



**HAL**  
open science

## Effets secondaires à l'administration de tiludronate : étude rétrospective sur 442 chevaux (2008 à 2019)

Olivia Pires

► **To cite this version:**

Olivia Pires. Effets secondaires à l'administration de tiludronate : étude rétrospective sur 442 chevaux (2008 à 2019). Médecine vétérinaire et santé animale. 2021. dumas-04095925

**HAL Id: dumas-04095925**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04095925v1>

Submitted on 12 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ANNEE 2021 THESE : 2021 – TOU 3 – 4029

---

# EFFETS SECONDAIRES A L'ADMINISTRATION DE TILUDRONATE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 442 CHEVAUX (2008 A 2019)

---

THESE  
pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**PIRES Olivia**

**Directrice de thèse : Mme Elodie LALLEMAND**

---

**JURY**

PRESIDENT :  
**M. Paul BONNEVIALLE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURES :  
**Mme Elodie LALLEMAND**  
**Mme Aude FERRAN**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



# Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation

**ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur**: Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie – Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*  
M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE**

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*  
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*

M. **VERGNE** *Timothée*, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*  
Mme **WASET-SZKUTA** *Agnès*, *Production et pathologie porcine*

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS**

M. **FERCHIOU** *Ahmed*, *Economie, production animale*,  
M. **LEYNAUD** *Vincent*, *Médecine interne*  
Mme **ROBIN** *Marie-Claire*, *Ophtalmologie*  
Mme **SOUVESTRE** *Marie*, *Production et pathologie aviaire*  
Mme **TOUSSAIN** *Marion*, *Pathologie des équidés*

**ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES**

Mme **GAUCHARD** *Cécile*, *Biologie-écologie-santé*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

M **BESSIERE** *Pierre*, *Microbiologie infectiologie*  
Mme **BLONDEL** *Margaux*, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
M. **CARTIAUX** *Benjamin*, *Anatomie-Imagerie médicale*  
M. **COMBARROS-GARCIA** *Daniel*, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **GAIDE** *Nicolas*, *Histologie, Anatomie Pathologique*  
M. **JOUSSERAND** *Nicolas*, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
M. **LESUEUR** *Jérémy*, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*  
M. **TOUITOU** *Florian*, *Alimentation animale*



**A Monsieur le Professeur Paul Bonneville,**  
**Chirurgien en chirurgie orthopédique au CHU de Toulouse, Professeur à l'Université**  
**Paul Sabatier,**

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.  
Hommage respectueux.

**A Madame la Maitre de Conférence DMV Elodie Lallemand**  
**De l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse**

Pour m'avoir proposé ce travail de thèse, encadré, guidé et fait confiance.  
Sincères remerciements.

**A Madame la Maitre de Conférence Aude Ferran**  
**De l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,**

Pour avoir eu la gentillesse d'accepter de juger ce travail et de faire partie de notre jury de thèse.  
Sincères remerciements.

**A Madame Sophie Wilford et Monsieur Vincent Chassaing,**  
**Du laboratoire Audevard**

Pour m'avoir confié ce travail et m'avoir fait confiance dans la conception et la réalisation de l'étude.  
Sincères remerciements.



## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>11</b>
<b>I) Les biphosphonates et l'espèce équine</b> .....	<b>12</b>
<b>1) Généralités sur les biphosphonates</b> .....	<b>12</b>
1.1) Les différences entre les biphosphonates .....	13
1.2) Biphosphonates azotés et non azotés .....	15
<b>2) Présentation du tiludronate</b> .....	<b>17</b>
2.1) Métabolisme et pharmacocinétique du tiludronate .....	17
2.2) Mécanisme d'action .....	18
2.3) Le Tildren®, un médicament contenant un biphosphonate non azoté, le tiludronate .....	20
<b>II) L'insuffisance rénale chez le cheval</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1) Anatomie et physiologie de l'appareil urinaire du cheval</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2) Les insuffisances rénales aiguës</b> .....	<b>25</b>
a) Les différents types d'insuffisances rénales aiguës .....	25
b) Implication des biphosphonates dans les insuffisances rénales aiguës .....	25
<b>III) Les fractures chez le cheval</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1) Structure de l'os</b> .....	<b>28</b>
a) Anatomie .....	28
b) Composition osseuse .....	28
c) Composition du tissu osseux .....	30
<b>3.2) Principes généraux des fractures</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3) Facteurs favorisant les fractures chez le cheval</b> .....	<b>32</b>
a) La cicatrisation osseuse .....	32
b) Statistiques sur les fractures chez le cheval .....	34
<b>IV) Étude rétrospective des effets secondaires suite à l'administration de tiludronate</b> .....	<b>38</b>
<b>4.1) Matériel et méthode</b> .....	<b>38</b>
<b>4.2) Résultats</b> .....	<b>38</b>
<b>4.3) Discussion</b> .....	<b>44</b>
4.3.1) Discussion sur les fractures .....	44
4.3.2) Discussion sur les insuffisances rénales .....	46
4.3.3) Discussion sur les coliques .....	47
4.3.4) Limites de l'étude .....	47
<b>Conclusion</b> .....	<b>49</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>51</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>56</b>

## Table des illustrations

Figure 1 : Structure moléculaire du biphosphonate.....	13
Figure 2 : tableau comparatif des différents biphosphonates(Soto, Chiappe Barbará 2014).....	17
Figure 3 : Structure moléculaire comparative.....	17
Figure 4 : différenciation des ostéoclastes (Germnier et al. 2006).....	18
Figure 5 : Effet du tiludronate sur le calcium (Thibaud et al. 2002).....	19
Figure 6 : Vue ventrale de l'appareil uro-génital d'un étalon, d'après Barone R [14].	22
Figure 7 : Vue ventrale de l'appareil uro-génital de la jument, d'après Barone R [14] .....	22
Figure 8 : Structure microscopique d'un néphron, d'après Colville J [15].....	23
Figure 9 : Conformation intérieure d'un rein de cheval, d'après Barone R [14].....	23
Figure 10 : Illustration d'un tibia immature équin (Lopez, Bone Biology and Fracture Healing, 2018).....	28
Figure 11 : Forces externes appliquées aux os longs et fractures correspondantes (Auer, Equine Surgery) .....	32
Figure 12 : Répartition des chevaux par sexe.....	38
Figure 13 : Répartition des chevaux par discipline.....	39
Figure 14 : Age des chevaux au moment du traitement.....	40
Figure 15 : Répartition des injections.....	40
Tableau 1 : Comparaison du taux de fixation osseuse entre le tiludronate et le clodronate .....	14
Tableau 2 : Comparaison de la liaison plasmatique entre le tiludronate et le clodronate .....	15
Tableau 3 : Analyse des publications rapportant des rétrospectives de cas de fractures chez le cheval .....	35
Tableau 4 : « Causes de la mort diagnostiquées dans des clientèles vétérinaires en fonction des régions géographiques (Taux de mortalité pour mille chevaux par an) » (35) .....	36
Tableau 5 : Répartition des chevaux de l'étude .....	41
Tableau 6 : Détail des fractures suite à une administration de Tildren®.....	42
Tableau 7 : Détail des insuffisances rénales suite à une administration de Tildren®	43

## Introduction

Le tiludronate est un biphosphonate, utilisé à l'origine en médecine humaine, et utilisé en médecine équine depuis une vingtaine d'années. Le tiludronate est le principe actif du Tildren® dont l'utilisation est recommandée pour traiter le syndrome naviculaire et les éparvins chez les chevaux de plus de 3 ans.

Depuis quelques années, des vétérinaires ont émis l'hypothèse que le Tildren® pouvait avoir des effets secondaires et causer des fractures chez les chevaux traités. Ainsi, cette étude rétrospective a été réalisée afin d'étudier les différents effets secondaires possibles du Tildren® sur des chevaux de sport, de course et de loisir. Cette étude a été réalisée sur 442 chevaux venant de trois cliniques équines différentes en France.

Dans un premier temps, notre travail présente une étude bibliographique décrivant les biphosphonates et le mécanisme d'action du tiludronate, une seconde partie présente l'insuffisance rénale aigue chez le cheval. Une troisième partie aborde elle les différentes fractures chez le cheval. Suite à ces rappels bibliographiques, notre quatrième partie décrit l'étude que nous avons réalisé, en commençant par les matériels et méthodes, où l'échantillon de chevaux étudié est décrit ainsi que la collecte de données et les paramètres pertinents de cette étude. Par la suite, les résultats sont présentés en fonction des différents effets secondaires observés et la discussion permettra de discuter des différents résultats et de les mettre en perspective avec la littérature.

Cette étude permet d'éclairer les potentiels liens entre l'administration de Tildren® et ses effets secondaires, et de proposer des solutions afin de minimiser ces effets.

## I) Les biphosphonates et l'espèce équine

### 1) Généralités sur les biphosphonates

Les biphosphonates sont des analogues des pyrophosphates, utilisés depuis les années 1970 en médecine humaine pour ses capacités de résorption osseuse, notamment dans la maladie de Paget (Rogers et al. 1999). Avant cela, ils ont également été utilisés en scintigraphie osseuse via le clodronate, une molécule de première génération. Par la suite, des molécules plus puissantes ont été utilisées en humaine, notamment dans le but de traiter l'ostéoporose pour éviter une prise quotidienne de médicament, diminuant l'utilisation clinique du tiludronate en humaine. Dans les années 2000, des premières études ont été réalisées en médecine équine en vue d'une utilisation contre les remaniements osseux chez les chevaux.

La structure atomique des biphosphonates, présentée dans la figure 1, contient un atome de carbone (P-C-P) au lieu d'un atome d'oxygène pour les pyrophosphates, ce qui leur confère leurs propriétés (Soto, Chiappe Barbará 2014). Les biphosphonates sont des dérivés du pyrophosphate inorganique, présent naturellement dans le sérum et les urines, qui inhibe la précipitation du phosphate de calcium. Il en existe deux grandes familles qui sont les bisphosphonates azotés et les biphosphonates non azotés. Les premiers possèdent, comme leur nom l'indique, un atome d'azote et ont des AMM uniquement en médecine humaine. Les seconds, ne contiennent pas d'atomes d'azote et ont des AMM en médecine vétérinaire équine. Les radicaux diffèrent en fonction des molécules, ce qui explique les différentes propriétés des molécules. Les biphosphonates présentent une forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite de l'os nouvellement formé, ce qui est à l'origine de leur utilisation en tant qu'inhibiteur de la minéralisation osseuse. L'inhibition de la résorption osseuse se fait par des effets cellulaires sur les ostéoclastes, et non pas uniquement par des mécanismes physico chimiques. (Rogers et al. 1999).

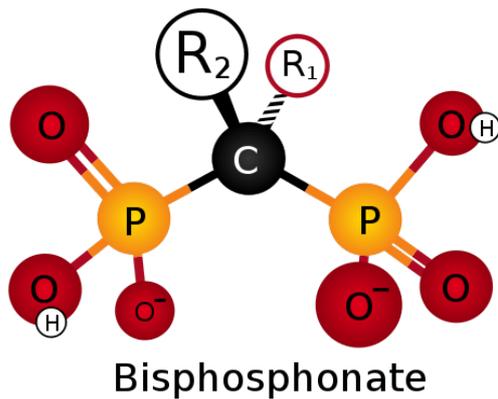


Figure 1 : Structure moléculaire du bisphosphonate

### 1.1) Les différences entre les bisphosphonates

Les bisphosphonates présentent des différences de structure qui leur confèrent des propriétés pharmacocinétiques différentes. Certaines études ont abordé les différences de liaisons aux protéines plasmatiques des différents bisphosphonates, qui vont ensuite influencer la vitesse d'élimination de la molécule, et donc son innocuité. Ainsi, une différence d'affinité osseuse avérée influencera la puissance d'action du bisphosphonates. Celui-ci aura alors une efficacité plus grande lors d'une forte affinité osseuse.

#### a) Affinité osseuse

La première différence concerne l'affinité osseuse. Une étude de synthèse, présentée dans le tableau 1, a comparé le tiludronate et le clodronate qui sont deux bisphosphonates non azotés chez le cheval et l'homme. En effet, le tiludronate a un taux de fixation allant de 30 à 50% en équine alors que le clodronate lui, aurait un taux de fixation osseuse allant de 20 à 80% en fonction des études. Chez l'Homme, le taux de fixation du tiludronate est de 50% contre 20% seulement pour le clodronate. (Ezra, Golomb 2000) (Fleisch H 2000)

Tableau 1 : Comparaison du taux de fixation osseuse entre le tiludronate et le clodronate

	Tiludronate	Clodronate
Taux de fixation osseuse Cheval	30 à 50% (RCP, ANMV, 2018)	20 à 80% (Lane, Haw 2015)
Taux de fixation osseuse Homme	50% (Morales, 1999)	20%(Ezra, Golomb 2000 ; Fleisch H 2000)

Une étude réalisée en humaine a mis en commun des hydrolysats d'os et différents types de biphosphonates afin d'étudier le taux de fixation. Les biphosphonates azotés ont tous un taux de fixation assez proche à concentrations égales. Le comportement du tiludronate se rapproche de celui des biphosphonates azotés lorsque la concentration augmente avec un taux de fixation assez important. En revanche, le clodronate a un pourcentage de fixation plus faible à concentrations égales. (Ezra, Golomb 2000 ; Russell et al. 1999)

En ce qui concerne la variation de pourcentage de fixation osseuse du clodronate chez le cheval, la valeur haute a été observée lors d'une étude utilisant de l'hydrolysate d'os. Ainsi, la fraction mesurée de fixation de clodronate sur l'os était très élevée en comparaison avec ce qui a pu être observé par ailleurs dans d'autres conditions in vivo. (Lane, Haw [2015])

#### *b) Liaisons aux protéines plasmatiques*

Comme précisé précédemment, une fois dans le sang, une partie des biphosphonates est liée aux protéines plasmatiques tel que l'albumine. Ainsi, les différences de structures peuvent jouer sur leur fonctionnement. Les molécules restantes se fixeront à l'os ou seront éliminées par les reins. Les auteurs notent que plus les molécules se lient aux protéines plasmatiques, moins elles seront éliminées rapidement par les reins, limitant ainsi les effets secondaires à ce niveau.(Sansom et al. 1995 ; Body et al. 2005). Comme nous pouvons le voir dans le tableau 2, le tiludronate a une très faible biodisponibilité orale, de l'ordre de 2,5%, dû à son caractère hydrophile et à sa capacité de complexation avec d'autres cations divalents. En équine, les protéines

plasmatiques (principalement albumine) se lient au tiludronate à environ 80-85% et après 10 jours d'administration de 0,1 mg/kg en IV, 30 à 50% de la dose est déjà fixée aux os. Il n'existe pas de référence chez les chevaux de la fixation du clodronate, en revanche, chez l'Homme, le clodronate a un taux de fixation de 36% alors que le tiludronate a un taux de fixation de 90% aux protéines plasmatiques. (Body et al. 2005 ; RCP 2018)

Tableau 2 : Comparaison de la liaison plasmatique entre le tiludronate et le clodronate

Espèce	Tiludronate	Clodronate
Homme	90% (RCP.ANMV, 2018)	36%(Body et al. 2005)
Cheval	80-85% (Sansom et al. 1995)	Pas de référence

Une fois dans les os, les lieux privilégiés de distribution du tiludronate sont des zones en remodelage et l'os spongieux est préféré à l'os cortical. Le tiludronate est excrété par voie urinaire, avec 70 à 90% du tiludronate non fixé éliminé en 24h. Après 96h, 25 à 50% de la dose initialement administrée est excrétée. En ce qui concerne la fraction fixée à l'os, le relargage est très lent et peut prendre de 6 mois à 300 jours. (Sansom et al. 1995)

### *c) Élimination*

Le tiludronate ne subit pas de biotransformation. L'élimination est majoritairement urinaire sans changement de forme. En effet, 25 à 50% de la dose est éliminée dans les urines en 96 heures. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique de tiludronate lors d'administrations répétées. A l'issue d'une injection par jour pendant 10 jours, la quantité fixée représente 30 à 50% de la dose totale administrée. (RCP, ANMV, 2018).

