atteinte.

iii. Synovites chroniques et dégénératives

Les formes évolutives ou chroniques sont marquées par une fibrose synoviale, traduite histologiquement par un épaissement progressif de la membrane avec accumulation de collagène de type I et III. Dans certains cas, une métaplasie cartilagineuse peut être observée, où les synoviocytes prennent un phénotype chondroïde. Ces altérations s'accompagnent fréquemment de formation d'ostéophytes à l'interface osseuse, témoins de processus arthrosiques avancés (Agreste et al., 2021 ; Balblanc et al., 1991).

d. Intérêt de l'histologie dans le suivi des synovites

L'examen histologique ne se limite pas au diagnostic : il permet aussi de suivre l'évolution sous traitement, en évaluant les modifications cellulaires et tissulaires de la membrane synoviale. En cas de synovite septique, une diminution de l'infiltrat neutrophilique après lavage ou antibiothérapie témoigne d'une résolution en cours. Plus largement, les caractéristiques histologiques permettent de différencier une inflammation persistante d'un remaniement cicatriciel. La détection de fibrose ou d'hyperplasie villositaire chronique peut orienter vers une rééducation ciblée ou une intervention chirurgicale complémentaire (Andreassen et al., 2017).

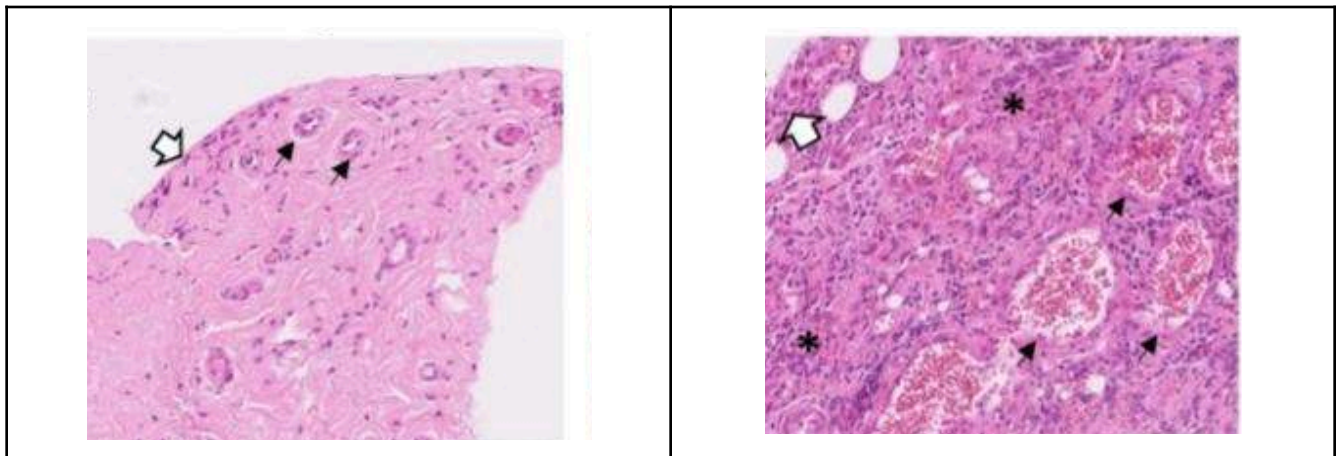


Figure 11: Images histologiques de la membrane synoviale :normale (à gauche), inflammatoire (à droite) avec prolifération des cellules de la couche synoviale (flèche creuse blanche), formation d'agrégats inflammatoires (*) et augmentation du nombre de vaisseaux sanguins (flèches noires)

5. Analyse synoviale

L'analyse du liquide synovial fournit des informations pour distinguer les affections articulaires d'origine inflammatoire de celles d'origine septique. Elle repose sur plusieurs paramètres fondamentaux, notamment l'aspect macroscopique (couleur, limpidité), la viscosité, la cellularité et la concentration en protéines. L'évaluation peut être complétée par la mesure de biomarqueurs inflammatoires et enzymatiques, qui aident à préciser l'étiologie et la sévérité de l'atteinte articulaire (McIlwraith et al., 2001 ; Kumavat et al., 2021).

a. Synoviocentèse : technique de prélèvement du liquide synovial

La ponction articulaire, ou synoviocentèse, ou encore arthrocentèse est effectuée dans des conditions strictes d'asepsie afin de prévenir toute contamination iatrogène. Bien que la technique varie selon l'articulation concernée, certains principes sont universels.

i. Matériel nécessaire

Aiguille stérile :

- 18 à 20 G pour les articulations profondes (grassets).
- 20 à 22 G pour les articulations superficielles (boulet, carpe)

Seringue de 5 à 10 mL avec aspiration lente pour éviter l'hémodilution du liquide prélevé.

Solution antiseptique (chlorhexidine ou polyvidone iodée) pour désinfection cutanée (scrub).

Matériel stérile: gants, compresses, tubes de prélèvement (EDTA pour la cytologie, tube sec pour la biochimie et la bactériologie).

ii. Procédure standard

1. Contention du cheval : sédation selon les protocoles habituels, immobilisation du membre concerné.
2. Préparation du site de ponction : tonte et désinfection par scrub large de la zone articulaire.
3. Localisation du point de ponction : dépend de l'anatomie de l'articulation ciblée
4. Introduction de l'aiguille perpendiculairement à la peau jusqu'à pénétration de la cavité articulaire.
5. Aspiration lente du liquide synovial (1 à 5 mL généralement suffisants).
6. Transfert immédiat dans les tubes appropriés et analyse rapide pour éviter toute dégradation cellulaire ou enzymatique (Frisbie et al., 2001; Werpy et al., 2003).

b. Paramètres d'analyse du liquide synovial

Chez un cheval sain, le liquide synovial est limpide à légèrement jaunâtre, visqueux et faiblement cellulaire (< 500 cellules/ μ L). Sa viscosité est principalement due à la présence d'acide hyaluronique produit par les synoviocytes de type B

Le liquide synovial inflammatoire non septique est légèrement trouble, modérément cellulaire (500–5 000 cellules/ μ L, mononucléées), avec protéines < 4 g/dL et viscosité réduite (Frisbie et al., 2001 ; Bertone et al., 2001). En cas de synovite septique, il devient opaque à purulent, très cellulaire (> 30 000 cellules/ μ L, neutrophiles>80%), protéines > 4 g/dL, avec parfois des bactéries visibles à la coloration de Gram ou en culture.

c. Analyse biochimique et biomarqueurs inflammatoires

i. Protéines totales

La concentration en protéines est un marqueur classique de l'inflammation synoviale

- < 2,5 g/dL : articulation considérée comme saine.
- 2,5 – 4 g/dL : valeur intermédiaire, suggérant une inflammation modérée (souvent non septique).
- 4 g/dL : fortement évocateur d'une synovite septique (Frisbie et al., 2001 ; Werpy et al., 2003).

ii. Analyse du glucose et du lactate

Une diminution du glucose (< 40 mg/dL) est fortement suggestive d'une infection bactérienne active, les bactéries utilisant le glucose comme substrat énergétique. Une élévation du lactate (> 4 mmol/L) reflète une souffrance tissulaire et métabolique, et constitue un marqueur utile dans l'orientation vers une synovite septique.

d. Analyse cytologique et recherche de bactéries

L'analyse cytologique du liquide synovial est un outil diagnostique fondamental dans le cadre des synovites, notamment lorsqu'une origine septique est suspectée.

- La **coloration de May-Grünwald-Giemsa** permet de différencier les types cellulaires présents dans le liquide (mononucléaires, neutrophiles), orientant vers une synovite inflammatoire ou infectieuse.
- La **coloration de Gram** permet de visualiser directement les bactéries intra-articulaires, Gram positif ou négatif.
- La **culture bactérienne**, sur milieux aérobie et anaérobie, reste la méthode de référence pour identifier les agents pathogènes.
- La **PCR** (réaction de polymérisation en chaîne) est particulièrement utile dans les cas de synovite d'origine suspectée atypique, notamment pour les germes difficiles à cultiver comme *Mycoplasma spp.* (Frisbie et al., 2001; van Pelt & Doherty, 2008).

e. Intérêt de l'analyse synoviale dans le suivi des synovites

L'analyse synoviale permet de suivre l'évolution clinique : une baisse de la cellularité, des protéines et des cytokines pro-inflammatoires traduit une amélioration, tout comme le retour de la viscosité. L'absence de croissance bactérienne confirme la résolution d'une infection. Simple et peu invasive, cette analyse complète l'imagerie et l'arthroscopie pour orienter le traitement et affiner le pronostic.

Moyen diagnostique	Articulation saine	Synovite articulaire
Clinique	Souple, sans douleur, sans chaleur	Effusion, distension, douleur, chaleur, boiterie
Radiographie	Structures osseuses normales, lignes articulaires nettes	Déminéralisation, ostéophytes, fractures, espace élargi
Echographie	Membrane fine, liquide hypoéchogène, pas d'épanchement	Épanchement, synoviale épaissie, débris flottants, hypervascularisation, remodelage articulaire
Arthroscopie	Synovie lisse, franges régulières, cartilage intègre	Hyperplasie, fibrine, adhérences, cartilage érodé
Histologie	Synoviocytes réguliers, peu vascularisés, matrice intacte	Hyperplasie, infiltrats inflammatoires, nécrose, fibrose
Synoviocentèse	Liquide clair, visqueux, < 500 cellules/ μ L, protéines < 2,5 g/dL	Turbide ou purulent, > 5 000 (inflammatoire) à > 30 000 (septique) cellules/ μ L, protéines > 2,5–4 g/dL, présence de neutrophiles et bactéries

Tableau III: Tableau bilan des examens complémentaires à faire pour explorer une synovite

IV. Traitements, pronostic et suivi

A. Traitement

1. Approches locales

En cas de synovite traumatique avec plaie, la décontamination locale est essentielle. Des antiseptiques comme la polyvidone iodée ou la chlorhexidine sont utilisés en première intention, sans injection intra-articulaire en raison de leur cytotoxicité (McIlwraith et al., 2012 ; Morton, 2005). Un lavage abondant au sérum physiologique est recommandé pour réduire la charge bactérienne (Cousty et al., 2017). Le pansement compressif, surtout en phase aiguë, limite l'œdème, stabilise l'articulation et réduit l'infiltration inflammatoire (Frisbie et al., 2000 ; Steel, 2008). Il doit être adapté à la zone concernée pour éviter toute compression excessive. Après lavage articulaire, un pansement stérile est indispensable en cas de synovite septique. La cryothérapie, appliquée dans les 24 à 48 h suivant les signes cliniques, réduit l'hyperhémie, l'œdème et la douleur grâce à ses effets vasoconstricteurs et antalgiques (Pease, 2012). Packs de glace, compresses froides ou bains doivent être choisis selon la localisation et la tolérance du cheval. Elle constitue un traitement adjuvant efficace, notamment après traumatisme ou chirurgie.

2. Traitements médicamenteux

a. Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont le traitement de première intention des synovites, en inhibant la COX et la production de prostaglandines, ce qui réduit douleur, hyperhémie et épanchement. Chez le cheval, la phénylbutazone et la flunixin méglumine, administrées par voie orale ou IV, sont efficaces dans les formes aiguës post-traumatiques ou dégénératives (Fradette et al., 2007). Un usage prolongé ou à forte dose expose à des effets digestifs ou rénaux, surtout en cas de déshydratation (Steel, 2008). Une surveillance est donc nécessaire. Les AINS sont souvent combinés à des traitements physiques ou intra-articulaires pour renforcer leur efficacité (Frisbie et al., 2006).

b. Antibiothérapie

En cas de synovite septique, une antibiothérapie est instaurée dès la suspicion, avant les résultats de culture. Elle associe généralement une bêta-lactamine (pénicilline G) à un aminoglycoside (gentamicine) pour couvrir les bactéries Gram+ et Gram-. Une injection intra-articulaire de gentamicine, amikacine ou cefquinome, souvent après lavage, permet d'atteindre des concentrations locales élevées (Cousty et al., 2017). Le traitement est ensuite ajusté selon l'antibiogramme, mais une couverture empirique large reste indispensable en urgence. Le suivi repose sur les paramètres synoviaux, la réponse clinique et l'évolution de la boiterie. En l'absence d'amélioration sous 24–48 h, une réévaluation est nécessaire.

c. Autres

En complément des traitements classiques, certaines approches biologiques visent à moduler l'inflammation et soutenir la régénération articulaire (Kawcak et al., 2011). L'acide hyaluronique, injecté en intra-articulaire, restaure la viscosité synoviale et limite les cytokines pro-inflammatoires, avec des effets bénéfiques dans les formes chroniques (Neuenschwander et al., 2019 ; Niemelä et al., 2019). Le plasma riche en plaquettes (PRP), riche en facteurs de croissance, réduit IL-1 β et TNF- α , améliorant douleur et inflammation (Frisbie et al., 2007). L'IRAP (Interleukine-1 Receptor antagonist Protein) diminue les marqueurs inflammatoires et améliore l'histologie synoviale en modèle expérimental (Frisbie et al., 2001). Les cellules souches mésenchymateuses et chondrocytes autologues, aux effets immunomodulateurs, sont en cours d'évaluation pour les synovites chroniques ou réfractaires (Stewart et al., 2011 ; Rakic, 2017 ; Kearney et al., 2022).

3. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical des synovites repose sur le lavage articulaire par arthroscopie, particulièrement indiqué en cas de synovite septique ou traumatique avec lésions associées. Cette technique permet une exploration visuelle, l'élimination ciblée des débris et un lavage abondant (Sauvage et al., 2018 ; Cousty et al., 2017 ; Watkins et al., 2021). En général, 10 à 15 L de sérum physiologique ou de Ringer lactate sont utilisés sous contrôle direct (Morton, 2005). Réalisée précocement (dans les 24–48 h), l'intervention améliore nettement le pronostic, surtout chez les chevaux de sport.

B. Pronostic

Le pronostic des synovites dépend du délai diagnostique, de la réactivité du traitement et de l'ampleur des lésions. En forme non septique, une prise en charge rapide permet souvent une récupération sans séquelles si le cartilage est intact (van Pelt et al., 2008). En revanche, un traitement tardif ou une inflammation chronique favorise la fibrose et la dégradation cartilagineuse (Rahmati et al., 2016). Les formes septiques présentent un pronostic plus réservé, avec un risque élevé de lésions ostéocondrales irréversibles, notamment chez les chevaux de sport (Frisbie et al., 2006).

C. Suivi post-thérapeutique

1. Mobilisation et rééducation

La reprise progressive de l'exercice est essentielle après une synovite. Une mobilisation douce précoce limite le risque d'ankylose et favorise la résorption des épanchements (Frisbie et al., 2006). Elle doit être adaptée à la gravité des lésions et à l'évolution clinique. La prise en charge commence par une phase de repos pour limiter les contraintes articulaires, suivie d'un retour progressif au travail sur terrain plat et en ligne droite. L'intensité est ajustée selon la réponse clinique, l'évolution du liquide synovial et les examens de suivi. Un contrôle vétérinaire régulier optimise le pronostic fonctionnel (Bertone et al., 2001).

2. Suivi par imagerie

L'échographie permet de contrôler l'état de la membrane synoviale et de détecter d'éventuelles anomalies résiduelles, telles qu'un épaississement synovial persistant ou la formation d'adhérences. Elle permet également d'évaluer la disparition de l'épanchement synovial et la réorganisation des tissus. En complément, un suivi radiographique peut s'avérer utile pour détecter d'éventuels remaniements osseux secondaires, en particulier dans les cas de synovite septique ou chronique.

3. Analyse du liquide synovial

Le suivi biologique par analyse synoviale constitue un indicateur fiable de la résolution de l'inflammation articulaire. Une baisse progressive de la cellularité, ainsi qu'un retour à une viscosité normale du liquide, traduisent une amélioration clinique (van Pelt & Doherty, 2008). En cas de doute ou de persistance de signes inflammatoires, des ponctions répétées peuvent être pratiquées afin de confirmer la diminution de l'activité inflammatoire (Frisbie et al., 2006).

PARTIE II: ETUDE EXPERIMENTALE-

Analyse d'un jeu de données

I. Introduction

A. Objectifs

L'inflammation articulaire représente une pathologie majeure en médecine équine, touchant aussi bien les chevaux de sport que de loisir. Comme évoqué précédemment, elle peut être d'origine aseptique (traumatique, dégénérative ou inflammatoire chronique) ou septique (infectieuse). Cette distinction reste un enjeu important pour la prise en charge clinique car elle conditionne directement le traitement à instaurer, les modalités de suivi ainsi que le pronostic fonctionnel à moyen et long terme.

Cependant, à prime abord, les synovites septiques et non septiques présentent des signes cliniques souvent similaires, douleur, distension articulaire, chaleur locale, rendant le diagnostic différentiel parfois difficile, surtout en phase aiguë. Un diagnostic rapide et fiable est donc primordial pour éviter la progression vers des lésions cartilagineuses irréversibles de l'articulation synoviale.

Les avancées récentes en analyse du liquide synovial et des tissus articulaires permettent désormais d'explorer finement les mécanismes inflammatoires intra-articulaires. Le dosage de cytokines en particulier et déjà effectué sur des inflammations non septiques (Frisbie et al., 2006 ; Anderson et al., 2018), offre une approche prometteuse pour distinguer les formes septiques et non septiques sur la base de profils biochimiques spécifiques.