## 1.2) Biphosphonates azotés et non azotés

### *a) Différences et autorisations*

En 2019, la FEI (Fédération Équestre Internationale) a interdit l'utilisation des biphosphonates azotés, destinés initialement à l'homme et sans AMM chez le cheval.

Ainsi, la liste des biphosphonates azotés interdits a été mise à jour en 2019, interdisant l'alendronate, l'ibandronate, le neridronate, l'olpadronate, le pamidronate, le risedronate et le zoledronate.

En effet, ces molécules ont un mécanisme d'action différent sur les ostéoclastes que les biphosphonates non azotés. De plus, la puissance d'action des biphosphonates azotés est largement supérieure à celle des biphosphonates non azotés. De ce fait, le risque d'apparition d'effets secondaires est supérieur et ils peuvent être potentiellement plus graves. Ainsi, les biphosphonates azotés, utilisés en médecine humaine afin de prendre en charge des cancers osseux, ont été interdits à partir de 2019. Les biphosphonates non azotés, disposant d'une AMM en médecine vétérinaire équine, sont autorisés.

#### *b) Dopage*

Comme nous venons de l'évoquer, les biphosphonates azotés sont désormais bannis et donc interdits en médecine équine. En ce qui concerne les biphosphonates non azotés, les délais dopage sont différents en fonction des disciplines.

Les chevaux de sport sont dépendants de la FEI et un temps d'attente de 28 jours correspondant au temps de détection est défini. Ainsi, la détection de ce produit dans le plasma à une concentration supérieure fixée par la FEI sera possible pendant 28 jours post administration à une dose de 0,1 mg d'acide tiludronique par kilogramme de poids vif en voie intra veineuse.

Les trotteurs des pays nordiques (Suède et Finlande) ont une autorisation d'utilisation des biphosphonates non azotés sur les chevaux de 4 ans et plus uniquement et pour eux le temps de détection est plus long (60 jours). Pour les chevaux de moins de 4 ans, ils interdisent l'administration de biphosphonates. Pour les autres pays, dont la France, il est autorisé d'utiliser des biphosphonates non azotés sur des chevaux de moins de 4 ans. En effet, la proposition d'interdiction sur des chevaux de moins de 4 ans a été refusée par la commission du trot français. Néanmoins, un temps de détection de 30 jours a été établi à la dose de 0,1 mg d'acide tiludronique par kilogramme de poids vif en voie intra veineuse.

Les galopeurs ont une interdiction de recevoir du tiludronate avant l'âge de 4 ans en France. Au-delà, un délai dopage de 30 jours existe également.

## 2) Présentation du tiludronate

Il existe une classification des différents biphosphonates existant en fonction de leurs effets inhibant la résorption osseuse présentée dans la figure 2.

**Table 2**  
Relative potency of the major bisphosphonates to inhibit bone resorption in the rat

1×	10×	100×	>100 > 1,000×	>1,000 > 10,000×	>10,000×
Etidronate	Clodronate and tiludronate	Pamidronate	Alendronate	Ibandronate	Zoledronate

Adapted from Fleisch 1998 [24].

Figure 2 : tableau comparatif des différents biphosphonates (Soto, Chiappe Barbará 2014)

Le tiludronate est un biphosphonate de deuxième génération. Comme présenté dans la figure 3, il présente un groupe chlorophénol en plus des deux groupes phosphores ainsi qu'un effet concentration dépendant lié au taux de prolifération et de différenciation des cellules des lignées ostéoblastiques. Pour des concentrations inférieures à  $10^{-6}$  unités, l'auteur rapporte des effets anabolisants alors qu'en dépassant  $10^{-5}$  unités, il observe alors des effets inhibiteurs. (Soto, Chiappe Barbará 2014)

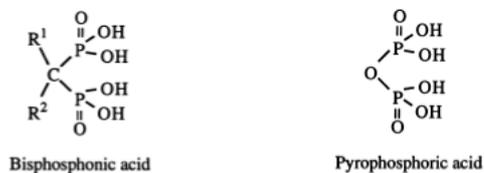


Figure 3 : Structure moléculaire comparative

### 2.1) Métabolisme et pharmacocinétique du tiludronate

Lors du processus de résorption osseuse, le milieu entourant les ostéoclastes est acidifié par les pompes à protons membranaires. Le pH acide entraîne alors une dissolution des minéraux d'hydroxyapatite contenus dans le tissu osseux. Par la suite, les enzymes protéolytiques digèrent la matrice extracellulaire osseuse.

De plus, les biphosphonates présentent une forte affinité pour le calcium et sont absorbés à la surface osseuse par la liaison avec le calcium de la phase minérale. En effet, c'est dans la zone de résorption osseuse où le calcium sera suffisamment

exposé. Cette liaison avec les minéraux va alors bloquer la minéralisation et la déminéralisation de l'os, ce qui provoque un ralentissement du remodelage osseux (Russell 2011).

## 2.2) Mécanisme d'action

### a) Sur les ostéoclastes

Lors du processus de résorption osseuse, le compartiment concerné est acidifié via l'action de la pompe à proton de la bordure en brosse. L'acidification du pH va provoquer la dissolution du cristal d'hydroxyapatite et la matrice osseuse est détruite via des enzymes protéolytiques. Le tiludronate va alors être extrait de la circulation générale pour être absorbé vers les sites de résorption osseuse, grâce à la forte affinité pour le minéral osseux. Le tiludronate va entrer en contact avec l'ostéoclaste, après une rupture de la liaison avec l'hydroxyapatite dû au pH acide du milieu.

La bordure en brosse de l'ostéoclaste, visible sur le schéma présenté en figure 4, va alors être détruite via un phénomène d'altération de la formation de filament d'actine de leur cytosquelette, et la pompe à proton présente dans cette bordure va être inhibée. Enfin, il va y avoir une formation d'un analogue d'ATP cytotoxique qui va entraîner la mort de l'ostéoclaste. (Germanier et al. 2006)

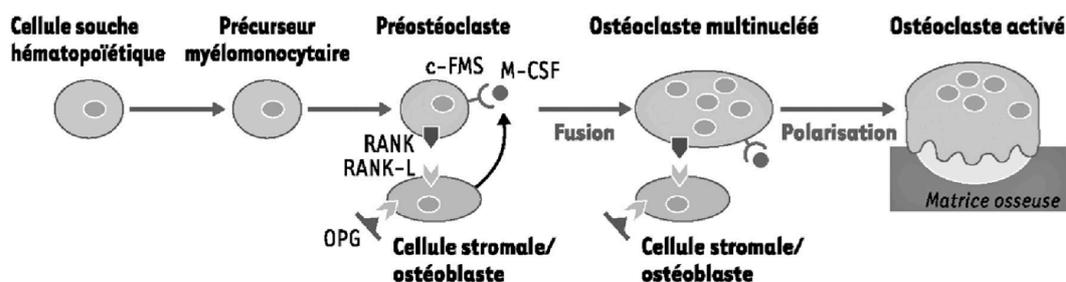


Figure 4 : différenciation des ostéoclastes (Germanier et al. 2006)

### b) Sur les ostéoblastes

Les bisphosphonates peuvent également inhiber l'ostéoclasie en agissant de façon indirecte sur les ostéoblastes. Dans le métabolisme osseux, il a été rapporté dans une étude que l'interleukine 6 (Il-6) stimule la résorption osseuse, induit la formation d'ostéoclastes et inhibe la formation osseuse (Tokuda et al. 1998). Des agents de la résorption osseuse comme la parathormone, les facteurs de nécrose tumorale (TNF-

$\alpha$ ), l'interleukine 1 (Il-1) et le facteur de croissance plaquette-dérivé stimulent la synthèse d'Interleukine 6 (Il-6) dans des cultures d'ostéoblastes. En revanche, le  $17\beta$ -œstradiol, inhibiteur de la résorption osseuse, est responsable de l'inhibition de la synthèse d'Il-6 induite par l'Il-1 ou le TNF- $\alpha$  dans l'ostéoblaste. Les prostaglandines sont également reconnues pour agir comme modulateurs locaux dans les ostéoblastes. Parmi elles, la prostaglandine F2  $\alpha$  est un agent de la résorption osseuse (Tokuda et al. 1998).

L'étude sur l'effet du tiludronate sur la synthèse de l'Il-6 par les cellules MC3T3-E1 ostéoblaste-like (Tokuda et al. 1998) a montré que le tiludronate possédait la capacité d'inhiber la synthèse de l'Il-6 induite par PGF2  $\alpha$ . Le tiludronate supprime alors l'activation d'une enzyme (phospholipase D) qui hydrolyse à son tour la phosphatidylcholine. Cette action permet d'inhiber la résorption osseuse car cette hydrolyse est nécessaire pour l'activation de la protéine kinase C, impliquée dans la formation de l'Il-6. Cette action indirecte s'ajoute alors aux effets directs du tiludronate sur les ostéoclastes mentionnés précédemment.

### c) Sur le calcium

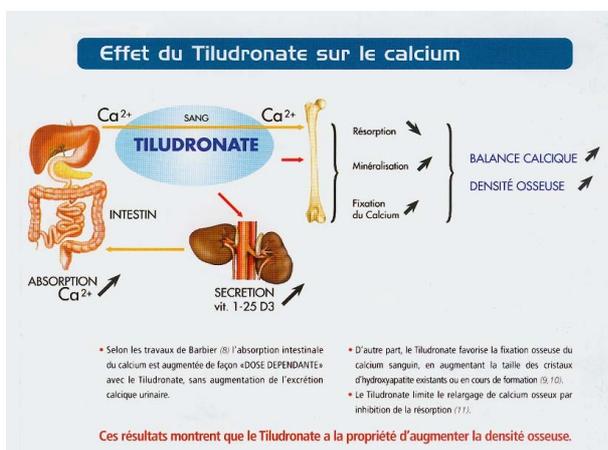


Figure 5 : Effet du tiludronate sur le calcium (Thibaud et al. 2002).

En tant qu'inhibiteur de la résorption osseuse, le tiludronate permet également de limiter le relargage de calcium osseux, permettant ainsi une augmentation de la densité osseuse. Sur la figure 5 présentée ci-contre, on peut observer une augmentation de l'absorption intestinale du calcium suite à la sécrétion de vitamine 1-25 D3. (Russell 2011)

### 2.3) Le Tildren<sup>®</sup>, un médicament contenant un biphosphonate non azoté, le tiludronate

Comme il été vu précédemment, les biphosphonates non azotés sont autorisés en médecine équine. En France, deux molécules sont autorisées, l'acide clodronique (Osphos<sup>®</sup>) et l'acide tiludronique (Tildren<sup>®</sup>). Nous nous intéressons ici à l'acide tiludronique (RCP 2018).

#### *a) Propriétés*

Comme détaillé précédemment, le tiludronate exerce une action inhibitrice sur résorption osseuse en bloquant certaines voies métaboliques des ostéoclastes. Il va également aider à réguler le remodelage osseux notamment lors d'une augmentation de l'activité ostéoclastique. Des études ont montré que chez des chevaux non boiteux, une administration de 1mg/kg par voie intraveineuse de tiludronate permet une chute importante d'un marqueur sanguin de la résorption osseuse 24heures post administration. Par ailleurs, sur une période de 4 mois post traitement, le tiludronate préviendra l'augmentation de la porosité osseuse suite à une réduction d'activité. (RCP 2018).

#### *b) Indications*

L'acide tiludronique a une indication chez les chevaux de plus de 3 ans, afin d'aider « au traitement des boiteries associées à des processus ostéolytiques observés dans l'éparvin et le syndrome naviculaire de moins de 6 mois ». (RCP 2018)

#### *c) Administration et posologie*

L'acide tiludronique s'administre par voie intraveineuse lente à la posologie de 0,1mg d'acide tiludronique par jour (soit 5mg/mL pour 50kg par jour pendant 10jours). Il est conseillé de réaliser l'injection en 30 à 60 minutes pour la dose complète et de changer de côté d'administration d'un jour sur l'autre. Le produit doit être reconstitué dans un litre de NaCl 0,9% et être utilisé le jour même et non conservé après la reconstitution. (RCP 2018)

#### *d) Contre-indications*

Il est déconseillé d'utiliser l'acide tiludronique sur des chevaux de moins de 3 ans en l'absence d'étude précise sur les effets possibles du squelette des jeunes animaux. Il est également déconseillé de l'administrer aux chevaux ayant une insuffisance rénale. (RCP 2018)

#### *e) Effets indésirables*

Lors de l'administration d'acide tiludronique, les principaux effets secondaires en relation avec le traitement sont des signes de coliques, des trémulations musculaires et de la sudation. Ils ont été observés dans moins de 5% des cas lors d'un traitement suivant l'AMM. Généralement ces signes disparaissent spontanément ou à l'aide d'un traitement médical usuel. Les trémulations musculaires peuvent être arrêtées suite à l'administration de calcium.

Une fatigue peut être exprimée par un besoin de couchage après l'injection.

Enfin, de rares cas de réactions anaphylactiques et des insuffisances rénales ont été rapportées. En ce qui concerne les insuffisances rénales, elles ont été observées le plus fréquemment lors d'une administration conjointe d'AINS. Il est alors conseillé de mettre en place une fluidothérapie et de surveiller les paramètres rénaux. (RCP 2018)

## II) L'insuffisance rénale chez le cheval

Dans cette partie, nous allons aborder les différents mécanismes des insuffisances rénales. Cette introduction permettra ensuite d'explorer le possible lien entre l'administration de tiludronate et l'apparition d'insuffisances rénales chez les chevaux traités.

## 2.1) Anatomie et physiologie de l'appareil urinaire du cheval

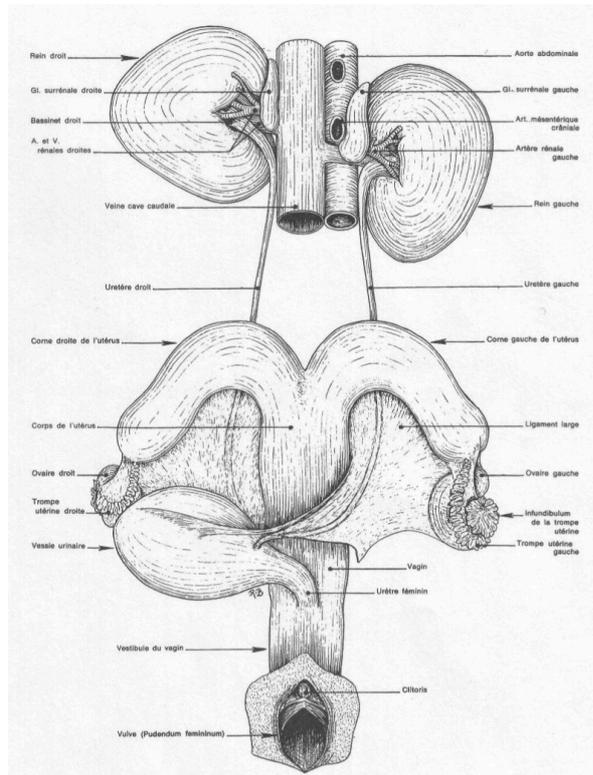


Figure 7 : Vue ventrale de l'appareil uro-génital de la jument, d'après Barone R [14]

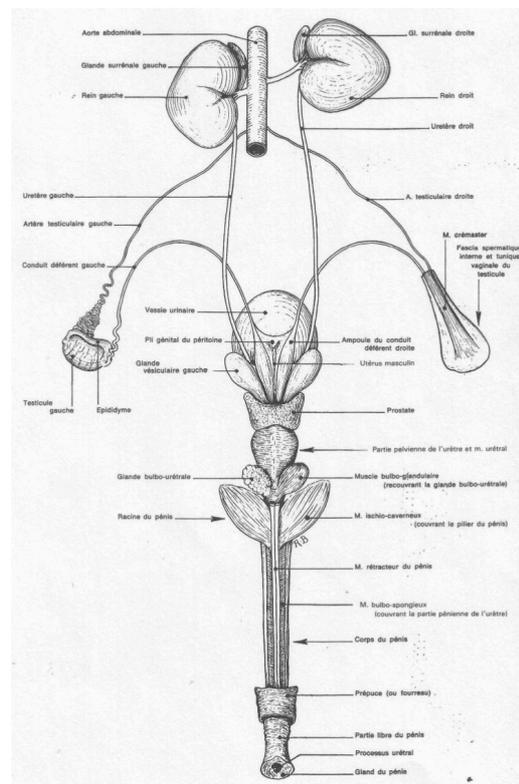


Figure 6 : Vue ventrale de l'appareil uro-génital d'un étalon, d'après Barone R [14]

Comme les illustrent les figures 6 et 7, l'appareil urinaire du cheval est constitué de deux reins suivis de deux uretères, abouchant dans la vessie puis dans l'urètre.

Le rein droit a une aire de projection située sous les deux dernières côtes et le premier processus transverse lombaire. Il mesure 15 cm environ et a une forme de fer à cheval. Ventralement, il est contigu au pancréas et à la base du caecum. Le bord crânial est lui au contact du lobe caudé du foie et son bord caudal, du duodénum.

Le rein gauche est plus mobile. En général, il est situé sous la dernière côte et les deux premiers processus transverses lombaires. Il a une forme de haricot, et est plus long. En effet, il mesure 18cm dans le sens crânio-caudal mais il est également plus étroit, mesurant 12cm dans le sens transversal. Ventralement, il est au contact avec le petit colon, la partie terminale du duodénum ainsi que la courbure duodéno-jéjunale. Latéralement, il est au contact de la rate. (Barone Robert 1990)

Les deux reins ont une surface lisse et sont entourés d'une capsule fibreuse. Le parenchyme rénal est composé d'une partie extérieure, le cortex et d'une partie en

profondeur, la médulla. Le sinus rénal, cavité aplatie que l'on trouve dans la longueur du rein, abrite le bassinnet et les principaux vaisseaux et nerfs du rein qui sont entourés de tissu conjonctif et de graisse. Chez le cheval, les papilles rénales forment une longue crête rénale. Le bassinnet (ou pelvis rénal) reçoit latéralement la crête rénale et est prolongé par l'uretère. Les extrémités du bassinnet forment les récessus terminaux collectant les conduits papillaires provenant du pôle rénal correspondant.

La vascularisation du rein provient de l'artère rénale entrant dans le rein au niveau du hile, sauf pour les branches se dirigeant vers les pôles de l'organe qui sont émises un peu avant le hile. L'artère rénale va alors se diviser en segments rénaux puis en artères interlobaires à l'entrée, dans le parenchyme rénal. Au niveau de la jonction cortico-médullaire, ces artères se terminent en un nombre variable d'artères arquées. Les veines interlobaires vont collecter le sang provenant des veines arquées et convergent en deux ou trois gros vaisseaux vers la veine rénale.

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron, présenté sur la figure 8. Chaque rein comprend des centaines de milliers de néphrons qui filtrent le sang, réabsorbent et excrètent diverses molécules. Chaque néphron est constitué d'un corpuscule rénal comprenant le glomérule et la capsule de Bowman, d'un tubule contourné proximal, d'une anse de Henlé avec une

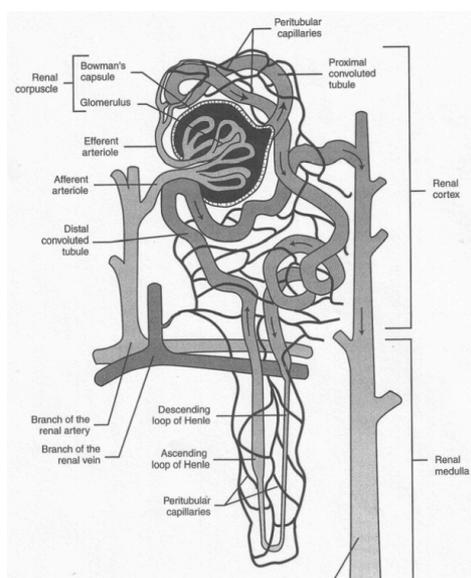


Figure 8 : Structure microscopique d'un néphron, d'après Colville J [15]

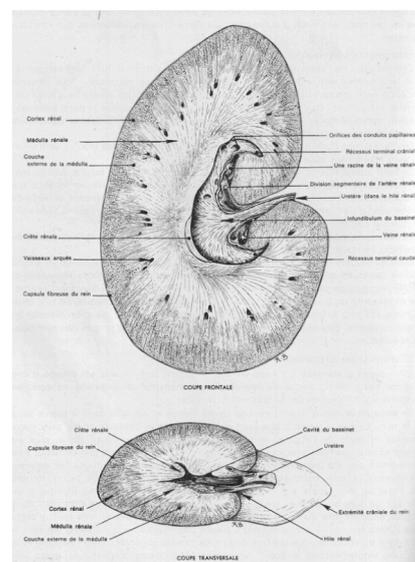


Figure 9 : Conformation intérieure d'un rein de cheval, d'après Barone R [14]

partie descendante et une partie ascendante, et d'un tubule contourné distal, que l'on peut observer sur la figure 9. Les néphrons se poursuivent par les tubes collecteurs qui vont rejoindre le bassinet rénal.

Les reins ont de multiples fonctions : ils filtrent le sang en évacuant les déchets métaboliques, ils interviennent dans le maintien de l'équilibre acido-basique et électrolytique, et enfin, ils ont une fonction endocrine à travers la synthèse d'érythropoïétine, de vasopressine et d'angiotensine.

La filtration sanguine a lieu dans les corpuscules rénaux. Le débit de filtration glomérulaire varie entre 1,6 et 2,0 mL/kg/min chez les chevaux. Sous l'effet de la pression hydrostatique, le plasma a tendance à passer au travers des fenestrations de l'épithélium vasculaire. Seules certaines protéines, trop grosses ou chargées négativement ne peuvent pas passer. Le filtrat glomérulaire est donc semblable au plasma, en dehors de son très faible taux de protéines

Elle a lieu principalement dans le tubule contourné proximal, mais aussi dans l'anse de Henlé, le tubule contourné distal et le tube collecteur. Elle vise à réabsorber les substances plasmatiques nécessaires à l'organisme : de nombreux ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ), des acides aminés, le glucose, de l'eau. Elle se fait soit de façon passive via le gradient osmotique ou par diffusion, soit par un mécanisme actif de transport au travers de membranes cellulaires, ce qui est le plus fréquent.

De nombreuses substances nocives n'étant pas filtrées en quantité suffisante au travers des capillaires glomérulaires vont être secrétées dans les tubules contournés distaux. Parmi ces substances, les ions  $\text{H}^+$ , le potassium et l'ammoniac, mais aussi des xénobiotiques comme la pénicilline ou certains sulfamides vont être retrouvés (Body et al. 2005), (Barone Robert 1990)

## 2.2) Les insuffisances rénales aiguës

### a) Les différents types d'insuffisances rénales aiguës

Lors d'une baisse du débit sanguin rénal du cheval, un cheval peut présenter une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale. Dans ce cas, l'anomalie se situe avant la filtration du sang par le rein. En effet, la quantité qui parvient au rein est insuffisante, entraînant un dysfonctionnement rénal. Ainsi, une perte de liquide par déshydratation, hémorragie ou encore une insuffisance cardiaque peuvent provoquer ces symptômes.

Lors d'une néphrite ou d'une inflammation du rein, il s'agira d'une insuffisance rénale aiguë d'origine rénale. Certains pathogènes tels les leptospires ou les piroplasmoses peuvent en être responsables, ainsi que des maladies immunitaires, des ingestions de toxiques ou bien encore des traitements par certains anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Enfin, il peut s'agir d'un défaut d'écoulement de l'urine. Dans ce dernier cas, il s'agira d'une insuffisance rénale aiguë d'origine post-rénale. Ce dernier peut être causé par la présence de calculs vésicaux ou d'une tumeur, mais aussi d'une déchirure des uretères ou de la vessie. (Maurin Emmanuel 2017)

### b) Implication des biphosphonates dans les insuffisances rénales aiguës

Une étude réalisée en 2008 sur la néphrotoxicité des biphosphonates a permis d'étudier les effets en particulier du pamidronate et du zoledronate lors d'injection en intraveineuse (biphosphonate azoté). Les effets néphrotoxiques et bloquants la résorption osseuse ont d'abord été étudiés. Les auteurs ont montré qu'une seule injection chez des rats provoquait une augmentation de la malate déshydrogénase urinaire, un marqueur sensible de la fonction rénale qui permet de détecter de façon précoce des anomalies dans le développement histopathologique des cellules. Lors d'une exposition à des doses plus élevées (5-50mg/kg de pamidronate), une augmentation de l'urée et de la créatinémie dans le sérum est observée. Au-dessus d'une dose de 10mg/kg, des effets secondaires comme des zones de nécrose ou encore une perte des cellules tubulaires de la bordure en brosse des reins sont observés. Ces effets sont également observés après une dose de 38mg/kg de

zolendronate, mettant en avant un caractère moins néphrotoxique pour cette molécule. Chez l'homme, le mécanisme de la néphrotoxicité a été étudié. La glomérulosclérose segmentaire et focale avec collapsus du flocculus serait l'effet secondaire histologique le plus sévère, suite à la destruction des podocytes (cellules épithéliales différenciées et ramifiées composant le feuillet viscéral de la capsule de Bowman, au niveau du glomérule rénal). De plus, des cellules épithéliales quittent leur stade terminal différencié pour refaire des cycles et perdent ainsi l'expression de leurs marqueurs de différenciation. Les biphosphonates agissent en désorganisant le cytosquelette via les ostéoclastes. Une hypothèse serait que l'action au niveau du rein ait des effets similaires sur les cellules tubulaires et les cellules épithéliales viscérales en produisant de la nécrose tubulaire aiguë et une glomérulosclérose. En conclusion, cette étude montre que la néphrotoxicité des biphosphonates serait surtout dépendante de la dose et de la durée d'administration. Cette toxicité peut être limitée en augmentant le temps entre deux injections. Il est nécessaire de vérifier les paramètres rénaux avant les traitements et d'ajuster les doses en cas de connaissances de sensibilité rénale chez les sujets traités. Cette étude est néanmoins basée sur des biphosphonates azotés, non utilisés en médecine équine, et par ce fait doit être nuancée dans son interprétation. (Perazella, Markowitz 2008).

Des études ont montré qu'une injection rapide en IV (200mg/h) de biphosphonates tels que l'étidronate, le clodronate ou encore le tiludronate était associée de façon accrue à des dysfonctionnements rénaux, ainsi que d'autres effets secondaires rénaux. Ces conséquences néphrotoxiques sont principalement dues à une très forte concentration de produit en voie systémique agissant sur les cellules des tubules rénaux. Une étude, ayant mis en avant les effets secondaires rénaux du pamidronate et du zoledronate, note la relation possible entre les effets secondaires et la concentration maximum, cela aurait pour conséquence d'augmenter la concentration de créatinine dans le sérum de certains patients. En revanche, lors d'une administration lente de cette même quantité, les effets d'augmentation de la créatinine ne seraient pas visibles. (Body et al. 2005)

Plus récemment, une étude américaine réalisée en 2014 a montré que l'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de tiludronate a conduit à une augmentation des paramètres rénaux sans pour autant induire d'insuffisance rénale. Ceci a mené à

la conclusion qu'il fallait éviter cette association lors d'administration de tiludronate. Il a également été montré que lors d'administration de tiludronate, réaliser une hydratation correcte via une perfusion et administrer le produit de façon lente (60 minutes au lieu de 30minutes) permettraient également de réduire fortement le risque d'effet sur les reins. (Kent Allen et al. 2014)

### III) Les fractures chez le cheval

Dans cette partie, les mécanismes de fractures chez les chevaux ainsi que les statistiques les concernant vont être abordés. En effet, l'effet secondaire principal ayant motivé la réalisation de cette étude concerne un potentiel lien entre l'administration de tiludronate et l'apparition de fractures.

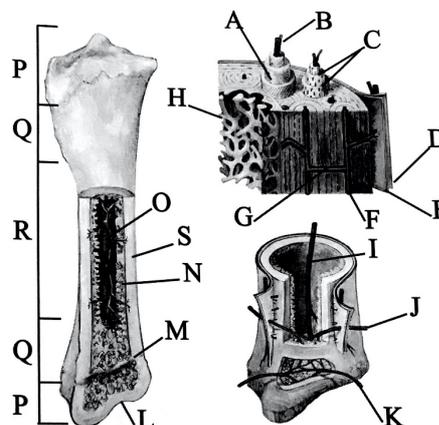
#### 3.1) Structure de l'os

##### a) Anatomie

Le cheval a un squelette composé de 205 os, soit 8% de son poids. La croissance osseuse se termine autour de 5 ans bien qu'il existe des variations entre les races.