Ce travail vise à étudier de manière conjointe les modifications du liquide synovial et de la membrane synoviale chez les chevaux atteints de synovite, en les confrontant aux données cliniques et macroscopiques issues de l'arthroscopie et de l'histologie à l'analyse de cytokines dans le liquide synovial, afin d'identifier des signatures inflammatoires propres à chaque type de synovite. Elle s'inscrit dans une démarche de médecine translationnelle, croisant approches cliniques et moléculaires, dans le but d'améliorer le diagnostic précoce et d'orienter la prise en charge des chevaux atteints de synovites septiques. L'objectif principal de cette étude est de caractériser les profils inflammatoires des synovites inflammatoires non septiques et septiques, en se concentrant sur deux éléments majeurs de l'articulation siège de l'inflammation vue dans la partie précédente : le liquide synovial, qui reflète l'environnement biochimique local, et la membrane synoviale, principal tissu impliqué dans la production des médiateurs de l'inflammation. Ce protocole a été mené dans une démarche intégrative, associant des données issues de la pratique clinique. Les résultats obtenus pourront constituer une base de réflexion pour développer, à terme, des outils diagnostiques complémentaires ou des critères d'interprétation plus ciblés en fonction du type d'inflammation synoviale.

B. Hypothèses

Les concentrations de certaines cytokines, notamment les pro-inflammatoires comme **l'IL-1 β** , **l'IL-6** et **le TNF- α** , ainsi que la cytokine modulatrice **IL-10**, varient significativement selon l'origine septique ou non septique de la synovite. Ces médiateurs reflètent la sévérité de l'inflammation locale, en lien avec les observations cliniques, macroscopiques (arthroscopie) et histologiques (Frisbie et al., 2006 ; Anderson et al., 2018). Dans les formes septiques, les taux élevés **d'IL-1 β** et **de TNF- α** traduisent une activation intense de la cascade inflammatoire, tandis qu'en cas de synovite non septique, le profil est généralement moins marqué, avec une réponse plus modulée.

L'identification de ces profils cytokiniques dans le liquide synovial ouvre des perspectives intéressantes en pratique clinique. Elle pourrait permettre une détection plus précoce des cas septiques, avant même l'obtention des résultats bactériologiques, tout en guidant le choix thérapeutique, notamment par l'utilisation d'inhibiteurs ciblés ou de thérapies biologiques (McIlwraith et al., 2018). Une telle approche, individualisée selon le profil inflammatoire, pourrait contribuer à limiter les lésions secondaires et à améliorer le pronostic fonctionnel des articulations atteintes.

Les synovites inflammatoires aseptiques et septiques impliquent des processus physiopathologiques différents, qui se traduisent par des modifications spécifiques au niveau du liquide synovial et de la membrane synoviale. Il est attendu que certaines cytokines pro-inflammatoires présentent des concentrations significativement plus élevées dans les formes septiques, traduisant une activation plus intense de la réponse inflammatoire innée, comme l'ont suggéré Bertone et al. (2001) dans leurs travaux sur l'analyse du liquide synovial en milieu non septique. À ces médiateurs s'ajoute **IL-10**, considérée comme un régulateur de l'inflammation, dont l'élévation dans les cas septiques pourrait refléter une tentative de modulation du processus inflammatoire (Kamm et al., 2010).

Il est également supposé que ces altérations biochimiques s'accompagnent de modifications structurales de la membrane synoviale, observables à la fois sur le plan histologique et macroscopique. La littérature décrit des scores histologiques plus élevés en cas d'inflammation septique, avec notamment une infiltration neutrophilique marquée, un remaniement vasculaire et une hyperplasie de l'intima (Krenn et al., 2006 ; McIlwraith et al., 2010). L'étude d'Agreste et al. (2021) a par ailleurs souligné la complémentarité entre l'observation arthroscopique des lésions et l'analyse histologique pour décrire l'état inflammatoire synovial, bien que leurs travaux aient porté essentiellement sur des formes aseptiques.

Enfin, il est envisagé que la confrontation des données issues du liquide synovial, de la membrane synoviale et des observations arthroscopiques permette de décrire des profils inflammatoires cohérents et différenciés selon l'origine de la synovite. Des études antérieures ont parfois mis en évidence des disparités entre les concentrations de certains médiateurs et les observations macroscopiques ou tissulaires, tandis que d'autres, comme celles de Zayed et al. (2016), ont démontré un impact direct de certaines cytokines (notamment **IFN- γ** et **TNF- α**) sur le devenir cellulaire local. L'identification de ces profils pourrait contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les synovites équinés, et ouvrir des perspectives vers la mise en évidence de biomarqueurs pertinents, à l'instar des travaux exploratoires de Brown et al. (2020) sur **IL-17** dans les articulations cervicales.

C. Objectifs spécifiques

- Identifier les cytokines impliquées dans les synovites et caractériser leurs profils d'expression selon l'étiologie septique ou non septique chez le cheval.
- Évaluer la corrélation entre les concentrations cytokiniques, les scores arthroscopiques et histologiques de la membrane synoviale.
- Apprécier la valeur diagnostique et pronostique de ces biomarqueurs et proposer leur intégration en pratique vétérinaire équine.

II. Matériel et méthode

A. Critère d'inclusion dans l'étude

L'étude a été conduite sur un total de 70 chevaux, admis au sein du Centre International de Santé du Cheval d'Oniris (CISCO) entre 2023 et 2024. Étude approuvée par le comité d'éthique (CERVO-2023-23-V). Les chevaux ont été répartis en trois groupes selon des critères cliniques et arthroscopiques clairement définis:

- **Groupe 1** (n=26) : chevaux ayant subi une arthroscopie élective ou thérapeutique, en particulier pour des lésions d'OCD. Ce groupe représente la population de référence pour l'analyse d'un liquide synovial non septique, dans un contexte articulaire cliniquement stable ou faiblement inflammatoire.
- **Groupe 2** (n=25) : chevaux présentant une synovite septique aiguë confirmée ayant nécessité un lavage arthroscopique en urgence. Ces cas permettent d'évaluer les caractéristiques biochimiques et histopathologiques spécifiques à l'infection intra-articulaire. Le diagnostic de synovite septique repose sur les résultats de l'analyse conventionnelle et cytologique du liquide synovial, incluant une cellularité supérieure à 30 000 cellules/ μ L, une concentration en protéines totales supérieure à 40 g/L et un pourcentage de neutrophiles supérieur à 80 %.
- **Groupe 3** (n=19) : chevaux présentant des lésions péri-articulaires (ex. : fractures péri-articulaires, cellulites, plaies péri-capsulaires) sans effraction de la cavité synoviale ni indication d'arthroscopie. Ce groupe offre une perspective sur l'impact de pathologies inflammatoires périphériques sur le micro-environnement synovial.

Tous les chevaux ont bénéficié d'une synoviocentèse selon les protocoles standards avant intervention ou en admission. Pour les **groupes 1 et 2**, une biopsie synoviale a été réalisée au moment de l'arthroscopie.

1. Période de l'étude

L'étude a été menée entre mai 2023 et avril 2024 au sein du Centre d'Investigation en Santé et Chirurgie Orthopédique (CISCO) de l'École Nationale Vétérinaire de Nantes. La sélection des cas s'est faite sur la base des admissions cliniques, en veillant à assurer une répartition équilibrée des groupes d'étude afin de garantir une analyse statistique robuste.

2. Chevaux inclus et analyse des dossiers médicaux

Au total, 70 chevaux ont été inclus dans les trois groupes définis. Les dossiers médicaux ont été analysés afin de recueillir les commémoratifs, les antécédents cliniques, les traitements administrés avant inclusion, le type de lésion diagnostiqué ainsi que les résultats des examens complémentaires réalisés (radiographies, échographies, etc). Un document de renseignement du cheval et un document d'accord par le propriétaire pour entrer dans l'étude ont été donnés et approuvés (**Annexe 1**) L'étude est validée par le comité d'éthique d'Oniris (CERVO-2023-23-V). Tous les chevaux ont à la suite des résultats obtenus, reçu un traitement adéquat à leur pathologie (chirurgical et/ou médicamenteux) et ont pu retourner au domicile de leur propriétaire. Dans le cadre de cette étude, le suivi après traitement n'est pas abordé, l'analyse se concentre exclusivement sur l'état initial des chevaux, avant toute intervention thérapeutique.

B. Actes effectués

L'étude inclut 70 chevaux examinés pour une suspicion de synovite, d'origine septique ou non septique. L'ensemble des actes réalisés est détaillé dans le **Tableau IV**. Chaque cheval fait l'objet d'un examen clinique approfondi, incluant une évaluation locomotrice, une inspection articulaire et une synoviocentèse à des fins d'analyse cytologique et biochimique.

Le liquide synovial est prélevé chez 67 chevaux. Son analyse comprend la mesure de la cellularité, du taux de protéines et de la turbidité. En parallèle, la quantification des cytokines est réalisée sur les 70 échantillons disponibles, à l'aide de la technologie **MILLIPLEX®**. Ce système multiplexé permet de doser simultanément plusieurs médiateurs inflammatoires à partir de faibles volumes de liquide synovial (25 µL).

Une exploration arthroscopique est réalisée chez 46 chevaux, appartenant aux **groupes 1 et 2**. Le **groupe 3**, composé de chevaux ne nécessitant pas de chirurgie, ne bénéficie pas d'arthroscopie. Lors de l'arthroscopie, un prélèvement de membrane synoviale est systématiquement effectué pour une analyse histologique standardisée. 33 chevaux présentent un échantillon de biopsie exploitable réellement.

La population étudiée présente une légère majorité de femelles (36 sur 70, soit 51,4 %). L'âge médian varie selon les groupes : 4 ans pour le **groupe 1**, 6 ans pour le **groupe 2**, et 5,5 ans pour le **groupe 3**. Ce protocole permet de constituer un ensemble de données combinant résultats cliniques, arthroscopiques, histologiques et biochimiques, afin de mieux caractériser les profils inflammatoires par les modifications du liquide et de la membrane synoviale des synovites chez le cheval.

n	Analyse synoviale	Evaluation arthroscopique	Histologie	Quantification Milliplex	Mâle	Hongre	Femelle	Age médian (mois)
Groupe 1 (n=26)	24	26	20	26	3	10	13	49
Groupe 2 (n=25)	25	20	13	25	3	8	14	73
Groupe 3 (n=19)	18	0	0	19	3	7	9	69
Total	67	46	33	70	9	25	36	64

Tableau IV: Répartition des actes effectués pour l'étude sur les chevaux selon les groupes

1. Images échographiques et radiographiques articulaires

Tous les chevaux inclus dans l'étude bénéficient d'un examen échographique et radiographique au moment de leur admission ou préalablement à une éventuelle intervention chirurgicale.

L'échographie articulaire est réalisée à l'aide d'une sonde linéaire à haute fréquence (10 à 18 MHz), en utilisant des fenêtres standardisées en fonction de l'articulation évaluée. Elle permet d'estimer la quantité de liquide synovial, d'apprécier l'épaisseur de la membrane synoviale, et de détecter la présence éventuelle de dépôts de fibrine ou d'adhérences intra-articulaires. Le volume d'épanchement est apprécié de façon semi-quantitative par comparaison aux repères anatomiques et aux observations habituelles pour chaque site articulaire.

L'examen radiographique, réalisé à l'aide d'un système de radiographie numérique, vise à détecter d'éventuelles lésions osseuses en lien avec une atteinte synoviale, notamment la présence de remaniements osseux évocateurs d'ostéomyélite, de lésions ostéochondrales (type OCD) ou de fractures articulaires. Les clichés sont obtenus selon des incidences classiques, ajustées à chaque articulation étudiée, permettant une évaluation précise de l'interface os-cartilage et du contexte anatomique articulaire.

Chez les chevaux du **groupe 3**, la radiographie constitue un outil pour exclure une atteinte synoviale profonde, en particulier en l'absence d'indication chirurgicale. Elle confirme ainsi le caractère extra-articulaire des lésions observées, et permet de distinguer ces cas des synovites septiques, afin d'éviter toute inclusion erronée dans les groupes présentant une inflammation synoviale avérée.

2. Synoviocentèse

Une synoviocentèse est réalisée sous sédation légère, conformément aux protocoles cliniques habituels, chez tous les chevaux, soit avant l'intervention arthroscopique, soit dès leur admission. Le prélèvement est effectué dans des conditions strictement stériles, à l'aide d'aiguilles et de tubes adaptés, en fonction de l'articulation concernée. Les échantillons de liquide synovial sont immédiatement transférés dans des cryotubes stériles, conservés à 4 °C pendant les premières heures suivant le prélèvement, puis congelés à -80 °C jusqu'à leur analyse.

La quantification des cytokines est réalisée à l'aide du panel **MILLIPLEX® Equine Cytokine/Chemokine**, qui repose sur une technologie multiplexée utilisant des billes magnétiques couplées à des anticorps spécifiques. Ce système permet la détection simultanée de 23 cytokines équine dans un même échantillon, par lecture en cytométrie en flux.

3. Arthroscopie

Chez les chevaux des **groupes 1 et 2**, une arthroscopie est réalisée en conditions stériles afin d'examiner directement les structures intra-articulaires. Cette exploration permet d'évaluer l'état de la membrane synoviale, du liquide articulaire, de la capsule, ainsi que des surfaces cartilagineuses. À partir des observations peropératoires, un score arthroscopique est attribué selon un nouveau protocole validé et analysé par un chirurgien spécialiste et un docteur vétérinaire résident en chirurgie, intégrant plusieurs critères morphologiques : l'aspect macroscopique de la membrane synoviale, notamment son épaisseur et son degré de vascularisation. L'analyse du liquide articulaire repose sur sa clarté, sa turbidité, et la présence éventuelle de fibrine en suspension. L'épaisseur capsulaire est également estimée, tout comme l'existence de lésions cartilagineuses, en particulier des érosions visibles en surface. Enfin, la présence de synéchies ou d'adhérences intra-articulaires est systématiquement recherchée, en tant que marqueurs de chronicité.

L'ensemble de ces paramètres est intégré dans une grille de cotation spécifique, dont les critères d'évaluation et la pondération sont détaillés dans le **Tableau V**.

Score arthroscopique	Score
Membrane synoviale	
Normale	0
Hypertrophie légère	1
Hypertrophie modérée à sévère	2
Lésions cartilagineuses	
Absence	0
Fibrillations	1
Stries d'usure	2
Érosions >5 mm de diamètre	3
Lésions pleine épaisseur	4
Liquide synovial	
Aspect normal	0
Aspect anormal	1
Quantité normale	0
Quantité anormale	1
Capsule articulaire / gaine synoviale	
Normale	0
Anormale	1
Lésions péri-articulaires	
Absence	0
Présence	1
Hémorragie	
Absence	0
Présence	1
Caillot de fibrine	
Absence	0
Présence	1

Tableau V: Grille de score utilisée pour évaluation arthroscopique des structures synoviales

4. Biopsies synoviales et histopathologie

Les biopsies de membrane synoviale sont réalisées uniquement chez les chevaux des **groupes 1** et **2**, au cours de l'intervention arthroscopique. Les échantillons sont fixés dans du formol tamponné neutre à 10 %, puis inclus en paraffine. Des coupes histologiques de 5 µm d'épaisseur sont ensuite préparées et analysées en microscopie optique.

L'évaluation est effectuée en aveugle par un vétérinaire anatomo-pathologiste, selon un système de score semi-quantitatif basé sur les recommandations de McIlwraith et al. (2010). Ce protocole attribue à chaque paramètre une note de 0 à 3. Les critères évalués comprennent l'hyperplasie de l'intima synoviale, la nature et l'intensité de l'infiltrat inflammatoire, la densité et l'architecture du stroma, la vascularisation périvasculaire, ainsi que la présence de neutrophiles dans la sous-intima.

Le détail du barème est présenté dans le **Tableau VI**

Membrane synoviale	Score
Revêtement synovial	
Une seule couche	0
2–3 couches	1
4–5 couches	2
Plus de 5 couches	3
Densité du stroma	
Cellules normales	0
Légère augmentation de la densité cellulaire	1
Augmentation modérée de la densité cellulaire	2
Forte augmentation de la densité cellulaire et présence de cellules multinucléées	3
Infiltration inflammatoire	
Aucune infiltration inflammatoire	0
Quelques lymphocytes ou plasmocytes périvasculaires	1
Agrégats nombreux de lymphocytes	2
Infiltrat inflammatoire dense en bande et agrégats	3
Vascularisation	
Vascularisation normale	0
Légère augmentation du nombre de vaisseaux	1
Augmentation modérée du nombre et dilatation des vaisseaux	2
Augmentation marquée du nombre et dilatation des vaisseaux sur >50 % de la coupe	3
Infiltration de neutrophiles	
Aucun neutrophile visible	0
Quelques neutrophiles présents	1
Quantité faible à modérée de neutrophiles présents	2
Quantité importante de neutrophiles	3

Tableau VI: Barème de notation histologique modifié d'après McIlwraith et al (2010)

C. Analyse des cytokines

1. Matériel

Les dosages multiplexés ont été réalisés au laboratoire de biologie moléculaire de l'École Vétérinaire de Nantes. La technologie utilisée (**MILLIPLEX® Equine Panel**) repose sur des billes magnétiques couplées à des anticorps spécifiques dirigés contre 23 cytokines équine. Cette méthode permet de détecter des concentrations faibles avec une grande reproductibilité, sur de petits volumes de liquide synovial (25 ul). L'**annexe 2** montre les cytokines étudiées et le contrôle qualité avec les valeurs références.

2. Protocole

Les échantillons de liquide synovial ont été décongelés à température ambiante et homogénéisés par vortex avant analyse. Chaque échantillon a été incubé avec les billes couplées aux anticorps spécifiques en plaques de 96 puits du kit **MILLIPLEX®**, permettant la détection simultanée des cytokines d'intérêt. Après une phase de lavage et d'incubation avec des anticorps secondaires conjugués à une molécule fluorescente, la lecture des concentrations a été effectuée par technique de cytométrie en flux sur un lecteur **Luminex® MagPix**, permettant la détection simultanée de chaque cytokine. Les cytokines analysées sont celles citées dans la **PARTIE I**. Cette approche permet d'identifier des signatures inflammatoires spécifiques à chaque type de synovite.

D. Statistiques

Les analyses statistiques sont effectuées afin d'examiner les différences entre les groupes et d'identifier des marqueurs significatifs. Les tests utilisés incluent :

- **Test t de Student et test non paramétrique de Kruskal-Wallis** : Comparaison des moyennes des groupes pour évaluer les différences de concentration en cytokines.
- **Analyse en composantes principales** : Identification des profils cytokiniques distincts entre les groupes et mise en évidence des biomarqueurs discriminants.
- **Corrélations statistiques** : Les corrélations ont été évaluées avec les **tests de Pearson ou Spearman**, selon la distribution des données. Analyse des relations entre :
 - Scores arthroscopiques ↔ concentrations de cytokines
 - Scores histologiques ↔ cytokines
 - Cellularité ↔ scores macroscopiques et histologiques

Un seuil de significativité de **p < 0,05** a été retenu pour toutes les analyses. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel **R Studio**.

III. Résultats

A. Données cliniques et échographie d'entrée

Sur le plan clinique, tous les chevaux du **groupe 2** sont admis en urgence, dans un contexte aigu, avec des signes cliniques marqués dès l'admission, traduisant une inflammation articulaire sévère déjà installée en comparaison à ceux du **groupe 1**.

L'échographie réalisée en complément a également mis en évidence un épanchement synovial plus important chez les chevaux du **groupe 2**. Sur le plan postopératoire, ce sont ces chevaux qui ont nécessité une prise en charge thérapeutique plus intensive (antibiotiques et anti-inflammatoires) et un suivi prolongé, en lien avec la sévérité de l'inflammation observée à l'examen macroscopique.

B. Arthroscopie

1. Comparaison des scores entre groupes

L'examen arthroscopique révèle des différences nettes entre les chevaux du **groupe 1** et du **groupe 2**, tant sur l'aspect macroscopique de la membrane synoviale que sur l'état des structures intra-articulaires associées. Chez les chevaux du **groupe 2**, la membrane synoviale apparaît significativement épaissie, avec une prolifération villositaire marquée et une hypervascularisation notable, témoignant d'une inflammation active. Le liquide articulaire est souvent trouble, et des érosions cartilagineuses sont fréquemment observées, parfois associées à des lésions périarticulaires, telles que des adhérences ou une distension capsulaire (voir **Figure 12C** et **12D**).

En revanche, les chevaux du **groupe 1** présentent des lésions macroscopiques moins prononcées. Dans plusieurs cas, l'aspect de la membrane synoviale reste relativement conservé, avec des altérations modérées et une vascularisation peu développée (voir **Figure 12A** et **12B**). La présence de fibrine est rare, et les structures cartilagineuses sont globalement respectées. Le liquide articulaire est généralement clair.

Ces constats se traduisent par une différence significative des scores arthroscopiques entre les deux groupes. Le **groupe 2** obtient une moyenne de 8/12, contre 6/12 pour le **groupe 1** ($p = 0,0047$), confirmant une atteinte plus sévère dans les cas septiques. La distribution des scores est présentée en **Figure 12E**, illustrant l'impact de l'étiologie sur la sévérité des altérations synoviales visibles à l'arthroscopie.

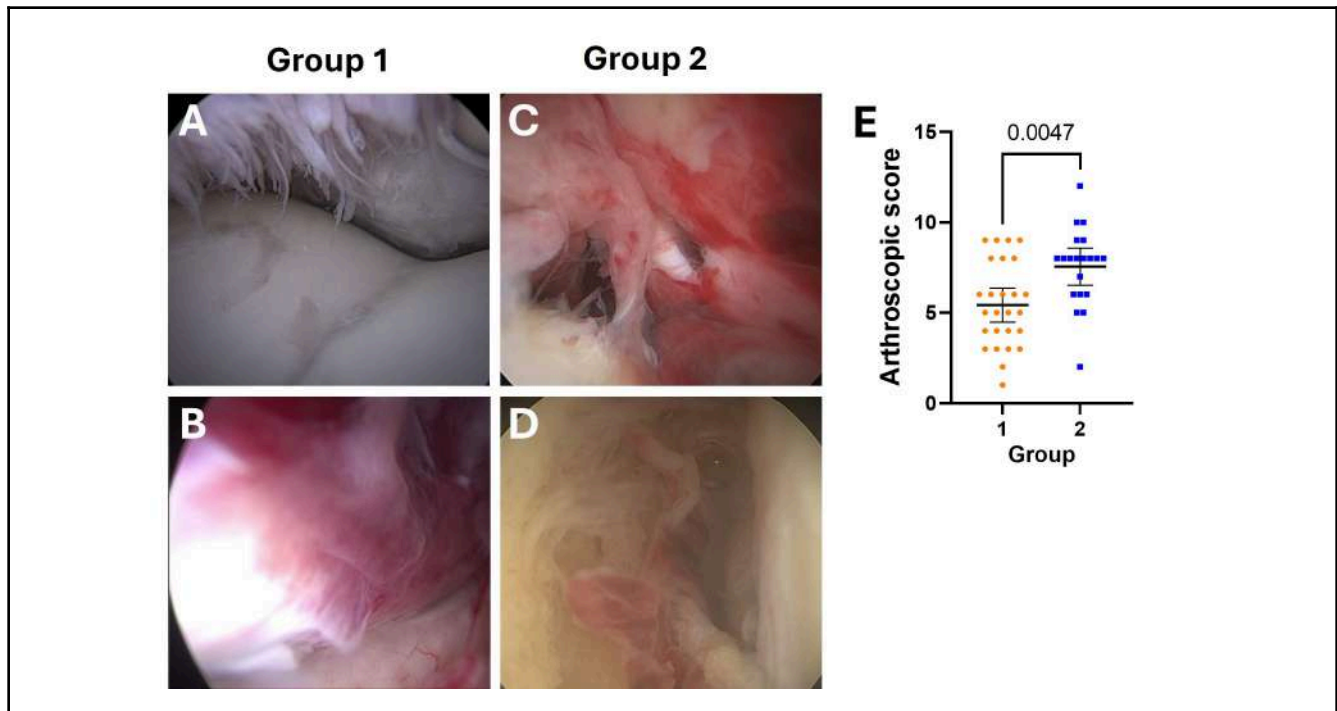


Figure 12 : Images arthroscopiques du Groupe 1 (A,B) et du Groupe 2 (C,D), associées à différents scores macroscopiques (SM).

A. Lésion modérée à sévère, SM = 8/12 ; **B.** Inflammation modérée à sévère, SM = 9/12 ; **C.** Inflammation sévère, SM = 12/12 ; **D.** Inflammation modérée à sévère, SM = 8/12. ; **E.** Scores arthroscopiques des Groupes 1 et 2 ; les valeurs de p ont été calculées à l'aide du test de Mann-Whitney, la différence moyenne avec les intervalles de confiance à 95 % est représentée.

2. Analyse spécifique du **groupe 1**

En complément de la comparaison entre les **groupes 1** et **2**, une analyse intra-groupe est réalisée au sein du **groupe 1** afin de mieux caractériser l'hétérogénéité des synovites non septiques. L'objectif est de distinguer les cas d'origine purement dégénérative comme l'OCD de ceux associés à des lésions traumatiques ou à des pathologies inflammatoires non infectieuses. Cette distinction permet de mieux définir un **groupe témoin non septique** dans une perspective comparative, en identifiant les cas les moins inflammatoires sur le plan arthroscopique et histologique.

Les chevaux atteints d'OCD présentent des signes articulaires macroscopiquement moins sévères, avec une membrane synoviale fine, peu vascularisée et peu proliférative (voir **Figure 13A**). En revanche, les chevaux du même groupe présentant d'autres types de synovites non septiques, notamment post-traumatiques, montrent une membrane épaissie, hyperhémisée et souvent recouverte de fibrine (voir **Figure 13B**). Ces différences sont quantifiées par les scores arthroscopiques : les cas d'OCD affichent un score moyen de 4,7/12, tandis que les chevaux présentant des synovites non septiques d'origine traumatique obtiennent un score moyen significativement plus élevé, à 8,3/12 ($p = 0,0024$), traduisant une atteinte plus marquée des structures articulaires. Cette répartition est illustrée dans la **Figure 13C**. Cette stratification des chevaux du **groupe 1** permet ainsi d'identifier un sous-groupe de référence à faible niveau inflammatoire, utile pour les comparaisons biologiques avec les formes septiques.

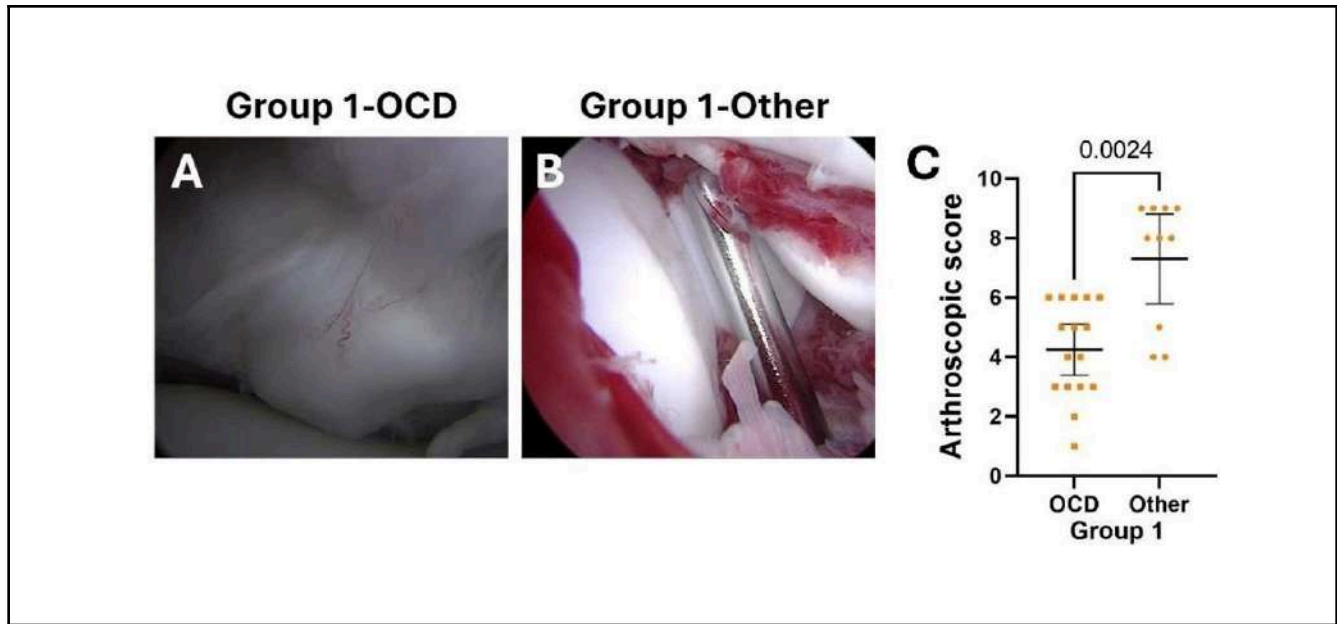


Figure 13. Images arthroscopiques du **groupe 1** atteint d'OCD avec les autres, associées à différents scores macroscopiques.

A. Image arthroscopique d'un cheval du **groupe 1** atteint d'OCD, montrant une synoviale fine et peu vascularisée (score : 3/12).

B. Image d'un cheval du **groupe 1** avec une lésion traumatique non septique, présentant une synoviale épaisse, congestive, et un liquide inflammatoire (score : 9/12).

C. Comparaison des scores arthroscopiques entre chevaux atteints d'OCD et ceux avec d'autres affections non septiques du groupe 1 ($p = 0,0024$; test de Mann-Whitney).

C. Histologie

1. Description morphologique des lésions

Sur le plan morphologique, l'analyse histopathologique met en évidence des différences entre les échantillons des **groupes 1** et **2**, reflétant l'intensité du processus inflammatoire. Les membranes synoviales du **groupe 2**, présentent des altérations caractéristiques d'une inflammation aiguë sévère. On observe notamment une hyperplasie importante de l'intima synoviale (**flèche creuse**), un infiltrat inflammatoire dense à prédominance neutrophilique (*), une vascularisation périvasculaire augmentée (**flèches noires**) et une densification marquée du stroma (voir **Figure 14**). Ces éléments traduisent une activation intense de la réponse immunitaire locale, associée à un remaniement structural profond du tissu synovial.

À l'inverse, les échantillons issus du **groupe 1** conservent globalement une architecture synoviale plus régulière. Le revêtement cellulaire apparaît mince et continu, la vascularisation est modérée, et l'infiltrat inflammatoire est limitée, voire absente. Cette relative préservation morphologique suggère une réponse inflammatoire moins agressive et moins destructrice, compatible avec des formes chroniques ou modérées d'atteinte articulaire.

2. Comparaison des scores histologiques

L'analyse histologique des membranes synoviales permet d'objectiver les altérations tissulaires associées aux processus inflammatoires, et de quantifier leur sévérité à l'aide d'un score semi-quantitatif validé. Cette approche offre un complément essentiel aux observations cliniques et arthroscopiques, en fournissant une évaluation standardisée de la réponse tissulaire à l'échelle cellulaire.

Les résultats obtenus mettent en évidence des différences significatives entre les **groupes 1 et 2**. Le **score histologique moyen** est nettement plus élevé dans le **groupe 2** (9/15), que dans le **groupe 1** (5,6/15 ; $p = 0,0061$), qui regroupe les formes non septiques. Ces résultats confirment que les infections articulaires induisent des altérations plus profondes de la membrane synoviale, associant hyperplasie, infiltrat inflammatoire marqué, remaniement stromal et hypervascularisation (voir **Figure 14E**).

Cette quantification permet d'objectiver la sévérité des lésions au sein de chaque groupe et d'appuyer la distinction entre synovites septiques et non septiques sur des critères histologiques reproductibles.

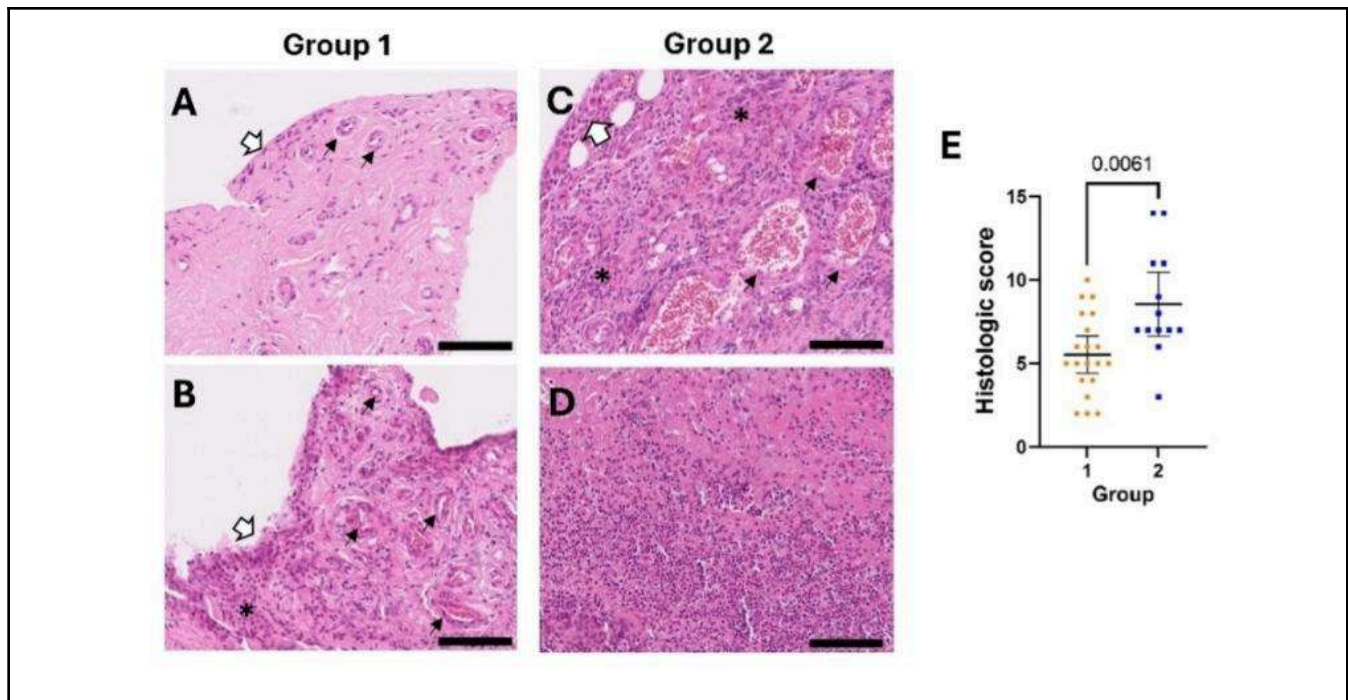


Figure 14: Coupe histologique du Groupe 1 (A,B) et du Groupe 2 (C,D) associée à différents scores histologiques (HS).