Il y a trois types d'os, les os courts, les os plats et les os longs.

Les os courts comme les os du tarse ou du carpe sont cortico-spongieux avec une corticale plus fine que celle des os longs. Les os plats sont composés de deux couches d'os compact autour d'un cœur spongieux. Les os longs, comme présenté sur la figure 10 ci-contre, sont eux constitués d'une diaphyse, composée d'os compact entourant la moelle osseuse dans le canal médullaire, de deux épiphyses, composées d'os spongieux recouvert d'os compact et de cartilage articulaire, et de deux métaphyses correspondant à la transition entre la diaphyse et les épiphyses. L'os est recouvert de périoste, responsable de la croissance en épaisseur de l'os. Le périoste est très actif chez le jeune et ralenti à l'âge adulte. Cette couche participe à la cicatrisation lors d'une fracture. L'endoste borde la cavité médullaire de la diaphyse ainsi que les cavités de l'os spongieux. (LOPEZ MJ 2018)



**Figure 75-1.** Illustration of an immature equine tibia with bone regions and types indicated. The *top right inset* is a schematic of bone microstructure showing major osteonal components. The *lower right inset* shows the major bone vessels. A, Collagen fibers; B, vessels and nerves in Haversian canal; C, concentric lamellae with osteocytes (dots); D, periosteum fibrous layer; E, periosteum cambium layer; F, Haversian canal in cortical bone; G, Volkmann's canal in cortical bone; H, endosteum; I, nutrient artery; J, metaphysis artery; K, epiphysis artery; L, distal articular surface; M, distal physis; N, trabecular bone; O, medullary canal; P, epiphyses; Q, metaphyses; R, diaphysis; S, caudal cortex.

*Figure 10 : Illustration d'un tibia immature équin (Lopez, Bone Biology and Fracture Healing, 2018)*

##### b) Composition osseuse

Il existe deux formes d'os d'un point de vue macroscopique. L'os compact ou cortical a un degré de porosité de 5 à 30%, et est composé d'une masse compacte dont les

espaces sont visibles uniquement au microscope. L'os spongieux ou trabéculaire a un degré de porosité de 30 à 90% et est constitué d'un réseau en trois dimensions, composé de spicules aussi appelés trabécules osseux formant un espace occupé par la moelle osseuse. (LOPEZ MJ 2018)

D'un point de vue microscopique, l'os compact est composé d'une matrice osseuse. Il s'agit d'une substance interstitielle minéralisée organisée en lamelles de quelques microns d'épaisseur. Elle est également composée de lacunes occupées par des ostéocytes, cellules appartenant au tissu osseux. Des canalicules partent des lacunes dans toutes les directions et s'anastomosent avec les canalicules des cavités voisines. Ce réseau permet la nutrition des ostéocytes situés au fond des lacunes. Les lamelles de l'os cortical sont organisées en unités cylindriques, des ostéons aussi appelés systèmes haversiens (Clarke 2008). Entre ces ostéons, il existe des systèmes interstitiels. Ils sont séparés des ostéons par des lignes de ciments composées de molécules aidant au maintien de l'homéostasie et de l'intégrité biomécanique. Des canaux de Volkman ou encore canaux obliques relient le périoste et les canaux haversiens situés au centre des ostéons. (Mohsin et al. 2002). L'os spongieux est composé de lamelles sans vaisseaux sanguins. Ces ostéocytes sont nourris par diffusion le long des canalicules reliant les lacunes et l'endoste. Enfin, le périoste possède une couche interne de cellules appelés les ostéoblastes. Lors de l'arrêt de la croissance, ces ostéoblastes deviennent inactifs et se réactivent en cas d'endommagement de l'os. En effet, sur la partie extérieure du périoste, il y a une couche composée de tissu conjonctif pauvre en cellules et riche en vaisseaux sanguins. Sur la partie intérieure, au contact de l'os, il y a des cellules précurseurs mésenchymateuse, des cellules précurseurs de la différenciation ostéogénique, des ostéoblastes, des fibroblastes, des vaisseaux et des nerfs qui permettent de produire des cellules en cas de fractures. Les fibres de collagène, principalement de type III, de cette couche viennent s'insérer dans l'os (fibres de Sharpey). (Mohsin et al. 2002) (Skedros et al. 2005). L'endoste possède les mêmes propriétés ostéogéniques que le périoste, cependant, il est beaucoup plus fin.

Il existe également un réseau vasculaire complexe permettant l'apport de 10 à 15% du sang jusqu'aux os. Ce sang arrive par l'artère nutritive via la diaphyse, un réseau de vaisseau de la métaphyse et de l'épiphyse et des vaisseaux du périoste. 70% de ce sang arrive via le cortex et 30% par la médulla. (Tomlinson, Silva 2013 ; Cowin, Cardoso 2015).

c) Composition du tissu osseux

*c.1) Constituants de la matrice osseuse*

Il est composé essentiellement d'eau (25%), de matière organique (35%) et de matière minérale (40%).(Feng 2009)

La partie minérale est composée principalement de cristaux d'hydroxyapatite. Ils sont plus solubles que les cristaux d'hydroxyapatite géologique, de par leur structure. Cette partie permet la rigidité et la force de l'os. La partie organique est composée à 90% de matrice de collagène de type I et de 10% de protéines et de lipides. Parmi les protéines, il y a des glycosaminoglycanes, des protéoglycanes, des glycoprotéines ainsi que des protéines plus spécifiques comme l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la scialoprotéine. Cette partie organique permet la résistance et la ductilité de l'os. (Schett 2011)

En ce qui concerne le collagène, il contient de nombreuses liaisons intermoléculaires le rendant indissoluble dans l'acide dilué. Les fibres de collagène ont une orientation qui varie en fonction du type de tissu osseux, donnant lieu à un os tissé, au niveau des alvéoles dentaires, ou un os lamellaire, dont la structure est plus fine.

L'os tissé va se mettre en place en premier lors de la croissance, puis sera remplacé par de l'os lamellaire lors de la maturation osseuse et sera présent dans l'os adulte. (LOPEZ MJ 2018).

### *c.2) Les cellules du tissu osseux*

Les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes sont les principales cellules du tissu osseux.

Les ostéoblastes sont des cellules dérivées des cellules souches mésenchymateuses auto-renouvelées. Ces cellules vont donner naissance aux cellules ostéoprogénitrices qui vont se différencier en pré ostéoblastes puis en ostéoblastes matures. (Hadjidakis 2006). Les ostéoblastes vont produire le nouveau collagène de la matrice organique et réguler sa minéralisation en libérant des vésicules permettant de capter le calcium et le phosphore. A l'origine, les ostéoblastes produisent des ostéoïdes en déposant de grandes quantités de collagènes puis une phase de minéralisation s'induit. Par la suite, le ratio s'inverse ce qui permet une minéralisation complète des ostéoïdes. (Anderson 2003).

A la fin de la production de matrice, entre 50 et 70% des ostéoblastes vont subir une apoptose tandis que le reste des cellules va rester sur la surface des os et devenir des cellules bordantes ou se différencier en ostéocytes dans des lacunes de la matrice osseuse. (Hadjidakis 2006). Les cellules bordantes vont avoir pour rôle de réguler les minéraux dans le sang, de maintenir l'homéostasie et vont être les premières cellules à réagir afin de faciliter la résorption ou le dépôt osseux. (Everts et al. 2002). Les ostéocytes vont former des extensions cytoplasmiques dont la morphologie est basée sur les filaments d'actines, et vont créer un réseau de communication. Les ostéocytes vont être ancrés à l'os via des adhésions impliquant les intégrines. Cela permet de transmettre des signaux aux cellules pour initier les différents remodelages. (Repp et al. 2017).

### 3.2) Principes généraux des fractures

Par définition, une fracture correspond à une rupture d'un élément osseux ou cartilagineux du squelette. Chez le cheval, la gravité de la fracture s'évalue en fonction de sa position, une fracture très proximale étant la plus grave chez le cheval. La fracture concerne l'os et également les tissus mous environnants.

En termes de biomécanique, il est possible de caractériser l'os via les forces et les déformations qui vont s'appliquer et être supportés, ainsi que l'énergie accumulée

avant la fracture. Ces forces sont présentées dans la figure 11. Plus cette énergie va être importante, plus les lésions de l'os et des tissus mous vont être graves. Au cours du travail du cheval, il existe différentes forces qui vont s'appliquer à savoir des forces de tension, de compression, de flexion (tension et compression associées) et de torsion, qui vont avoir un impact très important sur le périoste. Il existe des cas particuliers de fractures qui ne sont pas dues à ses forces à proprement parler. Les fractures de fatigue vont correspondre à une différence entre les forces exercées et la solidité de l'os. Les traumatismes vont être de faible importance mais vont être répétés. Les fractures d'avulsions vont être causées par un arrachement de l'insertion d'un ligament.

Les fractures peuvent être classées en fonction de différents caractères à savoir si elles sont complètes ou pas, de leur stabilité, si elles sont ouvertes ou fermées, de leur position (diaphysaire, métaphysaire, physaire ou épiphysaire) ou leur configuration (simple, comminutive, transverse etc.).(LOPEZ MJ 2018)

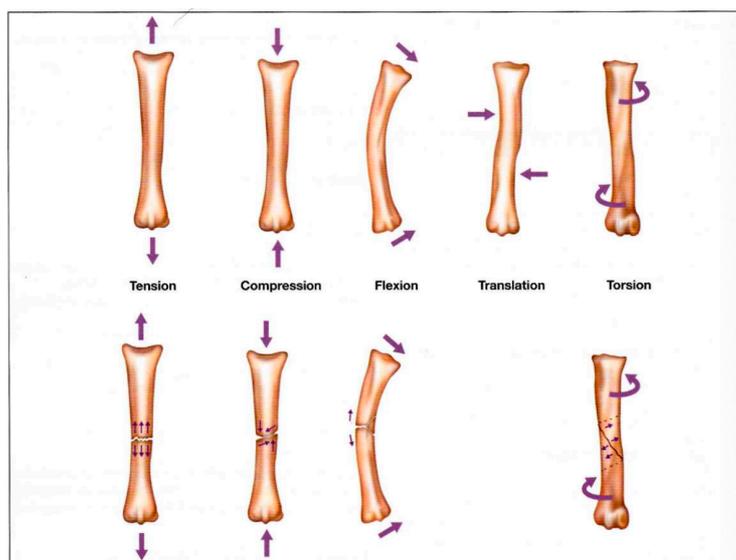


Figure 11 : Forces externes appliquées aux os longs et fractures correspondantes (Auer, Equine Surgery)

### 3.3) Facteurs favorisant des fractures chez le cheval

#### a) La cicatrisation osseuse

Suite à une fracture, l'os a la capacité de se réparer complètement et de retrouver une structure semblable à celle d'origine. Il a également la capacité de retrouver ses propriétés mécaniques d'origine. Cette cicatrisation va se faire via un recrutement de cellules extérieures à l'os et en augmentant la croissance cellulaire.

La cicatrisation osseuse varie en fonction de nombreux facteurs. L'âge, le statut nutritionnel ou encore le cycle hormonal sont des facteurs généraux qui influencent la cicatrisation. En effet, un jeune cheval aura tendance à cicatriser plus rapidement et efficacement qu'un cheval âgé. D'autres facteurs locaux peuvent également retarder la cicatrisation comme un trauma important avec des forces de forte intensité, la persistance d'un mouvement au foyer de fracture, la présence de lésions vasculaires ou d'infections sont des paramètres aggravants.

La cicatrisation osseuse passe par différentes phases. La première est la phase inflammatoire qui se situe dans les quelques jours jusqu'à deux ou trois semaines post fracture. Il va y avoir une vasodilatation des tissus suivi d'un afflux de leucocytes, suivi d'une phase d'exsudation puis de tuméfaction tissulaire. Cette phase inflammatoire est nécessaire à la réparation tissulaire et afin d'éviter les phénomènes infectieux. Par la suite, il va y avoir une résorption des tissus nécrosés et une augmentation d'opacité radiographique en regard du trait de fracture, ce qui est un processus normal au bout de huit à dix jours post traumatisme. La deuxième phase de la cicatrisation osseuse est une phase de réparation. Elle va dépendre de la mobilité et de la position des abouts osseux. Cette phase peut donc prendre de deux à douze mois pour être complète. Si la fracture n'est pas immobilisée, cette phase de réparation va débiter par la formation d'un cal périosté et endosté. La réparation se fait ensuite par multiplication des cellules du périoste, tissu très vascularisé, de l'endoste et de la moelle osseuse. La néovascularisation va prendre source à partir des vaisseaux centro-médullaires et des tissus mous. La troisième phase est une phase de remodelage qui va se faire en parallèle de la réparation, permettant une adaptation fonctionnelle de celle-ci. En effet, les ostéoclastes vont se diriger préférentiellement vers les zones convexes et les ostéoblastes vont privilégier les zones concaves, permettant ainsi une correction de l'alignement lors de la cicatrisation. Lors du remaniement de l'os, du tissu osseux lamellaire au niveau de la corticale va se mettre en place et remplacer le tissu nécrotique et avasculaire issu de la phase inflammatoire. Afin d'avoir une cicatrisation optimale, trois conditions sont alors nécessaires à savoir un alignement des abouts afin de réduire la fracture, une fixation rigide pour avoir une stabilité suffisante et une vascularisation active pour apporter les éléments importants

à cette cicatrisation. Ainsi, deux types de cicatrisation différentes sont observables, à savoir une réparation par première intention qui va se faire sans trait de fracture, car les abouts fracturaires ne subiront pas de déminéralisation primitive et les cellules vont passer directement entre les abouts ; et une cicatrisation par seconde intention nécessitant la création d'un cal osseux entre les abouts fracturaires.

#### b) Statistiques sur les fractures chez le cheval

En ce qui concerne les statistiques portant sur les fractures chez le cheval, il n'existe pas d'étude prospective, seules des études rétrospectives ont été publiées et permettent d'avoir une idée du nombre de fractures et des incidences fracturaires privilégiées. Une communication, présentée dans le tableau 3 et publiée en octobre 2010 par le docteur Roland Perrin, a proposé une analyse des publications rétrospectives de cas de fractures chez le cheval. (Perrin 2010)

Tableau 3 : Analyse des publications rapportant des rétrospectives de cas de fractures chez le cheval

Os fracturé	Nombre de cas cliniques	Nombre de publications
Olécrane	144	5 publications de 1987 à 2006
Canon (Métatarsien et métacarpien III)	477 cas parmi lesquels les fractures les plus fréquentes sont condyliques latérales chez des chevaux de course	21 publications de 1970 à 2010
Première phalange	234	7 publications de 1973 à 2000
Deuxième phalange	23	5 publications de 1975 à 1997
Radius	64	3 de 1985 à 2007
Humérus	18	2 1992 à 2007
Tibia	11	3 publications de 1985 à 2005
Fémur	77	5 publications de 1989 à 2007
	Total de 1048 cas en 40 ans soit environ une trentaine de cas publiés par an, toutes fractures confondues	51 publications

Cette analyse prend uniquement en compte les publications des cas de fractures présentées puis opérées et publiées par la suite. Elle nous permet néanmoins de nous faire une idée des sites fracturaires courant chez le cheval.