A. Absence de signes d'inflammation, HS = 0/15 ; B. Inflammation modérée à sévère, HS = 10/15 ; C,D. Inflammation sévère, HS = 14/15. (Barre d'échelle : 100 μ m). E. Score histologique des **Groupes 1 et 2**, la *p-value* a été calculée à l'aide du test de Mann-Whitney, la différence moyenne est représentée avec les intervalles de confiance à 95 %.

D. Synovie

1. Cellularité

L'analyse de la cellularité du liquide synovial constitue un indicateur de l'activité inflammatoire intra-articulaire. En effet, une augmentation du nombre de cellules reflète une activation du système immunitaire local et l'infiltration du compartiment articulaire par des cellules inflammatoires, en particulier les neutrophiles dans les contextes septiques.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que la cellularité est significativement plus élevée dans le **groupe 2** comparativement aux **groupes 1** et **3**, avec des différences statistiquement significatives ($p < 0,0001$ et $p = 0,0010$ respectivement), comme illustré dans la **Figure 15**. Ces données confirment que la synovite septique induit une réponse inflammatoire beaucoup plus intense, traduite par une infiltration cellulaire massive du liquide synovial.

À l'inverse, les **groupes 1** et **3** présentent des taux cellulaires faibles, ce qui correspond à une inflammation modérée dans les formes non septiques ou à l'absence d'inflammation dans les articulations saines.

Enfin, cette élévation marquée du nombre de cellules dans le **groupe 2** est cohérente avec les résultats des autres analyses cliniques, arthroscopiques et histologiques, renforçant ainsi la fiabilité de ce paramètre dans l'évaluation de la sévérité du processus inflammatoire articulaire.

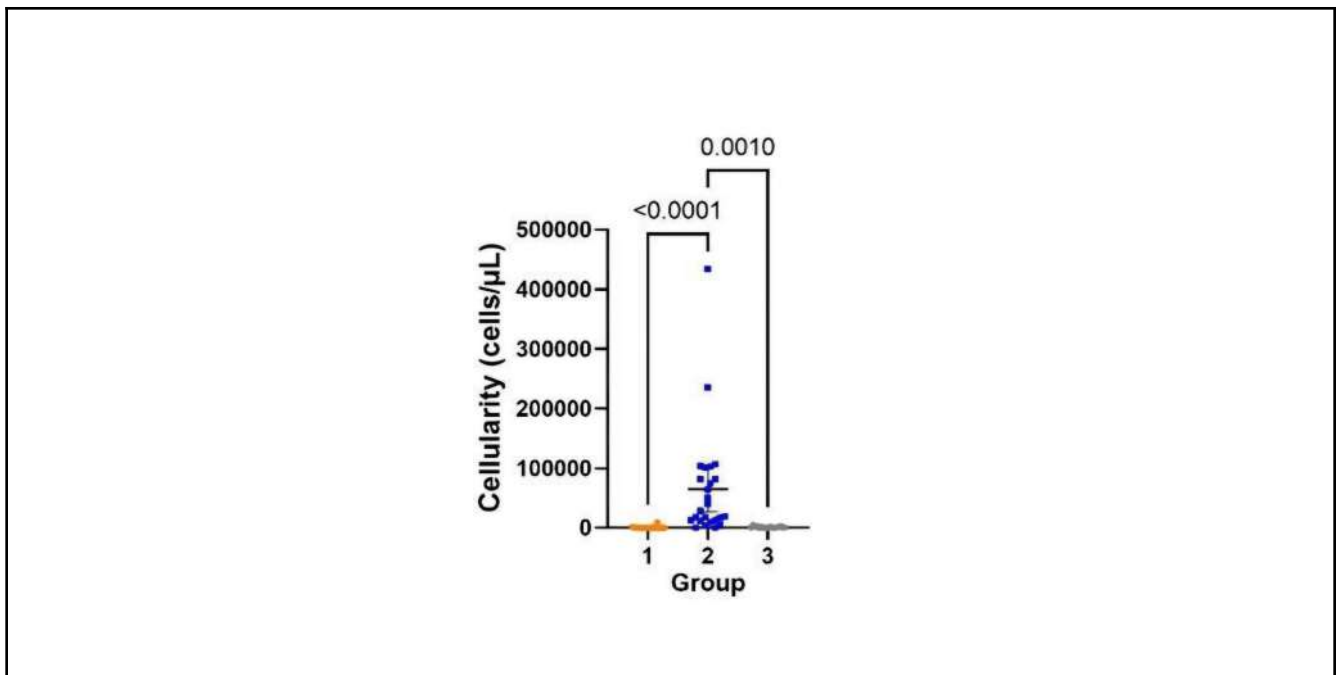


Figure 15: Comparaison de la cellularité du liquide synovial entre les trois groupes.

2. Cytokines

Parmi les 23 cytokines analysées dans le liquide synovial à l'aide du panel **MILLIPLEX®**, 16 sont détectées au-dessus du seuil analytique de détection, témoignant d'une activité immunitaire mesurable dans la majorité des échantillons. L'analyse comparative entre les groupes met en évidence des différences marquées selon l'étiologie de la synovite.

Les concentrations des cytokines pro-inflammatoires **IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** , ainsi que des cytokines modulatrices **IL-10** et **IFN- γ** , sont significativement plus élevées dans le **groupe 2** que dans les **groupes 1** et **3** ($p < 0,05$; voir **Figures 16**). Ces résultats suggèrent une activation systémique et locale intense de la réponse immunitaire dans les formes septiques. Les cytokines **IL-2** et **IL-8** présentent également une élévation dans le **groupe 2**, bien que de moindre amplitude.

Aucune différence significative n'est observée entre les **groupes 1** et **3**, ce qui indique que le dosage de cytokines dans le liquide synovial est particulièrement pertinent pour différencier les formes septiques des formes non septiques, mais moins utile pour discriminer les diverses origines des synovites non infectieuses entre elles.

Un élément notable concerne le rapport **IL-1 β /IL-10**, qui s'avère nettement plus élevé dans le **groupe 2**, traduisant un déséquilibre marqué en faveur d'une réponse pro-inflammatoire. Ce déséquilibre pourrait participer activement aux lésions tissulaires observées, en favorisant l'expression de médiateurs cataboliques comme les **métalloprotéinases matricielles (MMP-3, MMP-9)**, connues pour leur rôle délétère sur le cartilage articulaire. Bien que ces enzymes ne soient pas directement mesurées dans cette étude, leur implication est fortement suggérée par le profil cytokiniques observé (Haralambus et al., 2022).

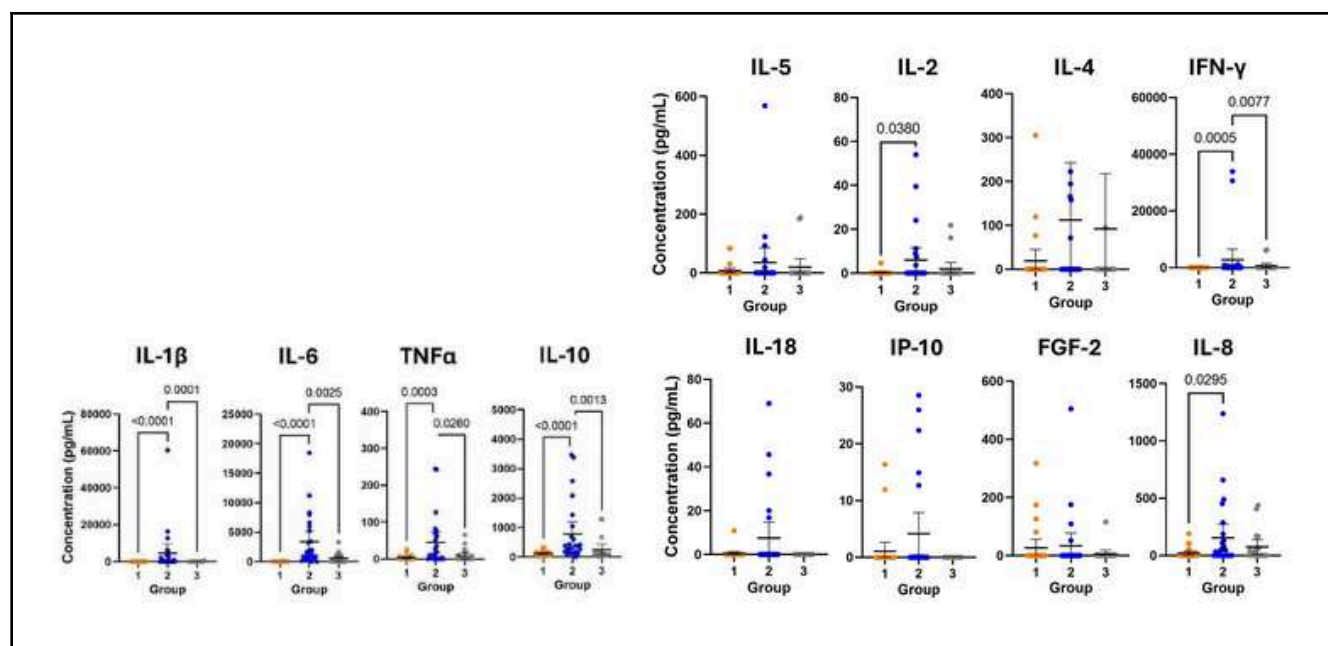


Figure 16: Concentration (pg/mL) des certaines cytokines détectées. Les p-values ont été calculées à l'aide du test de Kruskal-Wallis suivi du post-test de Dunn. Les différences moyennes sont représentées avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

3. Analyse en composantes principales

Une analyse en composantes principales (ACP) a été réalisée sur les concentrations synoviales des cytokines afin d'explorer les relations entre variables et individus, tout en réduisant la complexité du jeu de données. Cette méthode multivariée permet d'identifier les axes principaux de variation et de visualiser les regroupements d'échantillons selon leur profil inflammatoire.

L'ACP réalisée sur les concentrations synoviales de cytokines met en évidence une séparation nette des groupes expérimentaux (**Figures 17**). Les quatre cytokines **IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** et **IL-10** contribuent de manière prépondérante à la première composante principale (Dim 1), qui, combinée à Dim 2, explique 84 % de la variabilité totale des données. Cette forte contribution est visible sur le graphique des variables (**Figure 17A**), où les flèches correspondant à ces cytokines sont longues, parallèles et orientées dans une même direction. Cela traduit une forte corrélation entre ces médiateurs et souligne leur rôle central dans la différenciation des groupes.

La représentation factorielle des individus (**Figure 17B**) montre que les chevaux du **groupe 2** forment un cluster homogène, bien distinct des **groupes 1** et **3**, dont les distributions se recouvrent partiellement. L'absence de chevauchement entre les ellipses de confiance associées à chaque groupe confirme la différenciation nette des profils cytokiniques selon l'étiologie. Ces résultats appuient les observations précédentes et indiquent que l'analyse combinée des concentrations d'**IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** et **IL-10** constitue un outil robuste pour discriminer les synovites septiques des formes non septiques.

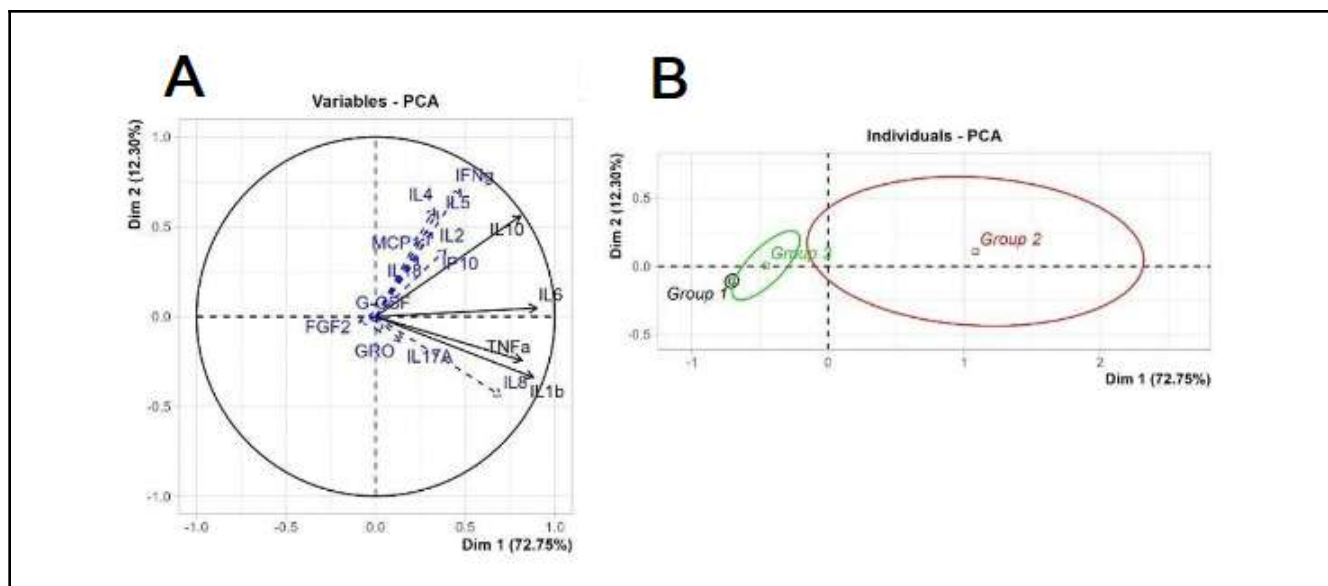


Figure 17 : Analyse des cytokines et représentation en composantes principales

A. Graphique des variables issues de l'ACP, représentant la contribution de chaque ACP. **B.** Graphique des individus de l'ACP, avec les ellipses de confiance représentées pour chaque groupe.

E. Corrélations croisées

Afin de mieux comprendre les interactions entre les différentes modalités d'évaluation mises en œuvre dans cette étude, incluant la cytologie, les dosages de cytokines, l'arthroscopie et l'histologie, une analyse de corrélation est réalisée. Cette approche vise à identifier les relations entre les paramètres biologiques mesurés dans le liquide synovial et les indices cliniques de sévérité articulaire.

Plus précisément, l'analyse porte sur les liens entre la cellularité synoviale, la concentration en protéines totales, le pourcentage de neutrophiles, les concentrations de cytokines clés (**IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** , **IL-10**, **IFN- γ**), et les scores arthroscopiques et histologiques attribués à chaque cheval. L'objectif est de déterminer dans quelle mesure l'activation immunitaire locale (quantifiée par les marqueurs biochimiques) est corrélée à l'intensité des lésions observées macroscopiquement et microscopiquement.

Les résultats de cette analyse sont présentés sous forme de matrices de corrélation distinctes pour chaque groupe, ainsi que pour l'ensemble de la cohorte. Cette représentation permet de visualiser les associations significatives entre variables, leur direction (positive ou négative), et leur intensité (voir **Figure 20**).

1. Scores arthroscopiques - histologiques

Une analyse de corrélation est réalisée afin d'évaluer la concordance entre les observations macroscopiques peropératoires (scores arthroscopiques) et les altérations tissulaires objectivées à l'examen histologique (scores histologiques). Cette approche vise à déterminer si l'arthroscopie, en tant que technique d'imagerie directe, permet de prédire de manière fiable la sévérité des lésions synoviales observées au microscope.

Dans le **groupe 1**, une corrélation statistiquement significative est mise en évidence entre les deux scores ($p = 0,0244$; $r = 0,3912$), suggérant une cohérence globale entre l'aspect macroscopique de la membrane synoviale et les modifications structurales observées en histologie. Cela indique que, dans les formes non septiques, le degré d'inflammation visible en arthroscopie reflète de manière satisfaisante l'état tissulaire sous-jacent (voir **Figure 18**, point orange).

En revanche, aucune corrélation significative n'est retrouvée dans le **groupe 2** ($p > 0,4$), traduisant une plus grande variabilité des lésions dans les synovites septiques (voir **Figure 18**, point bleu). Ce résultat suggère que, dans les contextes infectieux, les atteintes tissulaires peuvent être hétérogènes, parfois plus diffuses ou focales, et ne pas se manifester de façon proportionnelle sur le plan macroscopique. Cela limite la capacité de l'arthroscopie à prédire de manière fiable la sévérité histologique dans les formes septiques.

La **Figure 20** illustre cette absence de corrélation dans le **groupe 2** en comparaison avec les autres paramètres étudiés, mettant en évidence l'intérêt mais aussi les limites de l'arthroscopie dans l'évaluation globale des synovites selon leur origine.

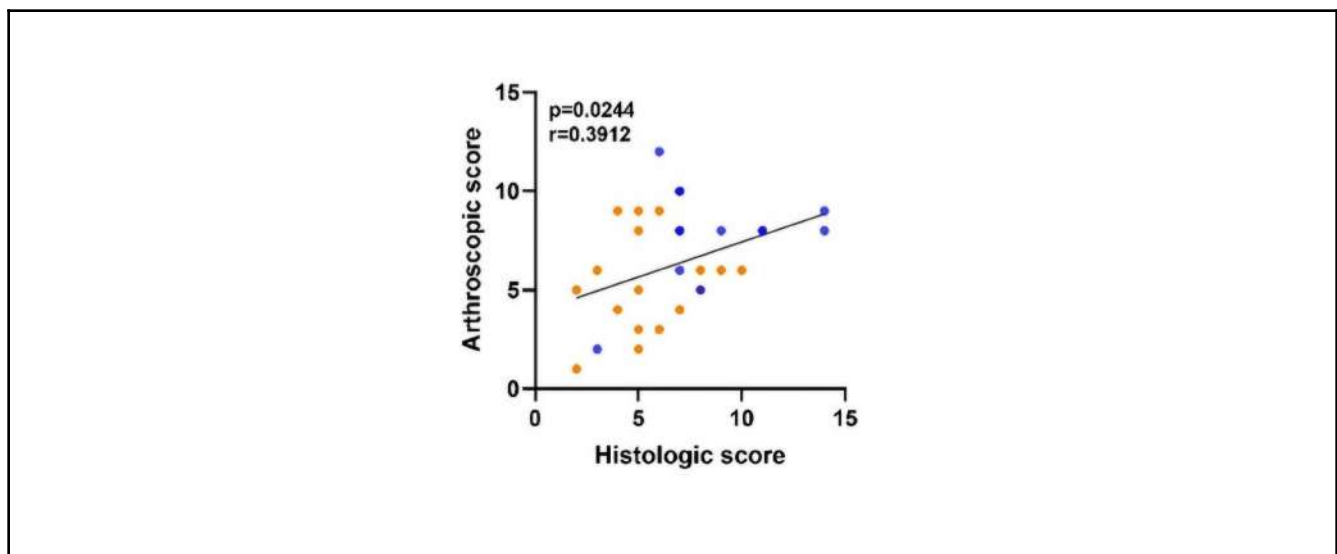


Figure 18: Corrélation entre le score arthroscopique et le score histologique
La p-value a été calculée à l'aide du test de Spearman. Points orange : Groupe 1 ; points bleus : Groupe 2.

2. Cellularité du liquide synovial

Une corrélation est également recherchée entre la cellularité du liquide synovial et les scores arthroscopiques, dans le but d'évaluer si la quantité de cellules inflammatoires présentes dans l'articulation est liée à la sévérité des lésions visibles lors de l'exploration peropératoire. Cette relation est importante à caractériser, car elle permettrait d'utiliser la cellularité comme indicateur indirect de l'intensité de l'inflammation articulaire (**Figure 19**).

Une corrélation significative est retrouvée dans le **groupe 1** ($p = 0,0213$), et une tendance similaire est observée dans le **groupe 2** ($p = 0,0375$), bien que le seuil de significativité ne soit pas atteint. Ces résultats indiquent que, dans les deux cas, plus la réaction inflammatoire est marquée à l'arthroscopie, plus la cellularité du liquide synovial est élevée. Cela confirme le lien entre inflammation macroscopique et infiltration cellulaire du compartiment synovial, en particulier dans les synovites septiques. En revanche, aucune corrélation significative n'est observée entre la cellularité et les scores histologiques, suggérant que l'intensité de l'inflammation visible ou mesurable à partir du liquide synovial ne prédit pas nécessairement la sévérité des altérations tissulaires profondes.

Ces résultats illustrent la complexité de la réponse synoviale, dans laquelle les paramètres macroscopiques et biologiques ne traduisent pas toujours l'état histologique réel du tissu, notamment en cas de processus focalisés, anciens ou partiellement résolus.

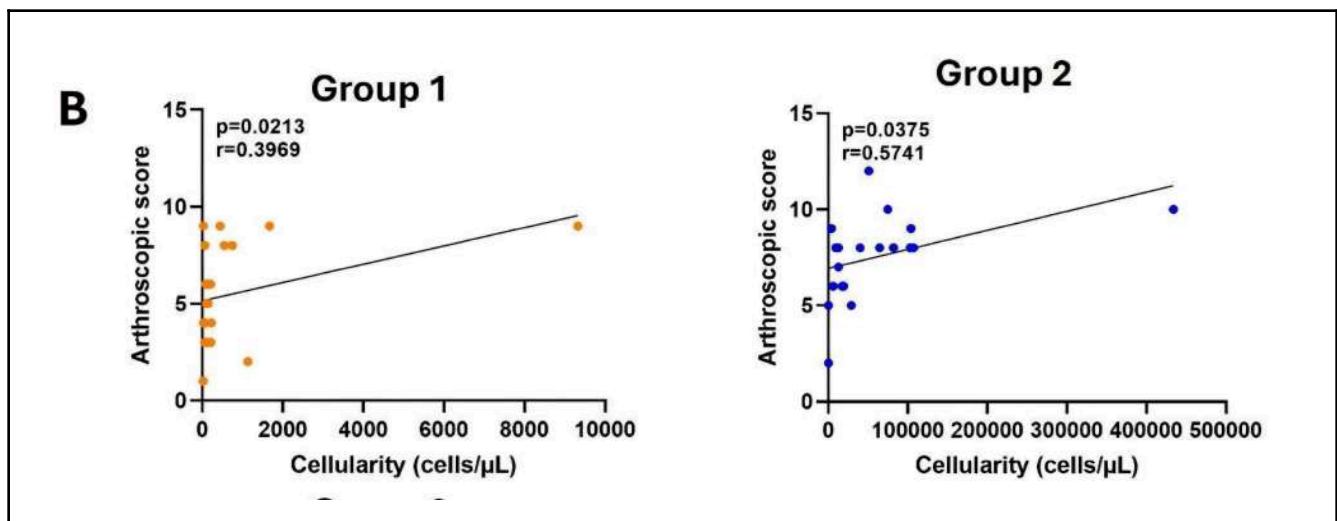


Figure 19 : Corrélation entre les scores arthroscopique et histologique pour les Groupes 1 et 2

3. Cytokines - cellularité

Dans le **groupe 2**, plusieurs corrélations fortes et significatives sont mises en évidence entre les cytokines pro-inflammatoires (en particulier **IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** et **IL-10**) et les paramètres cytologiques du liquide synovial. Ces cytokines sont étroitement associées à la cellularité, à la concentration en protéines et au pourcentage de neutrophiles, mais aussi aux scores arthroscopiques. Cette convergence met en évidence une inflammation septique active et cohérente, où les modifications biochimiques du liquide synovial reflètent directement l'intensité des lésions articulaires observées cliniquement et macroscopiquement.

Ce profil traduit une activation immunitaire systématisée, mesurable simultanément à différentes échelles : cellulaire, moléculaire et macroscopique. Il souligne l'intérêt d'utiliser les marqueurs cytokiniques comme indicateurs objectifs de la sévérité de l'atteinte articulaire.

En revanche, dans les **groupes 1** et **3**, les matrices de corrélation montrent des associations beaucoup plus faibles, voire absentes (voir **Figures 20A** et **20C**). Cela reflète une inflammation modérée dans le **groupe 1**, typique des synovites non septiques, et une absence de processus inflammatoire dans le **groupe 3**, utilisé comme référence. Ces différences renforcent la pertinence des marqueurs biochimiques, notamment les cytokines, comme outils diagnostiques permettant de discriminer efficacement les formes septiques des autres synovites équinées.

4. Cytokines-Scoring

Dans le **groupe 2**, plusieurs cytokines pro-inflammatoires, en particulier **IL-1 β** , **IL-6** et **10** et **TNF- α** , présentent des corrélations positives significatives avec les scores arthroscopiques, les concentrations en protéines totales et la cellularité du liquide synovial. Ces associations confirment que l'intensité de la réponse inflammatoire observée macroscopiquement est directement liée à l'activation biochimique du milieu synovial et à l'infiltration cellulaire locale. L'ensemble de ces paramètres convergent pour traduire une inflammation articulaire active et cohérente, typique des synovites

septiques. Ces corrélations renforcent l'hypothèse selon laquelle certaines cytokines peuvent servir de témoins fiables de l'état inflammatoire global, en intégrant à la fois la composante clinique, cytologique et moléculaire de l'atteinte articulaire.

Concernant les **groupes 1 et 3**, les corrélations entre cytokines et variables cliniques ou cytologiques sont beaucoup plus faibles, voire absentes. Cette absence d'association témoigne d'une réponse inflammatoire plus modérée et plus hétérogène dans les synovites non septiques, et d'un état physiologique stable dans les articulations saines. Ces résultats sont illustrés dans la **Figure 20**, et appuient l'intérêt des cytokines comme biomarqueurs discriminants principalement dans les contextes infectieux du liquide synovial.

5. Cohérence inflammatoire

Dans l'ensemble de la cohorte, représentée dans la **Figure 20D**, plusieurs corrélations modérées sont mises en évidence entre la cellularité du liquide synovial, les scores arthroscopiques et histologiques, ainsi qu'avec certaines cytokines clés. Ces associations transversales suggèrent qu'au-delà des différences intergroupes, une dynamique inflammatoire commune peut être identifiée dans les cas les plus marqués, traduisant une activation conjointe des compartiments cellulaire, tissulaire et biochimique.

Cette matrice de corrélation globale met en lumière l'existence d'un profil inflammatoire cohérent dans les synovites les plus sévères, quelle que soit leur étiologie initiale. Elle confirme l'intérêt clinique et biologique de ces biomarqueurs pour affiner la caractérisation des atteintes articulaires.

La visualisation simultanée de l'ensemble des variables renforce par ailleurs l'intérêt d'une approche intégrée, combinant le dosage des cytokines avec les paramètres cytologiques classiques. Cette stratégie combinée permet d'obtenir une lecture plus fine du statut inflammatoire de l'articulation, et offre des perspectives d'amélioration du diagnostic, notamment dans les formes atypiques ou au stade précoce de la maladie.

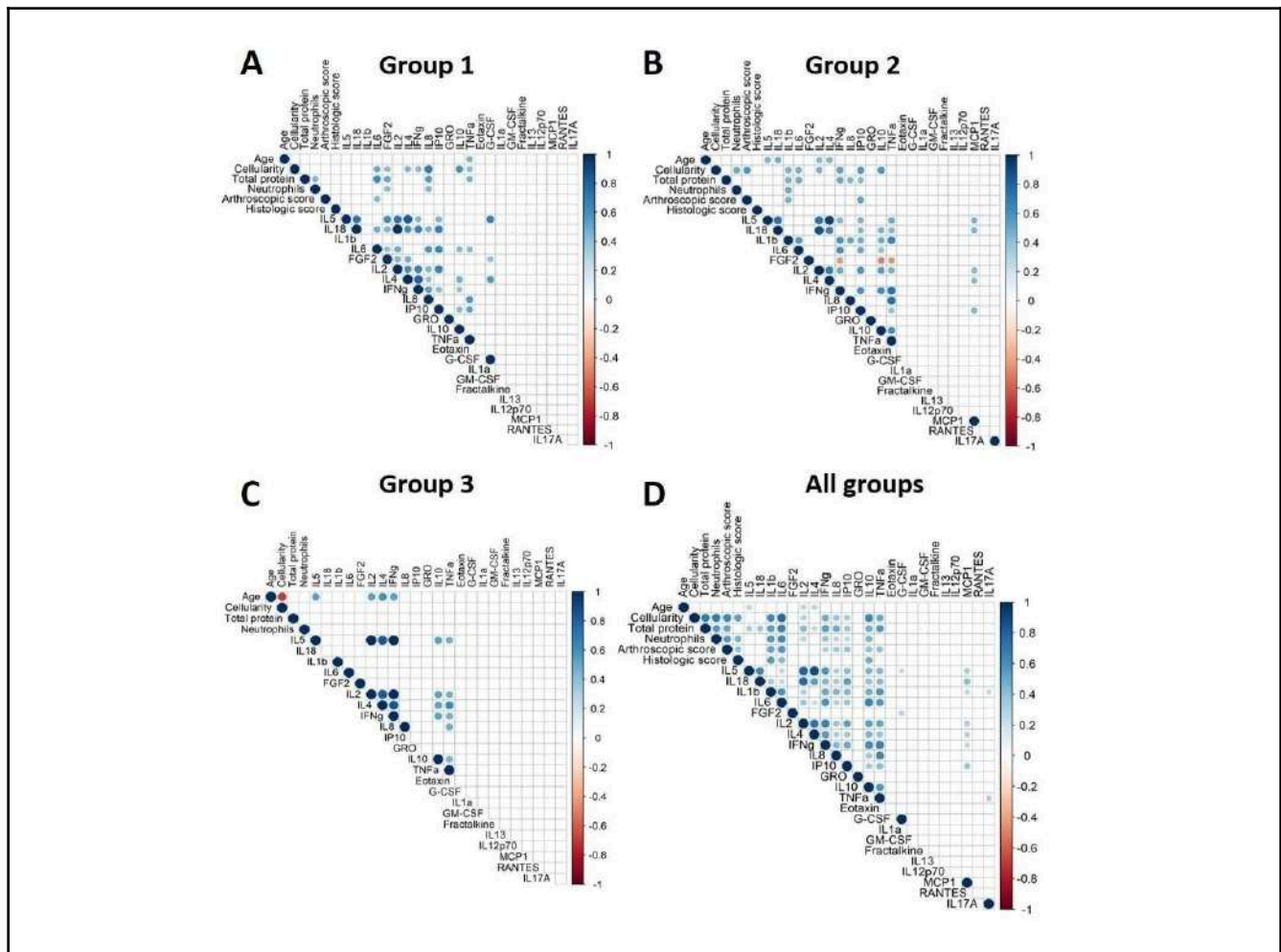


Figure 20: Matrices de corrélation entre les scores d'évaluation (arthroscopique et histologique), les paramètres cytologiques du liquide synovial (cellularité, protéines totales, % de neutrophiles) et les concentrations des principales cytokines mesurées. Les corrélations sont visualisées pour chaque groupe séparément : groupe 1 (A), groupe 2 (B), groupe 3 (C), ainsi que pour l'ensemble de la cohorte (D). Les coefficients de corrélation significatifs sont représentés par une échelle de couleurs (positives en rouge, négatives en bleu). Les corrélations non significatives ($p > 0.05$) ne sont pas représentées.

F. Bilan de l'étude du jeu de donné

Les synovites septiques se distinguent nettement des formes non septiques par des altérations plus marquées du liquide et de la membrane synoviale : scores arthroscopiques et histologiques plus élevés, une cellularité synoviale accrue, et des concentrations significativement plus fortes en **IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** et **IL-10**. Ces cytokines sont fortement corrélées entre elles, ainsi qu'à la cellularité et aux scores d'inflammation, traduisant une réponse inflammatoire cohérente. L'analyse en composantes principales confirme que ce panel permet de discriminer efficacement les synovites septiques. À l'inverse, les groupes non septiques présentent des profils cytokiniques et histologiques plus modérés, sans corrélation marquée entre les paramètres. Ces résultats valident l'intérêt du profil cytokinique synovial comme outil diagnostique complémentaire pour identifier les formes septiques.

IV. Discussion

A. Etat des lieux de la littérature

La synovite est une pathologie fréquente chez le cheval compromettant l'homéostasie du liquide synovial et l'intégrité de la membrane synoviale et qui à terme peut être délétère pour l'articulation et les performances locomotrices de l'animal. Malgré les avancées en imagerie et en chirurgie orthopédique, la distinction précoce entre les formes septiques et non septiques demeure un défi diagnostique majeur sur le terrain, en raison de leur présentation clinique souvent similaire (Frisbie et al., 2006 ; Morton et al., 2005). Or, la précocité du traitement, notamment dans les formes infectieuses, est déterminante pour le pronostic fonctionnel.

L'intérêt croissant pour les médiateurs moléculaires de l'inflammation articulaire a permis d'identifier plusieurs cytokines clés impliquées dans les cascades immunitaires synoviales, dont **IL-1 β** , **IL-6** et **TNF α** . Ces cytokines jouent un rôle pivot dans l'amplification de la réponse inflammatoire, la perméabilité vasculaire et la dégradation cartilagineuse. Toutefois, la majorité des travaux réalisés dans ce domaine concernent l'arthrose ou les modèles expérimentaux, souvent éloignés des contextes cliniques pratiques (Grauw et al., 2009 ; Bertuglia et al., 2016). Peu d'études ont directement comparé l'expression de ces cytokines dans des synovites septiques, en intégrant à la fois l'analyse du liquide synovial et celle de la membrane synoviale. Cette absence d'approche croisée limite encore l'intégration des dosages cytokiniques dans une stratégie diagnostique structurée. Si certaines publications rapportent une élévation des cytokines pro-inflammatoires en contexte infectieux (Anderson et al., 2018), peu d'entre elles établissent un lien rigoureux avec les altérations macroscopiques observées par arthroscopie ou les modifications tissulaires mises en évidence par l'histologie. Par ailleurs, la variabilité interindividuelle des profils cytokiniques, leur valeur discriminante et leur robustesse dans des contextes pathologiques hétérogènes restent peu explorées (McIlwraith et al., 2018).