Une autre étude réalisée entre 1997 et 2001 par Bidwell et al (2007) a répertorié les différentes interventions réalisées dans une clinique par trois vétérinaires chirurgiens. Les interventions ont principalement été réalisées sur des chevaux de courses et plus particulièrement des purs sangs suite à des fractures à l'entraînement. Sur ces quatre années, 17 961 interventions ont été enregistrées dont 528 concernaient des fractures. Ainsi, le taux d'incidence de fractures dans cette clinique sur les années étudiées serait de 2,9%. (Perrin 2010 ; Bidwell et al. 2007)

Une autre étude réalisée en 1996 et présentée dans le tableau 4 par Leblond et al (Leblond et al. 2000) présente une épidémiologie des causes de la mort chez le cheval. Cette étude a été effectuée dans quatre pays francophones (France, Suisse, Belgique et Québec) et regroupe environ 140 000 chevaux.

Tableau 4 : « Causes de la mort diagnostiquées dans des clientèles vétérinaires en fonction des régions géographiques (Taux de mortalité pour mille chevaux par an) » (35)

	France	Suisse	Belgique	Québec	TOTAL
Colique	5,6**	9,6	10,2**	6,1	7,7
Fracture	3,0	4,5	2,9	3,3	3,1
Fourbure	0,7**	2,2	1,4	2,5**	1,4
Maladie infectieuse	1,5	0,2**	1,3	0,7	1,3
Poulinage	0,8	1,5	1,2	1,4	1,1
Affection respiratoire	0,6**	1,8**	0,9	1,4	1,0
Tumeur	0,7	0,9	0,8	1,0	0,9
Vieillesse	0,5	1,2	0,5	1,2	0,7
Affection parasitaire	0,5	0,1	1,0	0,2	0,5
Affection cardio-vasculaire	0,5	0,4	0,7	0,5	0,5
Affection nerveuse	0,2	0,0	0,2	0,3	0,2
Inconnue	1,7	0,5	1,1	1,0	1,4
<b>Taux de mortalité global<sup>†</sup></b>	<b>17,2**</b>	<b>24,6**</b>	<b>22,4</b>	<b>19,1</b>	<b>20,4</b>

\*\* :  $p \leq 0,01$  ; indique une différence significative par rapport à la cause de la mort considérée

<sup>†</sup> Les différences entre la somme des taux spécifiques de mortalité et le taux de mortalité global représente des morts pour lesquelles aucune cause spécifique n'était rapportée.

Les fractures apparaissent comme la deuxième cause de mortalité chez le cheval avec 3,1 pour mille décès après les coliques qui représentent 7,7 pour mille. Deux autres études (LEBLOND A, et al. 2001 ; Laugier et al. 2012) montrent que les causes de mortalité impliquant le système musculo squelettique arrivent en deuxième position. Selon Leblond et al (2001), les fractures seraient responsables de la mort de 14% des chevaux. En ce qui concerne l'occurrence des fractures, peu de chiffres sont disponibles. Néanmoins, selon une étude américaine de 2017 sur une population de chevaux de courses, l'incidence des fractures sur le nombre de départ des courses serait de 2 pour 1000. (Georgopoulos SP, Parkin TD 2017).

En ce qui concerne les types de fractures impliquées dans des causes de mort ou d'euthanasies, l'étude de Laugier et al (2012) montre que les fractures des membres et du bassin sont les plus courantes (16,4%), les fractures vertébrales (14,7%), la myélopathie cervicale compressive (9,8%), les myélopathies (8,4%) et enfin les fractures du crâne (7%) et les fourbures (7%).

Il faut cependant noter que ces informations concernent principalement les courses de galop et d'obstacles et ne prennent pas en compte les chevaux de trot ni les chevaux de loisir.

D'autres études ont cherché à déterminer les sites de fractures les plus courants chez les chevaux de courses aux États-Unis. De nombreuses études, comme celle de (Johnson et al. 1994) ou encore (Estberg et al. 1996) rapportent que les sites de fractures les plus courants en courses sont l'os sésamoïde proximal, le carpe, le métacarpe et enfin les tendons et les ligaments. Une autre étude compare les sites de fractures qui ont ensuite amené à l'euthanasie ou au décès de l'animal, et les sites de fractures avec survie de l'animal. Ainsi, (Peloso et al. 1994) met en évidence que les structures touchées lors de blessures mortelles sont l'os sésamoïde proximal (45,5%), le ligament suspenseur du boulet antérieur (15,2%), l'os métacarpien III (13,6%) et le carpe (6,1%). En ce qui concerne les fractures non mortelles, elles touchent principalement l'os sésamoïdien proximal (29,6%), le ligament suspenseur du boulet antérieur (15,2%), le carpe (12,1%), le tendon fléchisseur superficiel (11,4%) et l'os métacarpien III (7,5%). Globalement, il conclut que 85,8% des blessures sont localisées entre le carpe et l'articulation métacarpophalangienne.

Enfin, Smith L et al (2018) a étudié le nombre de fractures suite à une injection médicale intrasynoviale. Cette étude a regroupé 1488 chevaux et 8692 injections sur 3925 séances, soit une moyenne de deux injections par cheval. Cette étude a mis en évidence que 11,6% des chevaux ont subi une fracture suivant l'injection intrasynoviale. Smith et son équipe ont alors mis en évidence des facteurs de risque qu'ils ont identifiés comme étant l'administration de trois injections ou plus, un âge inférieur à 3 ans et un intervalle entre les injections réduit de 19 à 35 jours. (Smith et al. 2018)

## IV) Étude rétrospective des effets secondaires suite à l'administration de tiludronate

### 4.1) Matériel et méthode

Une étude rétrospective a été réalisée afin de rechercher de potentiels effets secondaires suite à l'administration de tiludronate. Cette étude a été menée dans 3 cliniques équinés françaises et a concerné des administrations de Tildren® (tiludronate) entre 2008 et 2019. Elle a permis de réunir des données sur 551 chevaux dont 442 étaient complètes. Les critères d'inclusion de cette étude ont été la réalisation d'un ou plusieurs traitements à base de tiludronate et la présence d'un temps de suivi supérieur ou égal à 1 mois. Des chevaux de tout âge, de tous genres et de toutes disciplines ont été inclus dans cette étude. Les chevaux n'ayant pas eu un suivi suffisamment long, ou n'ayant pas toutes les informations nécessaires sur les modalités d'injections (âge au traitement, protocole d'injections) ont été exclus.

Les paramètres retenus ont été le sexe, l'activité, l'âge, l'âge au traitement, le diagnostic, les modalités de diagnostic, le protocole utilisé, la dose totale de Tildren® administrée, les traitements adjuvants, le nombre de traitements réalisés, l'intervalle entre chaque traitement, la durée de chaque traitement et le suivi après le dernier traitement ainsi que les diagnostics de fractures et d'insuffisances rénales.

### 4.2) Résultats

La figure 12 présente la répartition des chevaux par sexe. L'échantillon de chevaux était composé 442 chevaux avec 40% de juments, 37% d'hongres et 23% d'entiers.

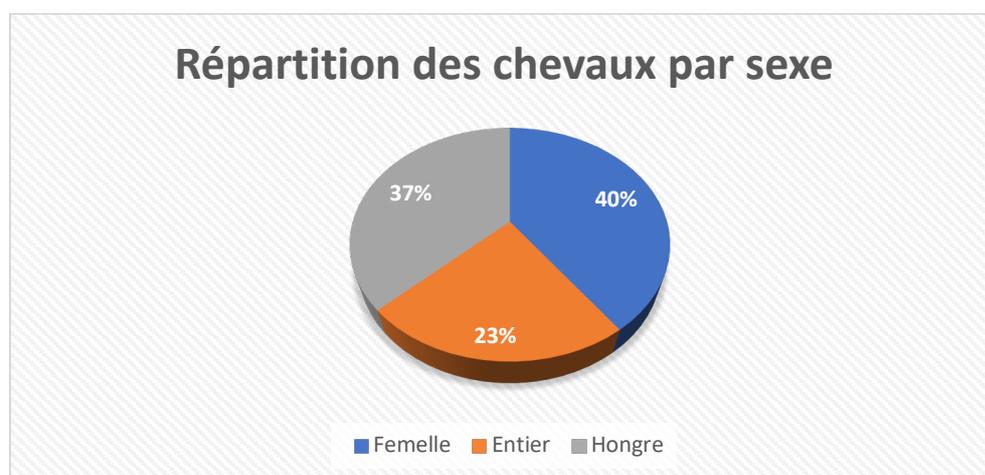


Figure 12 : Répartition des chevaux par sexe

Les disciplines représentées, apparaissant dans la figure 13, étaient des chevaux de sports dont 65% (285/442) étaient des chevaux de concours de Saut d'Obstacles, de Complet ou de Hunter ; 7% (32/442) étaient des chevaux de Dressage ; 1% (6/442) étaient des chevaux de Dressage et CSO ; 9% (41/442) étaient des trotteurs de courses ; 6% (25/442) étaient des chevaux d'endurance ; 3% (15/442) étaient des chevaux de courses de galop ou de steeple ; enfin, 9% (38/442) étaient des chevaux de loisir, des poulinières ou non renseignés.

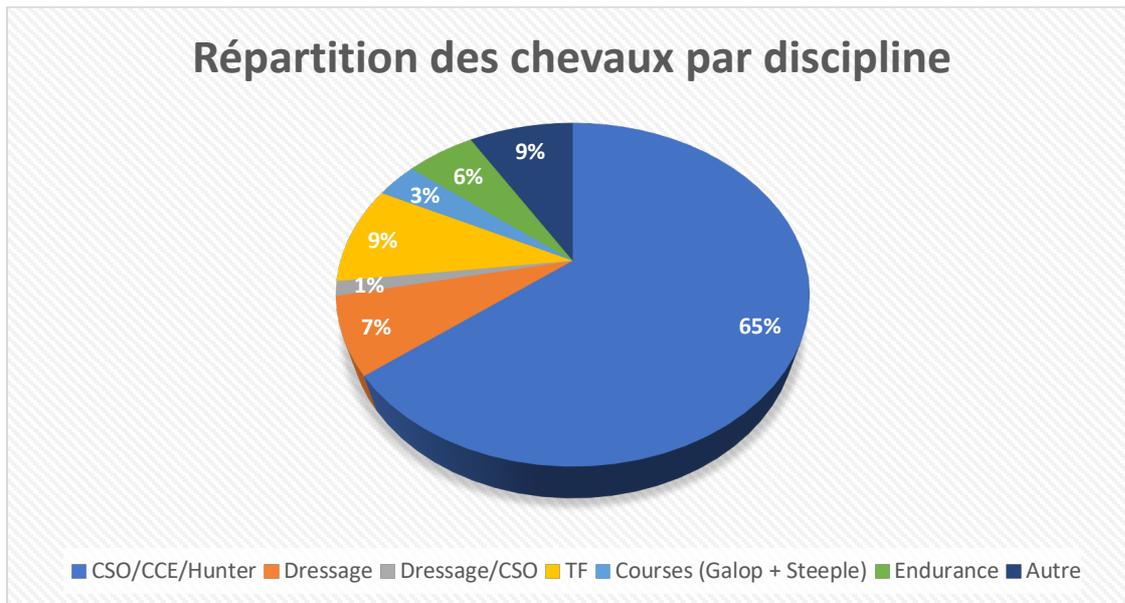


Figure 13 : Répartition des chevaux par discipline

Enfin, sur la population de chevaux étudiés présentés dans la figure 14, nous pouvons remarquer que 8% (soit 36/442) des chevaux ont un âge inférieur ou égal à 4 ans. Un quart des chevaux à moins de 5 ans et seulement 2% (soit 9/442) des chevaux ont plus de 20 ans au moment du traitement.

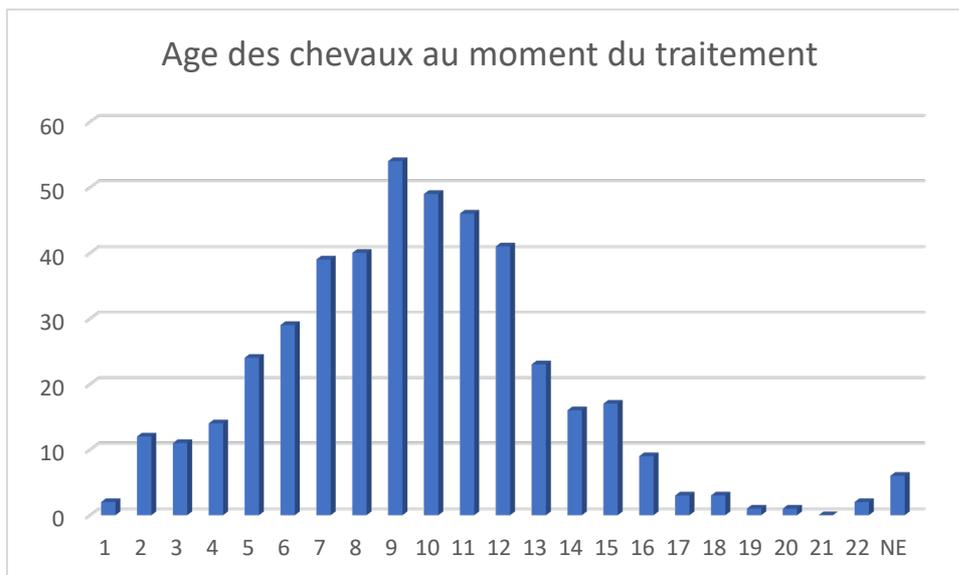


Figure 14 : Age des chevaux au moment du traitement

En ce qui concerne les différents modes d'injections présentés dans la figure 15, le tiludronate a été administré par voie systémique ou en voie locorégionale sous garrot. Ces différents protocoles ont été utilisés dans les proportions suivantes : 78,6% ont reçu 500mg de tiludronate en une seule administration intraveineuse (IV) lente (n=378), 2,3% ont reçu 50mg en IV SID pendant 10j (n=11), 0,4% ont reçu 100mg en IV SID pendant 5j (n=2), 18,7% ont reçu une médiane de 200mg par injection locorégionale sous garrot (n=90).