Dans ce contexte, l'étude présentée propose de documenter un aspect encore insuffisamment étudié, en proposant une approche intégrative centrée sur l'analyse du liquide synovial et de la membrane synoviale dans un panel de cas cliniques représentatifs. En s'appuyant sur des outils d'analyse multiplexée comme le **MILLIPLEX®**, elle cherche à mieux caractériser les signatures inflammatoires propres aux synovites septiques, et à les confronter aux données peropératoires et tissulaires. Ce positionnement original, à l'interface entre recherche translationnelle et pratique clinique, permet non seulement d'approfondir la compréhension des mécanismes pathogéniques, mais aussi d'explorer le potentiel de certains biomarqueurs comme outils d'aide au diagnostic différentiel. Par cette approche, ce travail contribue à faire évoluer les pratiques diagnostiques en médecine équine en intégrant l'analyse combinée du liquide synovial et de la membrane synoviale comme outils de caractérisation de l'inflammation articulaire. En mettant en relation les profils cytokiniques du liquide synovial avec les altérations macroscopiques et histologiques de la membrane synoviale, il renforce la pertinence d'indicateurs biologiques objectifs pour différencier les synovites septiques des formes non septiques, et ouvre la voie à des stratégies de suivi plus ciblées et reproductibles.

B. Limites et intérêt de l'étude

1. Limites méthodologiques du protocole

Plusieurs limites doivent être prises en compte pour interpréter les résultats de cette étude de manière rigoureuse et contextualisée.

Tout d'abord, la taille des effectifs, qui reste relativement restreinte malgré une répartition cohérente des individus entre les groupes sur la base de critères cliniques et arthroscopiques. Cette contrainte est particulièrement marquée dans le **groupe 3** ($n = 19 < 20$), désigné comme référence comparative. Ce faible effectif limite la puissance statistique des analyses croisées, en particulier pour les comparaisons multiples impliquant des sous-groupes tissulaires ou cytokiniques. En parallèle, la proportion limitée de biopsies synoviales exploitables dans le **groupe 2** (13 sur 25) constitue une restriction méthodologique. Certaines pièces ont été écartées en raison de phénomènes de lyse tissulaire ou de conservation inadaptée, des difficultés déjà rapportées dans d'autres travaux portant sur la membrane synoviale équine (Singhal et al., 2012). Cela souligne la nécessité d'une standardisation rigoureuse des conditions de prélèvement et de traitement des échantillons tissulaires, notamment lorsque l'objectif est de corrélérer les observations histologiques aux paramètres du liquide synovial. De plus, la variabilité des localisations articulaires prélevées et la diversité des étiologies représentées (OCD, synovites septiques, atteintes tendineuses ou des bourses synoviales) introduisent également une hétérogénéité biologique (Brink et al., 2010). Il est admis que les réponses inflammatoires diffèrent selon le site articulaire, l'ancienneté des lésions et leur origine mécanique ou infectieuse (Brommer et al., 2005). Cette hétérogénéité peut altérer la comparabilité des données, en particulier pour les analyses de la membrane synoviale, dont l'atteinte peut être focale et asymétrique. La réalisation d'un seul prélèvement tissulaire par cheval peut ne pas refléter fidèlement l'ensemble des altérations synoviales, exposant à un risque d'échantillonnage partiel (McIlwraith et al., 2010). Une approche fondée sur des biopsies multiples ou sur une stratification selon la localisation articulaire pourrait atténuer ce biais dans de futurs protocoles.

Sur le plan analytique, l'utilisation du panel multiplex **MILLIPLEX® MAP Equine Cytokine/Chemokine Panel** a permis de doser simultanément 23 médiateurs pour 70 chevaux. Cependant, certaines cytokines d'intérêt dans l'inflammation telle qu'**IL-17** n'a pas été détectée, ce qui peut résulter d'un effet de matrice (présence de protéases, viscosité du liquide synovial, inhibition naturelle), ou d'une sensibilité analytique insuffisante pour les faibles concentrations. D'autres techniques, telles que la RT-qPCR appliquée directement à la membrane synoviale, permettrait d'explorer la transcription locale des cytokines non détectées, et d'enrichir l'analyse croisée entre compartiment tissulaire et articulaire (Kamm et al., 2010).

Enfin, l'absence d'un véritable groupe témoin sain constitue une limite structurelle importante. Le **groupe 1**, bien que non septique, regroupe des chevaux atteints d'OCD ou d'affections inflammatoires modérées, ce qui introduit un biais dans l'estimation des valeurs physiologiques de référence, notamment pour les cytokines du liquide synovial. L'inclusion d'un groupe constitué d'articulations saines, prélevées chez des chevaux sains ou euthanasiés pour des raisons non locomotrices, aurait permis de disposer de données basales robustes pour mieux calibrer les comparaisons intergroupes.

D'autre part, bien que tous les chevaux aient été pris en charge et suivis cliniquement après leur diagnostic, ces données n'ont pas été intégrées dans l'analyse. L'étude ne permet donc pas de relier les profils synoviaux (liquide ou membrane) à l'évolution clinique ou à la réponse au traitement. Cette absence de données longitudinales limite la portée pronostique des marqueurs identifiés, et restreint leur application à des fins de suivi thérapeutique. Pourtant, plusieurs travaux expérimentaux soulignent l'intérêt de suivre l'évolution des cytokines ou des biomarqueurs dans le liquide synovial après intervention, en particulier pour objectiver la résolution de l'inflammation ou ajuster les traitements (Niemelä et al., 2018). Dans ce contexte, la mise en place de protocoles intégrant un suivi post-thérapeutique constituerait une amélioration importante pour affiner la compréhension des processus inflammatoires et valider les marqueurs à visée dynamique.

2. Intérêts

Malgré ces limites, l'étude s'inscrit dans une démarche exploratoire cohérente, qui justifie en partie l'absence de certains volets cliniques ou méthodologiques. Elle met néanmoins en évidence plusieurs axes d'amélioration pour de futurs protocoles centrés sur une évaluation plus structurée et reproductible de l'inflammation du liquide synovial et de la membrane synoviale chez le cheval.

L'analyse des cytokines synoviales a permis de mettre en évidence des profils d'expression distinctifs dans le contexte de la synovite septique, notamment une surexpression marquée d'**IL-6**, **d'IL-10**, **d'IL-1 β** et **de TNF- α** . Ces quatre médiateurs, bien documentés pour leur rôle dans la cascade inflammatoire aiguë (Frisbie et al., 2006 ; van Weeren et al, 2010), se sont révélés significativement discriminants entre les synovites septiques et non septiques dans notre série. Cette observation suggère leur potentiel en tant que biomarqueurs diagnostiques, permettant une orientation rapide vers une origine infectieuse en cas de doute clinique. Compte tenu du pronostic étroitement lié à la précocité du traitement dans les infections articulaires, l'intégration de ces marqueurs dans la routine diagnostique pourrait améliorer la prise en charge initiale et les décisions thérapeutiques.

L'étude met également en évidence des corrélations entre les scores arthroscopiques, les altérations histopathologiques de la membrane synoviale, et les concentrations de cytokines dans le liquide synovial. Ces résultats offrent un éclairage nouveau sur l'articulation entre les observations macroscopiques (visibles lors de l'arthroscopie), les modifications tissulaires de la membrane synoviale, et le profil moléculaire inflammatoire du liquide synovial. Cette convergence de niveaux d'analyse renforce l'hypothèse selon laquelle certains biomarqueurs biochimiques pourraient non seulement refléter la sévérité des lésions, mais également prédire leur évolution, en cohérence avec les travaux antérieurs sur les biomarqueurs articulaires équin (McIlwraith et al., 2018). La force méthodologique de cette étude repose sur une approche cohérente cliniques (examen et arthroscopie), histologique (membrane synoviale) et biochimiques (dosage multiplexé des cytokines). Cette stratégie intégrée, rarement utilisée de manière systématique dans les études, permet une évaluation multidimensionnelle de l'inflammation articulaire, dépassant les limites de l'analyse visuelle seule, souvent sujette à subjectivité (van Pelt et al., 2008). En croisant plusieurs échelles d'observation, cette approche renforce la robustesse diagnostique et ouvre la voie à une médecine orthopédique plus précise et fondée sur des critères objectifs.

Enfin, cette étude contribue à valoriser l'utilisation de panels multiplexés tels que le **MILLIPLEX®** dans un contexte clinique. Bien que largement validée en recherche biomédicale et en médecine humaine, cette technologie reste peu appliquée dans les pratiques vétérinaires, notamment pour les échantillons de liquide synovial. Nos résultats montrent la faisabilité et la pertinence de ces dosages dans des conditions cliniques réelles, ce qui ouvre la voie à un déploiement plus large de ce type d'analyses dans les diagnostics avancés ou la recherche appliquée en orthopédie équine. Ainsi, cette étude enrichit les connaissances actuelles sur les mécanismes inflammatoires articulaires du cheval à travers l'analyse conjointe du liquide et de la membrane synoviale, tout en proposant des perspectives concrètes pour affiner le diagnostic et améliorer le suivi des synovites, notamment septique, dans la pratique courante.

C. Analyse des résultats

1. Groupe d'étude

Les résultats mettent en évidence des différences significatives entre le **groupe 1**, composé de chevaux atteints de synovites inflammatoires non septiques, et le **groupe 2**, regroupant des cas de synovites septiques confirmées. Cette distinction se manifeste à travers l'analyse du liquide synovial et de la membrane synoviale, avec des écarts marqués dans les paramètres cliniques, histologiques et biochimiques, ce qui souligne l'importance de distinguer précocement ces deux entités pathologiques. Les scores histologiques, significativement plus élevés dans le **groupe 2**, traduisent une inflammation aiguë et destructrice, typique d'un processus infectieux. L'hyperplasie de l'intima, l'infiltration massive de neutrophiles et les remaniements profonds du stroma, parfois jusqu'à la nécrose, sont caractéristiques d'un environnement synovial fortement perturbé (Frisbie et al., 2015 ; Agreste et al., 2021). À l'inverse, les chevaux du **groupe 1** présentent une membrane synoviale souvent moins remaniée, où les altérations restent localisées et d'intensité variable, en lien avec des processus inflammatoires chroniques ou dégénératifs.

L'étude confirme également que la sévérité des altérations synoviales est en lien avec l'étiologie septique, ce qui confère à l'analyse histologique un intérêt diagnostique complémentaire. Toutefois, la mesure des cytokines dans le liquide synovial, qui reflète l'activité inflammatoire locale, s'impose comme un marqueur plus immédiatement accessible en pratique. Les résultats obtenus dans cette étude suggèrent que l'intégration de ces données biologiques aux critères cliniques et macroscopiques pourrait améliorer le repérage des formes septiques, notamment dans les cas ambigus. La nécessité d'un diagnostic différentiel rapide est renforcée par le risque de dégradation articulaire irréversible en cas de retard thérapeutique, en particulier chez les chevaux de sport où le pronostic fonctionnel est souvent engagé (Morton, 2005 ; Rahmati et al., 2016). L'identification précoce de profils inflammatoires sévères, à travers une analyse conjointe du liquide et de la membrane synoviale, permettrait ainsi d'optimiser les décisions thérapeutiques et de limiter les séquelles articulaires.

2. Anamnèse

L'anamnèse met en évidence des différences cliniques nettes entre les chevaux du **groupe 1**, atteints de synovites inflammatoires non septiques, et ceux du **groupe 2**, qui se présentent tous en urgence pour suspicion de synovite septique. Dans ces cas, les signes d'appel sont souvent évidents : boiterie aiguë, douleur marquée à la mobilisation, distension articulaire, chaleur locale, et dans plusieurs cas, présence de plaies en regard des structures articulaires, suggérant une possible effraction capsulaire (Morton et al., 2005 ; Schneider et al., 2002). Cette symptomatologie reflète une inflammation intense du liquide synovial et de la membrane synoviale, en accord avec les altérations observées en arthroscopie et en histologie.

Pourtant, malgré cette forte activité inflammatoire clinique, l'analyse ne met pas en évidence de corrélation statistique directe entre la cellularité du liquide synovial et les scores histologiques dans le **groupe 2**. Ce décalage ne peut être attribué à un biais de prise en charge puisque les prélèvements ont été réalisés systématiquement avant toute intervention thérapeutique ou lavage articulaire. Il s'explique plutôt par la variabilité intrinsèque de la répartition des lésions au sein de la membrane synoviale, ou par la dynamique propre à la phase aiguë des infections articulaires, dans laquelle certaines zones peuvent être sévèrement altérées tandis que d'autres restent peu remaniées (Van Pelt et al., 2008). Ce constat invite à la prudence dans l'interprétation isolée de la cellularité synoviale comme indicateur de sévérité. Le fait qu'une réponse cellulaire élevée ne s'accompagne pas systématiquement d'une désorganisation histologique majeure suggère que certains chevaux peuvent présenter une synovite septique avec une atteinte tissulaire encore réversible. Le pronostic ne doit donc pas être jugé uniquement sur la base de la cytologie, mais enrichi par une évaluation intégrée incluant les concentrations de cytokines, l'aspect arthroscopique de la membrane synoviale et les éléments contextuels recueillis lors de l'anamnèse.

3. Examens d'imagerie

L'arthroscopie s'impose comme un outil de choix pour évaluer les lésions macroscopiques intra-articulaires, en particulier celles affectant la membrane synoviale et les autres structures de l'articulation. Elle permet une observation directe et dynamique du compartiment articulaire, incluant les villosités synoviales, la présence éventuelle de fibrine, et l'état des surfaces cartilagineuses. Elle autorise également la réalisation de prélèvements ciblés, élément clé pour les analyses histologiques. Dans cette étude, l'arthroscopie a constitué une composante majeure de l'évaluation, avec la mise en place d'un score semi-quantitatif original, élaboré spécifiquement pour objectiver les degrés d'atteinte synoviale macroscopique selon l'étiologie. Ce score représente une force méthodologique, car il permet une gradation standardisée des lésions visibles et renforce la reproductibilité de l'analyse inter-cas.

Cependant, l'analyse comparée des données arthroscopiques et histologiques met en évidence certaines discordances, particulièrement marquées dans les cas de synovites septiques. Alors que l'aspect macroscopique de la membrane peut révéler des signes d'inflammation évidents (prolifération villositaire, hyperhémie), l'intensité des altérations cellulaires observées en histologie varie parfois indépendamment. Cette dissociation souligne que les lésions peuvent être focales, localisées hors du champ endoscopique, ou correspondre à des phénomènes microscopiques précoces non perceptibles

visuellement, tels que l'hyperplasie de l'intima ou l'infiltration sous-intimale (Frisbie et al., 2015 ; Agreste et al., 2021). Cette limitation intrinsèque à l'arthroscopie doit être prise en compte lors de l'interprétation peropératoire. Elle rappelle que l'aspect macroscopique de la membrane synoviale ne constitue pas un reflet exhaustif du processus inflammatoire, et qu'une analyse complémentaire, fondée sur l'analyse du liquide synovial, la concentration des cytokines et les données histologiques, s'avère indispensable pour objectiver la sévérité des lésions. Cette approche multidimensionnelle, intégrée dès le protocole de cette étude, permet d'accroître la fiabilité du diagnostic notamment dans les cas septiques.

Enfin, le score arthroscopique développé dans cette étude constitue une base solide pour un futur outil de cotation standardisé, à condition qu'il soit enrichi par des cohortes plus larges et des comparaisons multicentriques. Son intégration dans des modèles combinés à d'autres biomarqueurs pourrait améliorer significativement le phénotypage des synovites en clinique.

D. Perspectives

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude ouvrent plusieurs voies de recherche applicables tant au domaine fondamental qu'à la pratique clinique équine. Ces pistes visent à affiner la compréhension des mécanismes inflammatoires affectant les articulations synoviales, et à optimiser les outils diagnostiques disponibles pour une prise en charge plus ciblée des synovites septiques et non septiques.

Un premier axe d'amélioration concerne les protocoles d'échantillonnage tissulaire. Les résultats montrent que les lésions synoviales peuvent présenter une distribution focale ou asymétrique, limitant la représentativité des biopsies uniques. La réalisation de prélèvements multiples à partir de zones distinctes de la membrane synoviale permettrait de mieux caractériser l'hétérogénéité des atteintes inflammatoires et d'obtenir des scores histologiques plus fiables. Cette approche a déjà été proposée dans des travaux portant sur l'évaluation histopathologique de l'inflammation articulaire équine (McIlwraith et al., 2010).

La mise en œuvre d'études longitudinales constitue un second axe important. Le suivi dans le temps des profils cytokiniques dans le liquide synovial, couplé aux données cliniques et histologiques, permettrait de mieux caractériser les dynamiques inflammatoires selon l'étiologie et d'évaluer la réponse au traitement. Ce suivi pourrait par ailleurs différencier les phases actives des phénomènes de résorption ou de fibrose cicatricielle, comme suggéré dans les études sur l'évolution des marqueurs biologiques dans l'arthrite (Frisbie et al., 2015 ; Ma, T. W., et al., 2017). Bien que tous les chevaux aient été pris en charge, traités et suivis dans le cadre de leur pathologie, ces éléments post-thérapeutiques n'ont pas été intégrés dans le protocole de cette étude, ce qui constitue une limite à combler dans les protocoles futurs.

Un autre enjeu réside dans l'exploration de biomarqueurs complémentaires à ceux analysés ici. Certaines cytokines d'intérêt, telles que l'**IL-17**, le **G-CSF** ou l'**IL-12**, n'ont pas été détectées dans cette étude, probablement en raison de concentrations trop faibles ou d'effets de matrice (Anderson et al., 2023 ; Bertuglia et al., 2016). Leur dosage, en association avec des analyses tissulaires ou plasmatiques, ou via l'étude des vésicules extracellulaires du liquide synovial, pourrait compléter utilement le profil inflammatoire. D'autres médiateurs, comme les métalloprotéinases matricielles

(**MMP-3**, **MMP-9**), connues pour leur implication dans la dégradation cartilagineuse, pourraient également être intégrés dans des panels mixtes de biomarqueurs à visée pronostique (Trumble et al., 2001).

D'un point de vue clinique, l'intégration des dosages de cytokines dans la pratique vétérinaire équine reste encore marginale. Les freins identifiés concernent principalement le coût, la disponibilité technique et les délais de rendu. Pourtant, les résultats de cette étude montrent qu'un profil cytokinique synovial établi à l'aide d'un panel multiplexé tel que le **MILLIPLEX®** est techniquement faisable dans un cadre clinique, et permet une orientation diagnostique rapide vers une synovite d'origine septique ou non septique. Le développement de kits simplifiés, rapides et automatisés pourrait faciliter une adoption plus large dans les cliniques équines, notamment en situation d'urgence.

Enfin, cette étude illustre la pertinence d'une démarche intégrée, combinant examen clinique, arthroscopie, analyse histologique de la membrane synoviale et dosage biochimique du liquide synovial. Une telle approche, encore rarement appliquée de manière rigoureuse dans les travaux équins de terrain, renforce la précision diagnostique et permet d'adapter la stratégie thérapeutique en fonction du phénotype inflammatoire observé. Sa standardisation dans des protocoles structurés, avec des outils de cotation validés comme le score arthroscopique développé ici, constituerait une avancée majeure pour la médecine orthopédique. Le développement de collaborations multicentriques, impliquant plusieurs structures cliniques et hospitalières, représente une perspective intéressante pour renforcer la puissance des futures études. Il permettrait non seulement d'augmenter la taille des cohortes, mais aussi d'intégrer une plus grande diversité de cas. Toutefois, une telle mutualisation impose la mise en place d'un système de lecture standardisé, reposant sur l'utilisation de grilles de notation partagées et sur la formation homogène des vétérinaires chargés des évaluations cliniques, arthroscopiques et histologiques. Cette exigence est essentielle pour garantir la reproductibilité inter-opérateurs et l'objectivité des analyses, condition indispensable à la validation des biomarqueurs synoviaux dans une approche diagnostique élargie.

V. Conclusion

A. Conclusion Générale

Les pathologies articulaires représentent un motif fréquent de consultation en médecine équine et impactent directement le bien-être, les performances sportives et la longévité fonctionnelle des chevaux. Parmi elles, les synovites inflammatoires et septiques tiennent une place centrale, en raison de la diversité de leurs étiologies et de la complexité de leur expression clinique.

Cette étude s'attache à explorer en profondeur l'articulation synoviale, en mettant en évidence les rôles respectifs et complémentaires de la membrane et du liquide synovial dans les processus inflammatoires. L'objectif est de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les différentes formes de synovite, afin de mieux les discriminer et d'en optimiser la prise en charge. L'approche adoptée combine des outils d'observation directe (arthroscopie), d'analyse tissulaire (histologie), de quantification biochimique (cytokines) et d'imagerie diagnostique, permettant une lecture croisée et multidimensionnelle des phénomènes inflammatoires articulaires.

Cette démarche intégrée met en évidence plusieurs indicateurs pertinents de sévérité, tout en soulignant les limites des analyses lorsqu'elles sont interprétées isolément. Les résultats obtenus renforcent l'intérêt d'une évaluation conjointe des paramètres macroscopiques, cellulaires et moléculaires pour appréhender la dynamique inflammatoire articulaire. Ils ouvrent également la voie à une utilisation plus ciblée de biomarqueurs dans la pratique clinique équine, en particulier pour différencier précocement les formes septiques des formes aseptiques de synovite.

En rassemblant ces données, ce travail contribue à affiner la compréhension des processus pathologiques articulaires et propose des perspectives concrètes pour améliorer les outils diagnostiques et adapter les stratégies thérapeutiques à la physiopathologie réelle de chaque cas.

1. Compréhension des structures articulaires et des mécanismes pathologiques

La première partie de ce travail revient sur les fondements anatomiques et physiologiques des articulations synoviales, en mettant en évidence le rôle essentiel de la membrane synoviale dans la production du liquide synovial et le maintien de l'équilibre intra-articulaire. Ce liquide assure non seulement des fonctions mécaniques de lubrification et de nutrition du cartilage, mais constitue également une matrice pertinente pour l'analyse biochimique lors d'un processus pathologique.

Lors d'agressions mécaniques, immunitaires ou infectieuses, la membrane synoviale et le liquide synovial peuvent subir des altérations fonctionnelles et morphologiques. Ces déséquilibres perturbent l'homéostasie articulaire et engendrent une cascade de dysfonctionnements inflammatoires, responsables de remaniements tissulaires à différentes échelles : infiltration cellulaire, activation vasculaire, perturbation de la viscosité synoviale, et altération progressive de l'environnement cartilagineux.

2. Etude expérimentale

L'étude repose sur une approche intégrée combinant observation clinique, évaluation arthroscopique, analyse histopathologique de la membrane synoviale, et dosage biochimique des cytokines dans le liquide synovial. L'arthroscopie permet une visualisation directe et ciblée des lésions intra-articulaires, ainsi que des prélèvements dirigés sur les zones les plus altérées de la membrane. L'analyse histologique met en évidence des degrés variables d'inflammation selon les groupes, avec des modifications tissulaires nettement plus marquées dans les cas de synovite septique, traduisant une atteinte structurale plus agressive. En parallèle, les dosages biochimiques réalisés via le panel multiplexé **MILLIPLEX®** mettent en lumière une activation différenciée des voies inflammatoires. Certaines cytokines, en particulier **l'IL-6, l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-10**, présentent des concentrations significativement plus élevées dans les formes septiques, soulignant leur intérêt potentiel en tant que marqueurs de gravité ou d'étiologie.

L'ensemble de ces données montre une cohérence entre les altérations macroscopiques observées, les modifications histologiques de la membrane synoviale et les profils biochimiques du liquide synovial. Cette convergence valide la pertinence d'une approche multidimensionnelle pour appréhender la dynamique inflammatoire articulaire chez le cheval, et renforce l'intérêt de cette stratégie pour améliorer le diagnostic différentiel et le suivi clinique des synovites équines.

3. Perspectives cliniques et scientifiques

Les résultats obtenus dans cette étude ouvrent des perspectives concrètes pour la pratique vétérinaire équine. L'identification de profils cytokiniques spécifiques aux synovites septiques, notamment dans le liquide synovial, renforce l'idée qu'un diagnostic différentiel fondé sur des marqueurs objectifs est envisageable dès les premières phases de l'inflammation. Cette orientation rapide vers une étiologie septique est essentielle pour initier un traitement adapté dans les meilleurs délais, et ainsi améliorer le pronostic fonctionnel articulaire.

Par ailleurs, une meilleure compréhension des interactions entre les cytokines et les altérations structurales de la membrane synoviale ouvre la voie au développement de thérapies ciblées. Celles-ci pourraient moduler plus finement les cascades inflammatoires locales, limiter la progression des lésions et favoriser la restauration d'une homéostasie synoviale. Cette approche pourrait également s'adapter au profil individuel de chaque cheval, en fonction de la nature et de l'intensité de l'inflammation.

Cette étude souligne également l'intérêt d'optimiser et de standardiser les protocoles de prélèvement et d'évaluation. L'utilisation systématique de l'arthroscopie comme outil de diagnostic, combinée à une analyse biochimique multiplexée du liquide synovial, constitue une méthode intégrée reproductible, qui permet de mieux caractériser la diversité des atteintes synoviales. L'établissement de grilles de lecture harmonisées, notamment pour le scoring arthroscopique et histologique, favoriserait une interprétation plus cohérente des données entre structures vétérinaires.

Enfin, pour renforcer la robustesse de ce type d'approche, le développement de protocoles multicentriques représente une piste prometteuse. L'association de plusieurs centres cliniques permettrait non seulement d'élargir la taille des cohortes, mais également de valider les outils développés dans des contextes variés. Cette démarche nécessite toutefois une formation préalable des observateurs et une lecture centralisée ou supervisée des images et échantillons, afin de limiter les biais inter-individuels d'interprétation. En ce sens, cette étude constitue une base solide sur laquelle construire des projets de recherche collaboratifs visant à améliorer durablement la prise en charge des affections synoviales équines.

4. Limites et pistes de recherche futures

Ce travail présente néanmoins certaines limites méthodologiques. La taille modérée des groupes analysés limite la portée statistique des résultats et leur généralisation à l'ensemble de la population équine. Des études multicentriques incluant un nombre plus important de chevaux et une diversité accrue de cas cliniques seraient nécessaires pour valider ces observations à une échelle plus large. Par ailleurs, la représentativité des biopsies synoviales constitue une autre limite. Les prélèvements étant réalisés sur un seul site par articulation, ils peuvent ne pas refléter l'ensemble des altérations présentes, notamment en cas de lésions focales ou inégalement réparties. L'association de prélèvements multiples à une exploration articulaire guidée par des techniques d'imagerie avancée renforcerait la précision de l'évaluation histologique et améliorerait la caractérisation des phénomènes inflammatoires.

B. Conclusion finale

Cette étude fournit de nouvelles connaissances sur les mécanismes inflammatoires impliqués dans les synovites inflammatoires et septiques chez le cheval, en croisant des données cliniques, arthroscopiques, histologiques et biochimiques centrées sur l'analyse du liquide synovial et de la membrane synoviale. Elle met en évidence des différences marquées entre ces deux entités pathologiques, tant sur le plan macroscopique que microscopique, et ouvre des perspectives pour affiner le diagnostic différentiel en médecine vétérinaire équine.

La méthodologie repose sur une démarche intégrée, combinant une observation peropératoire directe des structures articulaires à des prélèvements synoviaux ciblés, permettant une évaluation rigoureuse de l'état inflammatoire. Les synovites septiques présentent des altérations plus sévères de la membrane synoviale, objectivées par des scores arthroscopiques et histologiques significativement plus élevés. En parallèle, l'analyse du liquide synovial révèle une augmentation marquée de certaines cytokines pro-inflammatoires (**IL-1 β** , **IL-6**, **TNF- α** et **IL-10**), corrélées à l'intensité des lésions observées. Ces résultats confortent l'intérêt des biomarqueurs synoviaux dans l'aide au diagnostic, à condition qu'ils soient interprétés dans un cadre clinique standardisé.

Cette recherche présente néanmoins plusieurs limites, notamment la taille réduite des cohortes, la diversité des sites articulaires prélevés et l'absence de groupe strictement sain comme référence. La représentativité anatomique des biopsies, limitée à un seul site par articulation, constitue également un facteur de variabilité. Par ailleurs, l'absence de suivi post-opératoire intégré à l'analyse, bien que les chevaux aient tous été traités, restreint l'évaluation de l'impact clinique réel des profils inflammatoires identifiés. Ces constats suggèrent des pistes d'amélioration méthodologique : élargissement des effectifs, standardisation des sites de prélèvement, stratification plus fine des cas, et mise en place d'études longitudinales pour évaluer l'évolution des profils cytokiniques en fonction de la réponse au traitement. L'extension du panel de biomarqueurs et l'intégration de scores comme celui proposé dans cette étude pourraient également renforcer la robustesse des futures recherches. Le recours à des études multicentriques permettrait de valider ces outils sur des cohortes plus larges, à condition d'assurer une lecture harmonisée par des vétérinaires formés à ces méthodes.

En définitive, ce travail souligne la pertinence d'une approche multidisciplinaire pour étudier les phénomènes inflammatoires articulaires équins. En enrichissant la compréhension des liens entre observations cliniques, macroscopiques, tissulaires et moléculaires, il contribue au développement d'outils diagnostiques plus précis, exploitables en pratique équine pour orienter rapidement le traitement, améliorer le pronostic, et, à terme, proposer une prise en charge plus individualisée des pathologies synoviales.

Annexe 1 : Document d'étude du cheval sélectionné

	Enregistrement	Etiquette Clovis
Recueil de données patient cheval		

Numéro d'inclusion :

- CV-CFSF-.....
- CV-Mb-.....
- CV-PC-.....

Consentement propriétaire : oui non

Identification

Nom du cheval:

Numéro SIRE ou transpondeur :

Numéro clovis :

Race

.....

Sexe

Jument Hongre Entier

Age (Date de naissance) :

Poids :kg

Anamnèse

Sepsis / OCD / trauma

Activité principale:

Date de consultation :

Date d'opération :

Examen clinique : FC : FR: T:

Articulation/gaine ponctionnée :

Analyses du liquide: Cellularité :/L PT :g/L Neutrophiles :%

Aspect :

Examens complémentaires :

- Echographie : Date :

Recueil de données patient cheval

Observation :

.....
.....

Scoring :

- Arthroscopie : Date :

Observation :

.....
.....

Scoring :

Traitements en cours :

.....
.....
.....

Analyse hématologique ?

OUI (joindre résultats)

NON

Annexe 2 : Cytokines détectées par la technologie MILLIPLEX®



QUALITY CONTROL RANGES
MILLIPLEX® MAP Equine Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel
Catalog # EQCYTMAG-93K, EQCYTMG-93KPX23, and EQCTMG93KPX23BK
Control Catalog # EQCYT-6093 Lot # CYT-107-207

Analyte	QC Level	Expected Range	Units	Cytokine	QC Level	Expected Range	Units
FGF2	Control 1	117 – 242	pg/mL	IL-2	Control 1	88 – 183	pg/mL
	Control 2	613 – 1272	pg/mL		Control 2	458 – 952	pg/mL
Eotaxin	Control 1	49 – 101	pg/mL	IL-4	Control 1	1943 – 4036	pg/mL
	Control 2	245 – 508	pg/mL		Control 2	9330 – 19378	pg/mL
G-CSF	Control 1	502 – 1043	pg/mL	IL12p70	Control 1	185 – 383	pg/mL
	Control 2	2657 – 5519	pg/mL		Control 2	935 – 1942	pg/mL
IL-1a	Control 1	248 – 515	pg/mL	IFN γ	Control 1	2597 – 5393	pg/mL
	Control 2	1398 – 2904	pg/mL		Control 2	13183 – 27380	pg/mL
GM-CSF	Control 1	27 – 55	pg/mL	IL-8	Control 1	359 – 745	pg/mL
	Control 2	140 – 291	pg/mL		Control 2	1949 – 4049	pg/mL
Fractalkine	Control 1	4359 – 9053	pg/mL	IP-10	Control 1	87 – 180	pg/mL
	Control 2	21251 – 44137	pg/mL		Control 2	497 – 1033	pg/mL
IL-13	Control 1	275 – 577	pg/mL	GRO	Control 1	58 – 120	pg/mL
	Control 2	1376 – 2858	pg/mL		Control 2	280 – 581	pg/mL
IL-5	Control 1	77 – 160	pg/mL	MCP1	Control 1	2328 – 4836	pg/mL
	Control 2	405 – 842	pg/mL		Control 2	11559 – 24008	pg/mL
IL-18	Control 1	223 – 462	pg/mL	IL-10	Control 1	225 – 467	pg/mL
	Control 2	1242 – 2579	pg/mL		Control 2	1279 – 2656	pg/mL
IL-1b	Control 1	118 – 421	pg/mL	TNFa	Control 1	22 – 45	pg/mL
	Control 2	897 – 1895	pg/mL		Control 2	114 – 236	pg/mL
IL-6	Control 1	86 – 178	pg/mL	RANTES	Control 1	33 – 68	pg/mL
	Control 2	431 – 896	pg/mL		Control 2	164 – 342	pg/mL
IL-17a	Control 1	97 – 201	pg/mL				
	Control 2	496 – 1031	pg/mL				

EQCYT-6093; CYT-107.207 (20 February 2024)

EMD MILLIPORE • 1-800-645-5476 • 1-800-645-5439 (FAX) • www.emdmillipore.com

The M logo is a trademark of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