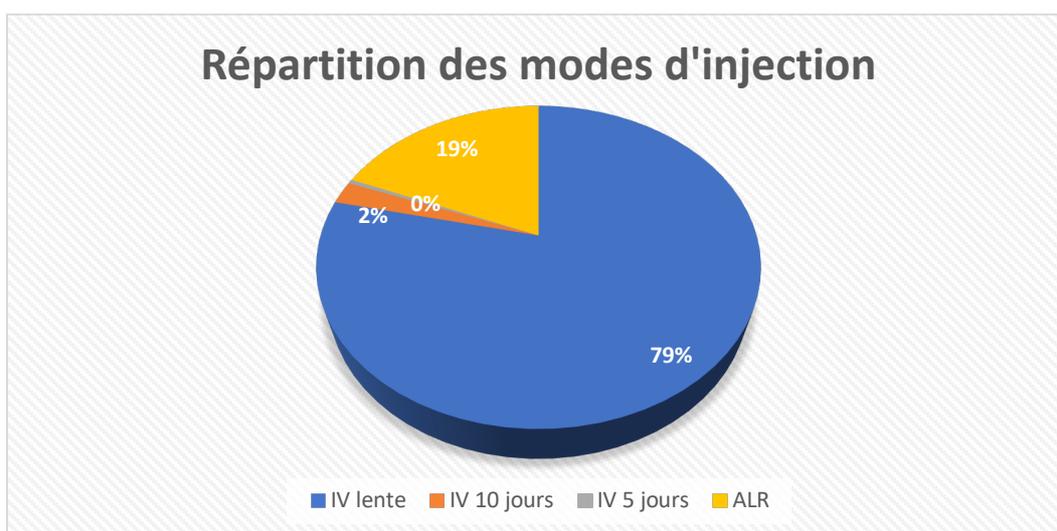


Figure 15 : Répartition des différents modes d'injection

La répartition des chevaux dans l'étude est présentée dans le tableau 5. Les chevaux avaient un âge médian de  $9,0 \pm 3,6$  ans au moment du premier traitement. Pour les

chevaux ayant eu plusieurs administrations, l'intervalle médian entre chaque traitement était de  $12,0 \pm 3,6$  mois. La durée du suivi était de 8,0 mois après le dernier traitement avec un écart-type de 16,8 mois.

Tableau 5 : Répartition des chevaux de l'étude

Administration de Tildren®	Âge médian	Intervalle médian	Suivi médian
	9,0±3,6 ans	12,0±3,6 mois	8,0±16,8 mois
Effets secondaires	Fracture	Insuffisance rénale	
Prévalence	1,13% (5/442)	0,68% (3/442)	
Voie d'administration	IV lente	IV lente	

Concernant l'objectivation d'effets secondaires éventuels post-traitement, 0,68% (soit 2/442) des chevaux ont présenté une insuffisance rénale aiguë dans les 15 jours suivant l'administration du traitement et 1,13% (soit 5/442) des chevaux ont eu un diagnostic de fracture.

Tableau 6 : Détail des chevaux de l'étude ayant présenté une fracture

ID	Activité	Âge au traitement	Sexe	Fracture	Intervalle entre tiludronate et diagnostic	Voie administration	Étiologie
9	TF	6 ans	Male	FX frontale carpal III AD	71 jours	IV lente 500mg	Non concluant mais fréquent en course de trotteur
40	CSO	12 ans	Hongre	FX processus palmaire P3 AD	174 mois	IV lente 500mg sur 10 jours	Non concluant
53	CSO	9 ans	Hongre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FX processus plantaire P3 PG &gt; a reçu Tildren® n°3 le même jour</li> <li>• FX tuber coxae D</li> </ul>	254 jours 398 jours	IV lente 500mg	Non concluant puis traumatique
155	CSO	9 ans	Male	Fêlure condyle médial McIII AD	129 jours	IV lente 600mg	Traumatique (entorse parcours)
416	TF	5 ans	Femelle	Fracture de fatigue os carpal 3 (déméralisation + remaniements)	195 jours	IV lente 500mg	Fracture de fatigue avec ostéoarthrose médiocarpal sévère

Le premier effet secondaire abordé concerne les fractures. Le tableau 6 détaillant les résultats se trouve ci-dessus. Ce tableau permet de présenter plus en détail les différents cas observés. Cinq chevaux dont trois de Concours de Saut d'Obstacle (CSO) et deux trotteurs entre 5 et 12 ans ont fracturé. Nous pouvons voir que toutes les fractures ont eu lieu majoritairement dans l'année suivant l'administration de Tildren® et suite à une administration par voie intra veineuse lente. Sur les cinq chevaux de notre étude et présentant des fractures, deux ont subi un traumatisme causant cette fracture. Le premier s'est fait une entorse sur le parcours et le second s'est blessé en sortant d'un van. Pour les trois autres fractures, nous pouvons noter que ce sont des fractures couramment observées chez les chevaux de ces disciplines.

Tableau 7 : Détail des chevaux de l'étude ayant présenté une insuffisance rénale

ID	Activité	Âge au traitement	Sexe	Diagnostic	Intervalle Tiludronate et diagnostic	Dose	Voie administration	Traitement concomitant	Traitement et suivi
116	CSO	11 ans	Male		1 sem post tildren	IV (600kg)	IV lente	Aucun	Non résolu
355	CSO	8 ans	Hongre	Créatinine 48ng/L	13 jours post tildren	IV 600 mg	IV lente	Mésothérapie et infiltration du dos avec AINS	Traitement médical Créatinine élevée persistante
432	AUTRE	6 ans	Male	Créatinine 26ng/L	1 jours post tildren	IV 450mg (436kg)	IV lente	Mésothérapie et infiltration du dos avec AINS	Traitement médical Résolution

En ce qui concerne les insuffisances rénales aiguës regroupées dans le tableau 7, les trois cas positifs de notre étude ont présenté une insuffisance rénale aiguë dans les 2

semaines suivant l'administration de Tildren® par voie intraveineuse lente. Nous avons deux chevaux de CSO et un cheval de loisir dont les âges étaient compris entre 6 et 11 ans. Les 3 cas d'insuffisance rénale observés dans notre étude ont été résolus suite à une prise en charge médicale.

#### 4.3) Discussion

##### 4.3.1) Discussion sur les fractures

Une étude en 2006 (Verheyen et al. 2006) a montré que la prévalence des fractures chez les pur-sang de course était de 12% contre 4% (2/52) dans notre étude rétrospective si on s'en tient aux chevaux de courses de trot, de galop et de steeple pour pouvoir comparer des échantillons similaires. Ainsi, il semblerait que l'incidence des fractures soit plutôt diminuée dans notre échantillon de chevaux ayant reçu du tiludronate ; en tout cas, au vu du faible nombre de chevaux présentant une fracture dans notre étude rétrospective, il ne nous a pas été possible d'établir un lien entre l'administration de Tildren® et la survenue d'une fracture. Il est intéressant de noter que l'étude de (Verheyen et al. 2006) montre que réaliser des galops d'essais à trop grande échelle sur un cheval qui n'a pas subi l'entraînement adéquat est une cause d'augmentation du risque de fracture. En revanche, prévoir un entraînement progressif (sur plus d'un mois) et réaliser des exercices de galop à grande vitesse mais de courte durée permet de préparer la structure osseuse du cheval et ainsi de limiter les risques de fractures.

Une étude prospective réalisée en 2018 (Hitchens et al. 2019) a cherché à mettre en évidence les facteurs de risques entraînant des blessures du système musculo-squelettique chez des chevaux de courses. Elle a montré que faire courir des chevaux trop âgés ou trop jeunes peut avoir des conséquences sur l'apparition de blessures à l'entraînement. Cependant, en ce qui concerne le volume d'entraînement en relation avec l'apparition de blessures, il n'y a pas de réel lien de cause à effet. En revanche, les blessures sont favorisées par une fatigue osseuse due à l'accumulation de nombreux dommages résultant d'une période d'entraînement intense par exemple, et également une fatigue osseuse due à un entraînement inadapté à l'âge de l'animal et donc à sa conformation osseuse non terminée. Néanmoins, tous ces résultats restent d'interprétation difficile au vu de la nécessité de récolter ces informations auprès des

vétérinaires précédents afin d'obtenir les antécédents des chevaux ainsi que les variations imputables aux données non collectées dans cette étude prospective. Ainsi, sur des chevaux courant depuis plusieurs années, la question de savoir si les fractures sont dues à une accumulation de fatigue osseuse ou bien au traitement par du tiludronate se pose. Il n'est pas possible dans cette étude de faire un lien entre les chevaux qui ont fracturé et l'administration de Tildren®.

Une autre étude réalisée en 2007 (Delguste et al. 2007) a étudié les effets pharmacologiques du tiludronate sur des chevaux suite à une immobilisation à long terme. Pour se faire, des marqueurs du métabolisme osseux ont été utilisés comme le collagène cross-links de type I (CTX-1), marqueur de la résorption osseuse et une iso enzyme phosphatase alcaline (ALP), marqueur de la formation osseuse. Les propriétés biomécaniques et la densité osseuse des chevaux ont été mise en évidence grâce à une technique d'ultrasonographie quantitative ou par absorption d'énergie X-ray. La première technique a permis d'évaluer les propriétés du cortex superficiel et d'estimer la structure osseuse. La seconde méthode permet une évaluation de l'atténuation des rayons lors de la propagation de ceux-ci, qui est proportionnelle à la densité du calcium. Cette étude a démontré que lors d'une administration de tiludronate, le CTX-1 diminuait de 50% rapidement après chaque injection. Ce marqueur augmente à nouveau de façon importante lors d'une reprise d'activité en lien avec le stress induit par l'entraînement. En revanche, il n'a pas été démontré de différence significative du marqueur ALP lors d'un traitement via du tiludronate par rapport à la situation témoin. Cette étude a néanmoins permis de mettre en évidence qu'une ostéopénie induite par une immobilisation peut être prévenue par une administration de tiludronate et suivi grâce au marqueur CTX-1. En effet, le tiludronate, via une diminution de la résorption osseuse, va permettre de prévenir l'ostéopénie dans le membre immobilisé. Ce traitement permet une phase de remise au travail plus courte et un retour à l'exercice avec moins de risques grâce à une densité osseuse et une force mécanique osseuse préservée.

Ainsi, bien qu'il soit difficile de faire un lien entre le tiludronate et l'apparition de fractures au vu des paramètres pris en compte dans les différentes études ci-dessus,

il semblerait néanmoins que le tiludronate aurait un effet positif lors d'immobilisation de chevaux avec une lyse osseuse moindre. Ainsi, cette étude irait plutôt dans le sens d'une amélioration des ostéopénies grâce au tiludronate.

#### 4.3.2) Discussion sur les insuffisances rénales

Une étude réalisée en 2014 (Kent Allen et al. 2014) a montré que l'association d'AINS et de Tildren® a causé une augmentation des paramètres rénaux (urée et créatinémie) sans pour autant induire d'insuffisances rénales aiguës, ceci à mener à la conclusion qu'il fallait éviter l'association d'AINS et de Tildren®. A ce jour, les laboratoires pharmaceutiques communiquent fortement en ce sens.

Ainsi, lors de l'administration de Tildren®, assurer une hydratation correcte, ne pas administrer d'anti inflammatoire non stéroïdiens au moment du traitement, soit 48h avant et 48h après le traitement, et de faire une administration lente du tiludronate permettrait de diminuer drastiquement le risque d'insuffisances rénales aiguës. En effet, une administration du tiludronate dilué dans un litre de NaCl 0,9% dans un temps compris entre 60 et 90 minutes permettrait de limiter fortement les effets secondaires impliquant le rein (Kent Allen et al. 2014). De plus, la réalisation d'analyses sanguines préalables à l'injection de tiludronate permettrait d'avoir une information plus précise sur l'état des reins (créatinémie, potassium) et ainsi adapter la dose et le mode d'administration afin d'éviter l'apparition d'insuffisances rénales.

Enfin, l'espacement entre les doses semblerait être également une possibilité afin de limiter les effets néfastes sur les reins (Perazella, Markowitz 2008). A ce jour, le Résumé des Caractéristiques du Produit du Tildren® (RCP 2018) indique une administration sur dix jours consécutifs et préconise d'attendre au moins 4 mois avant de réaliser une autre injection de tiludronate.

Une autre étude réalisée en 2014 notifie que 87% des chevaux ayant reçu une première injection ne nécessitent pas une seconde injection dans les douze mois suivant (228/263 chevaux) ce qui permet également d'espacer les injections et donc de limiter fortement le risque d'effet secondaire accru par la fréquence d'administration.

Ainsi, différents points essentiels ont été mis en évidence lors de différentes études, afin de limiter les insuffisances rénales suite à l'administration de tiludronate. Le premier est d'assurer une hydratation correcte grâce à une perfusion intraveineuse lors du traitement. Ensuite, il convient d'éviter une association entre le traitement et des anti inflammatoires non stéroïdiens qui peuvent avoir un effet néfaste sur le rein et ainsi cumule les risques avec le tiludronate. Enfin, anticiper l'injection de tiludronate en vérifiant certains paramètres rénaux comme l'urée, la créatinémie ou encore le potassium permettrait d'avoir une idée de la fonction rénale avant le traitement et ainsi de pouvoir adapter l'administration.

#### 4.3.3) Discussion sur les coliques

Enfin, un effet secondaire largement reconnu de l'administration de Tildren® est la survenue de coliques. Au cours de notre étude, aucune colique n'a été rapportée cependant la majorité des chevaux ont reçu de la Calmagine® (dypiralgine) avec le Tildren® en prévention de cet effet secondaire.

Comme il a été largement vu préalablement, il est essentiel d'éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens au vu des effets secondaires et toxiques possibles sur les reins. Ainsi, il est permis de penser à un meilleur protocole consistant en l'administration d'une sédanalgésie préalable alliant du torbugesic et de la détomidine ce qui pourrait permettre de limiter les coliques tout en diminuant le risque d'induire des insuffisances rénales. Ce protocole serait ainsi une alternative à l'utilisation de dypiralgine ou d'AINS en vue de d'éviter les effets néfastes sur le rein tout en limitant au maximum le risque de signes de coliques. L'administration d'une perfusion lente de 60 à 90 minutes du tiludronate permet également de diminuer les risques d'occurrence d'effets secondaires.(Kent Allen et al. 2014)

#### 4.3.4) Limites de l'étude

Cette étude comporte également des limites qui portent sur l'échantillon des cas étudiés. En effet, l'ensemble des individus proviennent uniquement de trois cliniques différentes. De plus, au vu des contraintes concernant l'inclusion des chevaux dans l'étude, il n'a pas été possible d'étudier un plus grand nombre de cas. En lien avec le

caractère rétrospectif de cette étude, il n'a pas été possible d'obtenir certains détails concernant les chevaux ayant fracturé (discussion avec le propriétaire, circonstances exactes). Une étude prospective aurait pu éviter une partie des biais.

## Conclusion

En conclusion, cette étude n'a pas permis d'établir un lien causal entre l'administration de Tildren® et l'occurrence de fractures.

En effet, la faible proportion d'effets secondaires de ce type, ainsi que la présence de cas de fractures reconnus comme ayant une prévalence supérieure dans les populations d'équidés étudiés n'ont pas permis de démontrer l'existence d'un lien causal.

Cette étude a cependant permis de mettre en évidence un lien causal probable entre une administration de Tildren® et l'apparition de cas d'insuffisances rénales dans les quinze jours suivant cette administration. Cependant, cette incidence semble être faible (0,68%) et tendrait à être réduite encore en appliquant des mesures préventives lors d'administrations de Tildren®. En effet, comme précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, il est conseillé de ne pas administrer d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en concomitances avec le Tildren®. Il est également conseillé de réaliser une administration lente du produit. Enfin, assurer une hydratation correcte du cheval grâce à la mise en place d'une fluidothérapie lors d'administration de Tildren® semblerait réduire encore les risques d'apparition d'insuffisances rénales.

Lors de cette étude, nous n'avons pas eu de coliques rapportées suite à l'administration de Tildren®. Cependant, de nombreux chevaux ont reçu de la Calmagine® (dipyralgine) afin de prévenir la survenue de coliques, effet secondaire connu des vétérinaires lors de l'administration de Tildren®.



## Bibliographie

- ALLEN, Matthew R., HOCK, Janet M. et BURR, David B., 2004. Periosteum: biology, regulation, and response to osteoporosis therapies. In : *Bone*. novembre 2004. Vol. 35, n° 5, pp. 1003-1012. DOI 10.1016/j.bone.2004.07.014.
- ANDERSON, H. Clarke, 2003. Matrix vesicles and calcification. In : *Current Rheumatology Reports*. juin 2003. Vol. 5, n° 3, pp. 222-226. DOI 10.1007/s11926-003-0071-z.
- BARONE ROBERT, 1990. *Anatomie comparée des mammifères domestiques . Tome 4 . Splanchnologie II . Appareil uro-génital, fœtus et ses annexes, péritoine et topographie abdominale / R. Barone, ... 2e édition*. Paris : Vigot. ISBN 978-2-7114-9012-7.
- BIDWELL, Lori A., BRAMLAGE, Larry R. et ROOD, William A., 2007. Equine perioperative fatalities associated with general anaesthesia at a private practice--a retrospective case series. In : *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. janvier 2007. Vol. 34, n° 1, pp. 23-30. DOI 10.1111/j.1467-2995.2005.00283.x.
- BODY, Jean-Jacques, PFISTER, Thomas et BAUSS, Frieder, 2005. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. In : *The Oncologist*. 2005. Vol. 10 Suppl 1, pp. 3-7. DOI 10.1634/theoncologist.10-90001-3.
- CLARKE, Bart, 2008. Normal bone anatomy and physiology. In : *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. novembre 2008. Vol. 3 Suppl 3, pp. S131-139. DOI 10.2215/CJN.04151206.
- COLVILLE J, 2002. *The urinary system*. Clinical anatomy and physiology for veterinary technicians. St Louis : s.n. Mosby.
- COWIN, Stephen C. et CARDOSO, Luis, 2015. Blood and Interstitial flow in the hierarchical pore space architecture of bone tissue. In : *Journal of biomechanics*. 18 mars 2015. Vol. 48, n° 5, pp. 842-854. DOI 10.1016/j.jbiomech.2014.12.013.
- DELGUSTE, C., AMORY, H., DOUCET, M., PICCOT-CRÉZOLLET, C., THIBAUD, D., GARNERO, P., DETILLEUX, J. et LEPAGE, O.M., 2007. Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization. In : *Bone*. septembre 2007. Vol. 41, n° 3, pp. 414-421. DOI 10.1016/j.bone.2007.05.005.
- ESTBERG, L., STOVER, S. M., GARDNER, I. A., JOHNSON, B. J., CASE, J. T., ARDANS, A., READ, D. H., ANDERSON, M. L., BARR, B. C., DAFT, B. M., KINDE, H., MOORE, J., STOLTZ, J. et WOODS, L. W., 1996. Fatal musculoskeletal injuries incurred during racing and training in thoroughbreds. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1996. Vol. 208, n° 1, pp. 92-96.

EVERTS, V., DELAISSÉ, J. M., KORPER, W., JANSEN, D. C., TIGCHELAAR-GUTTER, W., SAFTIG, P. et BEERTSEN, W., 2002. The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. In : *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. janvier 2002. Vol. 17, n° 1, pp. 77-90. DOI 10.1359/jbmr.2002.17.1.77.

EZRA, A. et GOLOMB, G., 2000. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. In : *Advanced Drug Delivery Reviews*. 31 août 2000. Vol. 42, n° 3, pp. 175-195. DOI 10.1016/s0169-409x(00)00061-2.

FENG, Xu, 2009. Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. In : *Current chemical biology*. 1 mai 2009. Vol. 3, n° 2, pp. 189-196. DOI 10.2174/187231309788166398.

FLEISCH H, 2000. *Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient*. Elsevier. S.I. : s.n. Academic Press Inc.

GEORGOPOULOS SP, PARKIN TD, 2017. Risk factors for equine fractures in Thoroughbred flat racing in North America. In : *Prev Vet Med*. 1 avril 2017. pp. 139(Pt B):99-104. DOI 10.1016/j.prevetmed.2016.12.006. Epub 2016 Dec 12. PMID: 28017453.

GERMANIER, Yves, CARREL, Jean-Pierre, ABI NAJM, Semaan et SAMSON, Jacky, 2006. Ostéopétrose ou maladie des os de marbre – 2. Pathogénie et traitement. In : *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*. 2006. Vol. 12, n° 3, pp. 149-157. DOI 10.1051/mbcb/2006016.

HADJIDAKIS, 2006. Bone Remodeling Annals of the New York Academy of Sciences. In : [en ligne]. 2006. [Consulté le 18 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1196/annals.1365.035>.

HITCHENS, P.L., MORRICE-WEST, A.V., STEVENSON, M.A. et WHITTON, R.C., 2019. Meta-analysis of risk factors for racehorse catastrophic musculoskeletal injury in flat racing. In : *The Veterinary Journal*. mars 2019. Vol. 245, pp. 29-40. DOI 10.1016/j.tvjl.2018.11.014.

JOHNSON, B. J., STOVER, S. M., DAFT, B. M., KINDE, H., READ, D. H., BARR, B. C., ANDERSON, M., MOORE, J., WOODS, L. et STOLTZ, J., 1994. Causes of death in racehorses over a 2 year period. In : *Equine Veterinary Journal*. juillet 1994. Vol. 26, n° 4, pp. 327-330. DOI 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04395.x.

KENT ALLEN, LAURIE TYRRELL, SALLIE HYMAN, et THE PLAINS, 2014. *Freedom of information summary - Original new animal drug application*. 13 février 2014. S.I. : NADA 141-420.

LANE, Woodham et HAW, New, 2015. Publicly Available Assessemnt report for a veterinary medicinal product: Osphos 51mg/ml Solution for Injection for Horses. In :

United Kingdom Veterinary Medicines Directorate. novembre 2015. pp. 23.

LANE, Woodham et HAW, New, [sans date]. DECENTRALISED PROCEDURE. In : . pp. 23.

LAUGIER, C., TAPPREST, Jackie, FOUCHER, Nathalie, ROUSSEL, C. et SEVIN, C., 2012. Les causes de mort subite ou inattendue chez des équidés adultes : données d'après 466 cas. In : *LE NOUVEAU PRATICIEN VÉTÉRINAIRE ÉQUINE*. 1 octobre 2012. n° vol. 8, n30, pp. p18-20.

LEBLOND A, LEBLOND L, SABATIER P, et SASCO AJ, 2001. Epidémiologie descriptive des causes de la mort chez le cheval : résultats d'une enquête effectuée auprès de vétérinaires praticiens francophones. In : [en ligne]. 2001. [Consulté le 18 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/resume.php?type=fr&id=9>.

LEBLOND, A., VILLARD, I., LEBLOND, L., SABATIER, P. et SASCO, A.J., 2000. A Retrospective Evaluation of the Causes of Death of 448 Insured French Horses in 1995. In : *Veterinary Research Communications*. 1 mars 2000. Vol. 24, n° 2, pp. 85-102. DOI 10.1023/A:1006408522233.

LEU, Chih-Tai, LUEGMAYR, Eva, FREEDMAN, Leonard P., RODAN, Gideon A. et RESZKA, Alfred A., 2006. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. In : *Bone*. mai 2006. Vol. 38, n° 5, pp. 628-636. DOI 10.1016/j.bone.2005.07.023.

LOPEZ MJ, 2018. Bon Biology and Fracture Healing. In : *Equine Surgery - fifth edition*. S.l. : s.n.

MAURIN EMMANUEL, 2017. *Guide pratique de médecine équine - 3e édition - Emmanuel Maurin - 9782354032487*. S.l. : s.n.

MOHSIN, S., TAYLOR, D. et LEE, T. C., 2002. Three-dimensional reconstruction of Haversian systems in ovine compact bone. In : *European Journal of Morphology*. décembre 2002. Vol. 40, n° 5, pp. 309-315. DOI 10.1076/ejom.40.5.309.28901.

MORALES-PIGA, A., 1999. Tiludronate. A new treatment for an old ailment: Paget's disease of bone. In : *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. novembre 1999. Vol. 1, n° 1, pp. 157-170. DOI 10.1517/14656566.1.1.157.

PELOSO, J. G., MUNDY, G. D. et COHEN, N. D., 1994. Prevalence of, and factors associated with, musculoskeletal racing injuries of thoroughbreds. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 1994. Vol. 204, n° 4, pp. 620-626.

PERAZELLA, Mark A. et MARKOWITZ, Glen S., 2008. Bisphosphonate nephrotoxicity. In : *Kidney International*. décembre 2008. Vol. 74, n° 11, pp. 1385-1393. DOI 10.1038/ki.2008.356.

PERRIN, Roland, 2010. LE TRAITEMENT DES FRACTURES CHEZ LE CHEVAL, OÙ

EN SOMMES-NOUS? In : *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 2010. n° 1, pp. 355. DOI 10.4267/2042/48186.

RCP, 2018. *RCP, ANMV* [en ligne]. S.l. [Consulté le 18 mars 2021]. Disponible à l'adresse : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TILDREN>.

REPP, Felix, KOLLMANNBERGER, Philip, ROSCHGER, Andreas, KERSCHNITZKI, Michael, BERZLANOVICH, Andrea, GRUBER, Gerlinde M., ROSCHGER, Paul, WAGERMAIER, Wolfgang et WEINKAMER, Richard, 2017. Spatial heterogeneity in the canalicular density of the osteocyte network in human osteons. In : *Bone Reports*. 15 mars 2017. Vol. 6, pp. 101-108. DOI 10.1016/j.bonr.2017.03.001.

ROGERS, M.J, FRITH, J.C, LUCKMAN, S.P, COXON, F.P, BENFORD, H.L, MONKKONEN, J, AURIOLA, S, CHILTON, K.M et RUSSELL, R.G.G, 1999. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. In : *Bone*. mai 1999. Vol. 24, n° 5, pp. 73S-79S. DOI 10.1016/S8756-3282(99)00070-8.

RUSSELL, R. G., ROGERS, M. J., FRITH, J. C., LUCKMAN, S. P., COXON, F. P., BENFORD, H. L., CROUCHER, P. I., SHIPMAN, C. et FLEISCH, H. A., 1999. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. In : *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. octobre 1999. Vol. 14 Suppl 2, pp. 53-65. DOI 10.1002/jbmr.5650140212.

RUSSELL, R. Graham G., 2011. Bisphosphonates: the first 40 years. In : *Bone*. juillet 2011. Vol. 49, n° 1, pp. 2-19. DOI 10.1016/j.bone.2011.04.022.

SANSOM, L. N., NECCIARI, J. et THIERCELIN, J. F., 1995. Human pharmacokinetics of tiludronate. In : *Bone*. novembre 1995. Vol. 17, n° 5 Suppl, pp. 479S-483S. DOI 10.1016/8756-3282(95)00259-6.

SCHETT, Georg, 2011. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. In : *European Journal of Clinical Investigation*. décembre 2011. Vol. 41, n° 12, pp. 1361-1366. DOI 10.1111/j.1365-2362.2011.02545.x.

SKEDROS, John G., HOLMES, Jennifer L., VAJDA, Eric G. et BLOEBAUM, Roy D., 2005. Cement lines of secondary osteons in human bone are not mineral-deficient: new data in a historical perspective. In : *The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. septembre 2005. Vol. 286, n° 1, pp. 781-803. DOI 10.1002/ar.a.20214.

SMITH, L. C. R., WYLIE, C. E., PALMER, L. et RAMZAN, P. H. L., 2018. A longitudinal study of fractures in 1488 Thoroughbred racehorses receiving intrasynovial medication: 2006-2011. In : *Equine Veterinary Journal*. novembre 2018. Vol. 50, n° 6, pp. 774-780. DOI 10.1111/evj.12833.

SOTO, Silvina Andrea et CHIAPPE BARBARÁ, Angelina, 2014. Bisphosphonates: Pharmacology and Clinical Approach to Their Use in Equine Osteoarticular Diseases.

In : *Journal of Equine Veterinary Science*. 1 juin 2014. Vol. 34, n° 6, pp. 727-737. DOI 10.1016/j.jevs.2014.01.009.

TOKUDA, Haruhiko, KOZAWA, Osamu, HARADA, Atsushi et UEMATSU, Toshihiko, 1998. Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. In : *Journal of Cellular Biochemistry*. 1998. Vol. 69, n° 3, pp. 252-259. DOI [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(19980601\)69:3<252::AID-JCB3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19980601)69:3<252::AID-JCB3>3.0.CO;2-Q).

TOMLINSON, Ryan E. et SILVA, Matthew J., 2013. Skeletal Blood Flow in Bone Repair and Maintenance. In : *Bone Research*. décembre 2013. Vol. 1, n° 1, pp. 311-322. DOI 10.4248/BR201304002.

VERHEYEN, Kristien, PRICE, Joanna, LANYON, Lance et WOOD, James, 2006. Exercise distance and speed affect the risk of fracture in racehorses. In : *Bone*. décembre 2006. Vol. 39, n° 6, pp. 1322-1330. DOI 10.1016/j.bone.2006.05.025.