© 2013 EMD Millipore Corporation, Billerica, MA 01821 USA

Bibliographie

- Adler, D. M. T., et al. (2020). Effects of intra-articular administration of lidocaine, mepivacaine, and the preservative methyl parahydroxybenzoate on synovial fluid biomarkers of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 81(6), 479–487. <https://doi.org/10.2460/ajvr.81.6.479>
- Agreste, F. R., et al. (2021). Arthroscopic evaluation of the synovial membrane and its relationship with histological changes and biomarkers in equine joint disease. *Research in Veterinary Science*, 140, 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.09.003>
- Anderson, J. R., Johnson, E., et al. (2023). Multi-omic temporal landscape of plasma and synovial fluid-derived extracellular vesicles using an experimental model of equine osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14888. <https://doi.org/10.3390/ijms241914888>
- Anderson, J. R., Phelan, M. M., et al. (2018). Synovial fluid metabolites differentiate between septic and nonseptic joint pathologies. *Journal of Proteome Research*, 17(8), 2735–2743. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00190>
- Andreassen, S. M., et al. (2017). Changes in concentrations of haemostatic and inflammatory biomarkers in synovial fluid after intra-articular injection of lipopolysaccharide in horses. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1089-1>
- Balblanc, J. C., et al. (1991). Cytokines, prostaglandin E2, phospholipase A and metalloproteases in synovial fluid in osteoarthritis. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires*, 58(5), 343–347. PMID: 2057724
- Bertone, A. L., et al. (2001). Synovial fluid cytokines and eicosanoids as markers of joint disease in horses. *Veterinary Surgery*, 30(6), 528–538. <https://doi.org/10.1053/jvet.2001.28430>
- Bertuglia, A., et al. (2016). Pro-inflammatory cytokines and structural biomarkers are effective to categorize osteoarthritis phenotype and progression in Standardbred racehorses over five years of racing career. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 246. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0873-7>
- Billinghurst, R. C., Fretz, P. B., et al. (1995). Induction of intra-articular tumour necrosis factor during acute inflammatory responses in equine arthritis. *Equine Veterinary Journal*, 27(3), 208–216. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1995.tb03064.x>
- Brink, P., Skydsgaard, M., Teige, J., Tverdal, A., & Dolvik, N. I. (2010). Association between clinical signs and histopathologic changes in the synovium of the tarsocrural joint of horses with osteochondritis dissecans of the tibia. *American Journal of Veterinary Research*, 71(1), 47–54. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.1.47>
- Brommer, H., Laasanen, M. S., Brama, P. A. J., van Weeren, P. R., Barneveld, A., Helminen, H. J., & Jurvelin, J. S. (2005). Influence of age, site, and degenerative state on the speed of sound in equine articular cartilage. *American Journal of Veterinary Research*, 66(7), 1074–1080. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.1175
- Brommer, H., van Weeren, P. R., & Brama, P. A. J. (2003). New approach for quantitative assessment of articular cartilage degeneration in horses with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 64(1). DOI: 10.2460/ajvr.2003.64.83

- Brown, K. A., Davidson, E. J., Johnson, A. L., Wulster, K. B., & Ortved, K. (2020). Inflammatory cytokines in horses with cervical articular process joint osteoarthritis on standing cone beam computed tomography. *Equine Veterinary Journal*, 52(6), 1–11. <https://doi.org/10.1111/evj.13392>
- Chevalier, X., & Richette, P. (2005). Normal joint cartilage: Anatomy, physiology, metabolism, ageing. *EMC-Rhumatologie Orthopédie*, 2(1), 41–58. <https://doi.org/10.1016/j.emcrho.2004.10.005>
- Cleary, O. B., et al. (2010). Effect of exercise and osteochondral injury on synovial fluid and serum concentrations of carboxy-terminal telopeptide fragments of type II collagen in racehorses. *American Journal of Veterinary Research*, 71(1), 33–40. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.1.33>
- Cousty, M., Stack, J. D., Tricaud, C., & David, F. (2017). Effect of arthroscopic lavage and repeated intra-articular administrations of antibiotic in adult horses and foals with septic arthritis. *Veterinary Surgery*, 46(7), 1008–1016. <https://doi.org/10.1111/vsu.12696>
- de Grauw, J. C. (2011). Molecular monitoring of equine joint homeostasis. *The Veterinary Quarterly*, 31(2), 77–86. <https://doi.org/10.1080/01652176.2011.565546>
- de Grauw, J. C., Brama, P. A., et al. (2006). Cartilage-derived biomarkers and lipid mediators of inflammation in horses with osteochondritis dissecans of the distal intermediate ridge of the tibia. *American Journal of Veterinary Research*, 67(7), 1156–1162. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.7.1156>
- de Grauw, J. C., van de Lest, C. H. A., et al. (2009). Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: A longitudinal experimental study. *Arthritis Research & Therapy*, 11(2), R35. <https://doi.org/10.1186/ar2640>
- Ekman, S., Kendall, A., & Skiöldebrand, E. (2023). Nerve growth factor receptors in equine synovial membranes vary with osteoarthritic disease severity. *Journal of Orthopaedic Research*, 41, 316–324. <https://doi.org/10.1002/jor.25382>
- Firth, E. C., et al. (2005). Musculoskeletal responses of 2-year-old Thoroughbred horses to early training. 6. Bone parameters in the third metacarpal and third metatarsal bones. *New Zealand Veterinary Journal*, 53(2), 101–112. <https://doi.org/10.1080/00480169.2005.36487>
- Fradette, M.-E., et al. (2007). Effects of continuous oral administration of phenylbutazone on biomarkers of cartilage and bone metabolism in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 68(2), 128–133. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.2.128>
- Frisbie, D. D., & Johnson, S. A. (2019). Synovial joint biology and pathobiology. In *Equine Surgery* (5th ed., pp. 1327–1344). Elsevier Saunders. DOI:10.1016/B978-0-323-48420-6.00079-X
- Frisbie, D. D., & McIlwraith, C. W. (2007). Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68(3), 290–296. doi: 10.2460/ajvr.68.3.290.
- Frisbie, D. D., Al-Sobayil, F., et al. (2008). Changes in synovial fluid and serum biomarkers with exercise and early osteoarthritis in horses. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(10), 1196–1204. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.03.008>
- Frisbie, D. D., Ghivizzani, S. C., & Robbins, P. D. (2001). Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Therapy*, 8(7), 53–62. DOI: 10.1038/sj.gt.3301608

Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., & McIlwraith, C. W. (2017). Anti-inflammatory therapies for equine joint disease. *Equine Veterinary Journal*, 49(4), 402–410.

Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., & Werpy, N. M. (2007). Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68(3), 290–296. doi: 10.2460/ajvr.68.3.290.

Frisbie, D. D., McIlwraith, C. W., & Trotter, G. W. (2008). Changes in synovial fluid analysis in equine inflammatory conditions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 340–345. doi: 10.1016/j.joca.2008.03.008

Frisbie, D. D., Ray, C. S., et al. (1999). Measurement of synovial fluid and serum concentrations of the 846 epitope of chondroitin sulfate and of carboxy propeptides of type II procollagen for diagnosis of osteochondral fragmentation in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 60(3), 306–309. PMID: 10188811

Frydendal, C., et al. (2021). Influence of clinical and experimental intra-articular inflammation on neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations in horses. *Veterinary Surgery*, 50(3), 641–649. <https://doi.org/10.1111/vsu.13582>

Gynther, G. W., Dijkgraaf, L. C., et al. (1998). Synovial inflammation in arthroscopically obtained biopsy specimens from the temporomandibular joint: A review of the literature and a proposed histologic grading system. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(11), 1281–1286. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(98\)90609-7](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(98)90609-7)

Haralambus, R., et al. (2022). Detection of synovial sepsis in horses using enzymes as biomarkers. *Equine Veterinary Journal*, 54(3), 513–522. <https://doi.org/10.1111/evj.13459>

Jackson, B. F., et al. (2015). Relationship between serum biomarkers of cartilage and bone metabolism and joint injury in young Thoroughbred racehorses in training. *American Journal of Veterinary Research*, 76(8), 679–687. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.8.679>

Kamm, J. L., et al. (2013). Gene biomarkers in peripheral white blood cells of horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 74(1), 115–121. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.1.115>

Kamm, J. L., Nixon, A. J., & Witte, T. H. (2010). Cytokine and catabolic enzyme expression in synovium, synovial fluid and articular cartilage of naturally osteoarthritic equine carpi. *Equine Veterinary Journal*, 42(8), 693–699. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00140.x>

Kawcak, C. E., et al. (2011). Effects of extracorporeal shock wave therapy and polysulfated glycosaminoglycan treatment on subchondral bone, serum biomarkers, and synovial fluid biomarkers in horses with induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 72(6), 772–779. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.6.772>

Kearney, C. M., Khatab, S., et al. (2022). Treatment effects of intra-articular allogenic mesenchymal stem cell secretome in an equine model of joint inflammation. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 907616. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.907616>

Kearney, C. M., Korthagen, N. M., et al. (2023). A translational model for repeated episodes of joint inflammation: Welfare, clinical and synovial fluid biomarker assessment. *Animals*, 13(20), 3190. <https://doi.org/10.3390/ani13203190>

- Kumavat, R., et al. (2021). Biomarkers of joint damage in osteoarthritis: Current status and future directions. *Mediators of Inflammation*, 2021, e5574582. <https://doi.org/10.1155/2021/5574582>
- Ma, T. W., et al. (2017). Changes in synovial fluid biomarkers after experimental equine osteoarthritis. *Journal of Veterinary Research*, 61(4), 503–508. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2017-0056>
- McIlwraith, C. W., Billingham, R. C., & Frisbie, D. D. (2001). Current and future diagnostic means to better characterize osteoarthritis in the horse—Routine synovial fluid analysis and synovial fluid and serum markers. *AAEP Proceedings*, 47, 171–178.
- McIlwraith, C. W., et al. (2018). Biomarkers for equine joint injury and osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(3), 823–831. <https://doi.org/10.1002/jor.23738>
- McIlwraith, C. W., Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Fuller, C. J., Hurtig, M., & Cruz, A. (2010). The OARSI histopathology initiative—Recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(S1), S93–S105. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.031>
- Morton, A. J. (2005). Diagnosis and treatment of septic arthritis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 21(4), 627–649. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2005.08.001>
- Neuenschwander, H. M., et al. (2019). Hyaluronic acid has chondroprotective and joint-preserving effects on LPS-induced synovitis in horses. *Journal of Veterinary Science*, 20(6), e67. <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e67>
- Nicholson, A. M., et al. (2010). Associations of horse age, joint type, and osteochondral injury with serum and synovial fluid concentrations of type II collagen biomarkers in Thoroughbreds. *American Journal of Veterinary Research*, 71(7), 741–749. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.7.741>
- Niemelä, T. M., et al. (2018). Changes in biomarkers in equine synovial fluid two weeks after intra-articular hyaluronan treatment: A randomized double-blind clinical trial. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1512-2>
- Niemelä, T. M., et al. (2019). Evaluation of the effect of experimentally induced cartilage defect and intra-articular hyaluronan on synovial fluid biomarkers in intercarpal joints of horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13028-019-0460-6>
- Pearson, W., et al. (2018). Exploring relationships between body condition score, body fat, activity level and inflammatory biomarkers. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(4), 1062–1068. <https://doi.org/10.1111/jpn.12893>
- Pease, A. (2012). Biochemical evaluation of equine articular cartilage through imaging. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 28(4), 637–646. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2012.08.004>
- Rahmati, M., et al. (2016). Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone*, 85, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.019>
- Rakic, R. (2017). Nouvelles stratégies thérapeutiques des affections articulaires du cheval : Évaluation du potentiel thérapeutique des chondrocytes autologues et des cellules souches de cordon ombilical (sang et gelée de Wharton). <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02357951>
- Sauvage, A., Ricci, L., & Vincent, J. (2018). Early arthroscopic diagnosis and treatment of joint lesions in horses. *Veterinary Surgery*, 47(2), 245–252.

- Schneider, R. K., & Bramlage, L. R. (2002). Septic arthritis in the horse: Diagnosis and management. *Equine Veterinary Journal*, 34(6), 566–573. <https://doi.org/10.2746/042516402776218331>
- Singhal, O., Kaur, V., Kalhan, S., Singhal, M. K., & Machave, Y. V. (2012). Arthroscopic synovial biopsy in definitive diagnosis of joint diseases: An evaluation of efficacy and precision. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 2(2), 100–104. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.106351>
- Smith, R. K. W., & McIlwraith, C. W. (2004). Causes and management of joint inflammation in horses. *Equine Veterinary Journal*, 36(6), 515–521.
- Smith, R. K., & Scott, S. (2011). Age-related changes in equine joint health: Implications for arthritis development. *Equine Veterinary Education*, 23(8), 394–398.
- Steel, C. M. (2008). Equine synovial fluid analysis. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 24(2), 437–454. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2008.05.004>
- Stewart, M. C., & Stewart, A. A. (2011). Cell-based therapies in orthopedics. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 27(2), xiii–xiv. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2011.07.002>
- Trumble, T. N., Scarbrough, A. B., et al. (2009). Osteochondral injury increases type II collagen degradation products (C2C) in synovial fluid of Thoroughbred racehorses. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17(3), 371–374. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.07.014>
- Trumble, T. N., Trotter, G. W., et al. (2001). Synovial fluid gelatinase concentrations and matrix metalloproteinase and cytokine expression in naturally occurring joint disease in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 62(9), 1467–1477. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1467>
- Van Pelt, M., Allen, C., & Richardson, S. (2008). Synovial fluid analysis: A diagnostic tool for equine joint disease. *Equine Veterinary Journal*, 40(1), 35–40. <https://doi.org/10.2746/042516407X233289>
- Vaughan, L. A., Vane, A., & Faber, J. M. (2017). Synovial membrane and joint capsule: Their role in equine arthritis and therapy. *Journal of Equine Science*, 23(6), 471–479.
- Watkins, A., et al. (2021). Investigation of synovial fluid lubricants and inflammatory cytokines in the horse: A comparison of recombinant equine interleukin 1 beta-induced synovitis and joint lavage models. *BMC Veterinary Research*, 17, 189. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02873-2>
- Zayed, M. N., Schumacher, J., Misk, N., & Dhar, M. S. (2016). Effects of pro-inflammatory cytokines on chondrogenesis of equine mesenchymal stromal cells derived from bone marrow or synovial fluid. *The Veterinary Journal*, 217, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.05.014>

Delphine FOURTEAU

Titre : Etude du liquide et de la membrane synoviale chez les chevaux atteints de synovites inflammatoires et septiques

Title : Comprehensive Study of Synovial Fluid and Membrane in Horses Affected by Inflammatory and Septic Synovitis

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 10 juillet 2025

RÉSUMÉ

Les synovites septiques et non septiques représentent des affections articulaires fréquentes chez le cheval. Une étude prospective a été menée sur 70 équidés répartis en trois groupes : synovites non septiques (n = 26), synovites septiques confirmées (n = 25) et lésions péri-articulaires sans atteinte synoviale (n = 19). Une synoviocentèse a été réalisée chez tous les chevaux, et pour les groupes 1 et 2 associée à un examen arthroscopique avec une biopsie de la membrane synoviale.

Les analyses ont porté sur la cellularité et la quantification de 23 cytokines à l'aide d'un panel MILLIPLEX® sur le liquide synovial et un score arthroscopique (0–12) de l'articulation synoviale ainsi qu'un score histologique (0–15) de la membrane synoviale attribués selon des grilles standardisées.

Les résultats montrent une augmentation significative dans le groupe septique de la cellularité, des scores arthroscopiques (moyenne G2 : 8/12 ; G1 : 6/12 ; p = 0,004) et histologiques (moyenne G2 : 9/15 ; G1 : 5,6/15 ; p = 0,006) . Les concentrations d'IL-1 β , IL-6, TNF- α et IL-10 sont également plus élevées dans ce groupe. Des corrélations positives ont été mises en évidence entre ces cytokines, les scores et les paramètres cytologiques.

Ces résultats soulignent l'intérêt d'une approche multimodale pour évaluer l'inflammation synoviale et identifient un panel de cytokines potentiellement discriminant dans les formes septiques.

SUMMARY

Synovitis represents a common joint disorder in horses, often affecting performance and welfare. Accurate distinction between septic and non-septic forms remains essential for timely intervention. Arthroscopic and histological evaluations are valuable tools to assess synovial inflammation, while the role of cytokines in equine joint disease is gaining attention. However, few studies have explored their involvement in septic synovitis.

This prospective study involved 70 horses divided into three groups: elective arthroscopy for non-septic joint lesions (n = 26), confirmed septic synovitis requiring lavage (n = 25), and periarticular injuries without synovial involvement (n = 19). Synovial fluid samples were collected for cytology, protein content, neutrophil percentage, and cytokine analysis using a MILLIPLEX® panel. Arthroscopic and histological scores were assigned to groups 1 and 2.

Septic cases showed significantly higher cellularity, arthroscopic (mean: 8/12 vs 6/12; p = 0.004) and histological scores (mean: 9/15 vs 5.6/15; p = 0.006), and elevated concentrations of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-10. These cytokines showed positive correlations with both scoring systems and cytological parameters.

This study highlights the diagnostic value of a combined clinical, arthroscopic, histological, and molecular approach in equine synovitis. IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-10 may serve as useful biomarkers in distinguishing septic from non-septic cases.

MOTS CLÉS :

CHEVAL, CYTOKINE, BIOMARQUEURS, SYNOVIE, SYNOVITE, INFLAMMATION ARTICULAIRE

DATE DE SOUTENANCE : 10 JUILLET 2025