# Annexes

Tableau 1 : Étude rétrospective des effets secondaires sur 442 chevaux suite à une administration de Tildren®

Clinique (C/D/Numéro)	Sexe	Activité	Age	Age au traitement	Diagnostique	Modalité	Protocole	Dose totale (fi; Autres traitement)	Autres traitement	Nombre ttt	Intervalle ttt (r)	Durée de suivi	Fractures	IR
G	1 H	CSO		9	7 DOS	ECHO	IV LENTE	20 MESOTHERAPI/		2	12	1	7 NON	NON
G	2 H	TF		9	6 DOS	RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	1 NON	NON
G	3 H	CSO		9	9 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION		1	10	1	13 NON	NON
G	4 F	CSO		8	7 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	20 MESOTHERAPIAINS		2	15	1	0 NON	NON
G	5 F	CSO		8	6 POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 /		1	1	1	13 NON	NON
G	6 H	TF		9	5 DOS	RX	IV LENTE	20 AUTRE		2	9	1	0 NON	NON
G	7 M	AUTRE		9	4 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	8 /		1	1	1	1 NON	NON
G	8 H	TF		8	6 POST	/	IV LENTE	10 /		1	1	1	2 NON	NON
G	9 M	TF		8	6 DOS	/	IV LENTE	10 INFILTRATION/		1	1	1	20 OUI	NON
G	10 M	TF		8	5 DOS	/	IV LENTE	10 INFILTRATION		1	1	1	18 NON	NON
G	11 F	TF		8	4 ANT	RX	IV LENTE	10 /		1	1	1	15 NON	NON
G	12 H	CSO		8	6 DOS/POST	RX	IV LENTE	20 INFILTRATION		2	19	1	9 NON	NON
G	13 F	TF		7	4 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	8 NON	NON
G	14 H	TF		7	5 ANT	/	IV LENTE	13 AUTRE		2	3	1	20 NON	NON
G	15 F	TF		7	5 ANT	/	IV LENTE/AIR	10 AUTRE		1	1	1	25 NON	NON
G	16 M	TF		7	5 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	4 NON	NON
G	17 M	CCE		7	5 POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	28 NON	NON
G	18 H	TF		6	4 ANT	/	IV LENTE/AIR	13 INFILTRATION		2	3	1	39 NON	NON
G	19 F	TF		6	2 POST	ECHO/RX	IV LENTE	20 AUTRE		2	43	1	0 NON	NON
G	20 F	TF		6	3 POST	ECHO	AIR	10 AUTRE		1	1	1	14 NON	NON
G	21 H	TF		6	3 ANT	/	AIR	10 OSPHOS		1	1	1	15 NON	NON
G	22 M	TF		5	4 ANT	ECHO/RX	IV LENTE/AIR	20 AUTRE		2	3	1	3 NON	NON
G	23 F	CSO		9	6 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION		1	1	1	20 NON	NON
G	24 F	TF		5	3 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION		1	1	1	19 NON	NON
G	25 H	AUTRE		15	11 DOS	/	IV LENTE	10 INFILTRATION		1	1	1	38 NON	NON
G	26 F	CSO		13	9 DOS	/	IV LENTE	30 AUTRE		3	6	1	5 NON	NON
G	27 H	DRESSAGE		10	7 DOS	/	IV LENTE	10 AUTRE	EQUIPALAZON	1	1	1	6 NON	NON
G	28 F	CSO		25	22 POST	ECHO	IV LENTE	10 INFILTRATION		1	1	1	9 NON	NON
G	29 F	CSO		10	8 ANT	ECHO	IV LENTE	20 INFILTRATION		2	25	1	9 NON	NON
G	30 H	GALOP		9	6 POST	RX	IV LENTE	20 /		2	23	1	13 NON	NON
G	31 F	CSO		14	9 DOS	/	IV LENTE	20 /		2	20	1	8 NON	NON
G	32 H	GALOP		12	8 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	30 /		3	12	1	3 NON	NON
G	33 H	AUTRE		17	13 POST	RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	0 NON	NON
G	34 M	CSO		17	13 POST	SCINTIGRAPHI/IV LENTE	IV LENTE/AIR	20 AUTRE		2	8	1	0 NON	NON
G	35 F	CSO		17	13 ANT	ECHO/RX	IV LENTE/IV L1	30 AUTRE		3	6	10	1 NON	NON
G	36 M	CSO		16	13 ANT	ECHO	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	26 NON	NON
G	37 H	CSO		16	13 DOS/ANT	RX	IV LENTE	20 AUTRE		2	36	1	0 NON	NON
G	38 H	CSO		16	13 POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	3 NON	NON
G	39 H	CSO		15	9 POST	ECHO	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	3 NON	NON
G	40 H	CSO		1	12 POST	ECHO	IV LENTE	20 AUTRE		1	1	1	12 OUI	NON
G	41 H	CSO		15	10 ANT	ECHO/RX	IV LENTE/AIR	20 AUTRE		2	10	1	0 NON	NON
G	42 F	CSO		9	6 DOS/ANT	ECHO	IV LENTE/AIR	20 AUTRE		2	3	1	30 NON	NON
G	43 F	CSO		14	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	20 INFILTRATION		2	25	1	1 NON	NON
G	44 F	CSO		12	9 AUTRE	ECHO	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	35 NON	NON
G	45 H	DRESSAGE		23	18 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	9 NON	NON
G	46 H	CSO		14	9 DOS	RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	22 NON	NON
G	47 F	GALOP		6	2 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	20 AUTRE		2	5	1	11 NON	NON
G	48 F	CSO		13	10 DOS/POST	RX	IV LENTE	10 AUTRE	EQUIPALAZON	1	1	1	11 NON	NON
G	49 F	CSO	DDD	7	9 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 /		1	1	1	1 NON	NON
G	50 F	GALOP		7	3 POST	ECHO/RX/SCIN/IV LENTE	IV LENTE	30 /		1	10_1	1	1 NON	NON
G	51 F	CSO		13	9 DOS/ANT	RX	IV LENTE	20 /		2	1	1	4 NON	NON
G	52 F	GALOP		6	2 ANT	RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	12	1	1 NON	NON
G	53 H	CSO		13	6 DOS	ECHO, RX, SCIN/IV LENTE	IV LENTE	30 AUTRE		3	29_8	1	15 NON	NON
G	54 F	CSO		16	12 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	20 AUTRE		1	1	1	17 OUI	NON
G	55 F	AUTRE		16	11 DOS/ANT	RX	IV LENTE	20 AUTRE		2	1	1	24 NON	NON
G	56 F	CSO		12	9 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	20 AUTRE		1	1	1	0 NON	NON
G	57 H	CSO		12	7 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	20 AUTRE		2	1	10	11 NON	NON
G	58 H	CSO		11	8 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	7	1	3 NON	NON
G	59 H	GALOP		11	8 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	15 NON	NON
G	60 M	TF		11	7 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	33 NON	NON
G	61 F	CSO		14	11 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	20 AUTRE		2	15	1	8 NON	NON
G	62 F	AUTRE		10	5 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	20 /		2	31	1	1 NON	NON
G	63 H	TF		10	6 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	12 NON	NON
G	64 F	CSO		10	6 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	10 MESOTHERAPI/		1	1	1	15 NON	NON
D	65 H	CSO		9	7 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	15 NON	NON
D	66 H	DRESSAGE		12	10 DOS/POST/AN	ECHO/RX	IV LENTE	10 MESOTHERAPI		1	1	1	55 NON	NON
D	67 F	CSO		16	14 POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE	EQUIPALAZON	1	1	1	9 NON	NON
D	68 F	CSO		9	7 DOS/POST/AN	ECHO/RX	IV LENTE	10 AUTRE		1	1	1	5 NON	NON
D	69 M	CSO		12	11 ANT	/	IV LENTE	10 MESOTHERAPI/		1	1	10	5 NON	NON

D	70 F	DRESSAGE	16	14 DOS/POST ANT	ECHO/RX	IV 10J	10 MESOTHERAPI/	1/	10	6 NON	NON
D	71 H	AUTRE	/	12 DOS/POST/AN/	ECHO/RX	IV LENTE	DIPYRARGINE	2	1	1 NON	NON
D	72 M	CSO	20	9 DOS/ANT	RX	IV 5J	/	1/	5	2 NON	NON
D	73 F	CSO	20	10 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	/	4	6	6 NON	NON
D	74 H	DRESSAGE	16	8 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	/	2	1	8 NON	NON
D	75 F	CSO	21	10 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	DIPYRARGINE	4	6	6 NON	NON
D	76 F	AUTRE	/	ANT	RX	IV LENTE	CORTICOIDES	2	26	0 NON	NON
D	77 M	AUTRE	/	POST	IRM	IV LENTE/ALR	/	1/	10	1 NON	NON
D	78 M	DRESSAGE	/	18 POST	IRM	IV LENTE	/	1/	1	3 NON	NON
D	79 M	CSO	19	9 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	/	1/	1	17 NON	NON
D	80 F	CSO	19	10 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	/	1/	1	6 NON	NON
D	81 F	CSO	19	7 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	/	2	2	7 NON	NON
D	82 H	DRESSAGE	19	2 ANT	RX	IV 10J	DIPYRARGINE	2	21	8 NON	NON
D	83 M	TF	9	9 DOS/POST	RX	IV LENTE	/	1/	10	2 NON	NON
D	84 M	CSO	20	8 DOS/ANT	IRM	ALR	/	3	3	3 NON	NON
D	85 M	CSO	/	8 DOS/POST	IRM	IV 10J	/	1/	1	2 NON	NON
D	86 H	CSO	19	7 DOS	IRM	IV 10J	/	1/	1	42 NON	NON
D	87 F	CSO	12	POST	ECHO/RX	IV LENTE	DIPYRARGINE	1/	10	2 NON	NON
D	88 H	CSO	/	9 DOS/ANT	RX, SCINTIGRA	IV LENTE/ALR	/	3	8	12 NON	NON
D	89 H	CSO	18	7 POST	ECHO/RX	IV LENTE	/	1/	1	2 NON	NON
D	90 F	AUTRE	19	9 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	/	1/	1	2 NON	NON
D	91 H	CSO	18	7 DOS/ANT	RX, SCINTIGRA	IV LENTE	/	1/	1	10 NON	NON
D	92 F	CSO	14	12 DOS/POST/AN/	IV LENTE	IV LENTE	/	1/	1	0 NON	NON
D	93 H	DRESSAGE	21	8 POST	/	IV LENTE	/	2	12	8 NON	NON
D	94 F	CSO	16	9 ANT	ECHO/RX/IRM	ALR	/	1/	1	0 NON	NON
D	95 F	CSO	19	9 ANT	IRM	IV 5J	/	1/	1	0 NON	NON
D	96 H	GALOP	19	8 ANT	ECHO/RX	IV 10J	/	2	18	0 NON	NON
D	97 F	DRESSAGE	18	16 DOS/ANT	RX	IV LENTE	/	1/	5	0 NON	NON
D	98 H	CSO	27	13 DOS/ANT	RX	IV LENTE	/	2	15	19 NON	NON
D	99 F	CSO	25	14 DOS/POST	/	IV LENTE	/	3 15 8	1	84 NON	NON
D	100 H	CSO	25	14 DOS/ANT	ECHO/RX/IRM	IV LENTE	DIPYRARGINE	2	6	4 NON	NON
D	101 H	DRESSAGE	25	12 ANT	ECHO	IV LENTE	/	7	6	0 NON	NON
D	102 F	CSO	24	18 POST	/	IV LENTE	/	1/	1	1 NON	NON
D	103 M	DRESSAGE	29	13 POST	ECHO/RX	IV LENTE	/	1/	1	6 NON	NON
D	104 M	CSO	23	14 DOS/POST/AN/RX	/	IV LENTE	/	2	12	41 NON	NON
D	105 F	CSO	23	10 ANT	RX	IV LENTE	/	2	2	0 NON	NON
D	106 M	CSO	23	12 ANT	RX	IV LENTE	DIPYRARGINE	2	4	24 NON	NON
D	107 M	CSO/DRESSAGE	22	10 DOS	RX	IV LENTE	/	1/	1	0 NON	NON
D	108 M	CCE	22	11 DOS/ANT	/	IV LENTE	DIPYRARGINE	2	16	54 NON	NON
D	109 H	DRESSAGE	22	10 DOS/POST	/	IV LENTE	DIPYRARGINE	3 4 12	1	6 NON	NON
D	110 H	CSO	22	11 POST	/	IV LENTE	/	1/	1	24 NON	NON
D	111 H	DRESSAGE	19	11 POST	/	IV LENTE	/	1/	1	27 NON	NON
D	112 H	CSO	18	11 POST	/	IV LENTE	/	1/	1	7 NON	NON
D	113 F	CSO	22	10 ANT	/	IV LENTE	/	2	13	16 NON	NON
D	114 H	CSO	22	10 ANT	/	ALR	/	1/	1	29 NON	NON
D	115 F	CSO	22	10 DOS/POST	RX	IV LENTE	/	1/	1	50 NON	NON
D	116 M	CSO/HUNTER	22	13 DOS/ANT	RX	IV LENTE	/	2	29	7 NON	NON
D	117 H	CSO	22	8 DOS/POST/AN/RX	ECHO	IV LENTE	/	2	12	0 NON	NON
D	118 F	DRESSAGE	17	9 DOS	/	IV LENTE	/	1/	1	27 NON	NON
D	119 F	CSO	21	9 DOS	/	IV LENTE	/	2	11	0 NON	NON
D	120 M	CSO	21	10 ANT	ECHO	ALR	/	1/	1	9 NON	NON
D	121 M	CSO	21	11 POST	ECHO	IV LENTE	/	3 13 41	1	3 NON	NON
D	122 M	CSO	21	10 ANT	RX	IV LENTE	/	2	23	0 NON	NON
D	123 M	CSO	19	10 ANT	RX	IV LENTE	/	1/	15	0 NON	NON
D	124 F	CSO	20	7 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	/	1/	1	13 NON	NON
D	125 M	CSO	20	12 ANT	ECHO/RX/IRM	ALR	/	1/	1	9 NON	NON
D	126 F	CCE	20	9 DOS/POST/AN/	/	IV LENTE	BETAMETAZOI	4	2	36 NON	NON
D	127 H	CSO	20	11 DOS/POST	/	IV LENTE	/	1/	1	12 NON	NON
D	128 F	CSO	20	12 DOS/POST	/	IV LENTE	/	3	12	14 NON	NON
D	129 H	CSO	20	9 DOS/ANT	ECHO	IV LENTE	/	1/	1	0 NON	NON
D	130 H	CSO	20	9 DOS/ANT	ECHO/FIBROS	IV LENTE	/	1/	1	0 NON	NON
D	131 M	CSO	20	11 POST	RX	IV LENTE	/	1/	1	14 NON	NON
D	132 M	DRESSAGE	19	11 POST	RX	IV LENTE	/	2	8	4 NON	NON
D	133 M	TF	19	7 POST	/	IV LENTE	/	1/	1	10 NON	NON
D	134 M	CSO	19	7 POST	/	IV LENTE/ALR	/	3	2	3 NON	NON
D	135 H	CSO	19	9 DOS/ANT	RX	IV LENTE	/	1/	1	21 NON	NON
D	136 F	CSO	19	8 ANT	RX	IV LENTE	/	2	6	73 NON	NON
D	137 F	CSO	18	7 DOS/POST	RX	IV LENTE	/	2	2.5	18 NON	NON
D	138 H	CSO	18	7 ANT	RX	IV LENTE	/	1/	1	35 NON	NON
D	139 M	CSO	18	7 ANT	RX/IRM	ALR	/	2	1	6 NON	NON

D	140 H	CCE		38	9 DOS	ECHO	IVLENTE/ALR	24 /	10	3	1	1	NON
D	141 H	CSO		38	9 POST	IRM	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	8	NON
D	142 M	CSO		38	11 ANT	IRM	IVLENTE	10 /	1	1 /	1	4	NON
D	143 M	TF		38	6 DOS	RX/IRM	IVLENTE	20 INFILTRATION /	2	2	1	15	NON
D	144 M	CSO		38	10 DOS/ANT	RX/IRM	IVLENTE	20 INFILTRATION /	4	3 4_13	1	23	NON
D	145 M	CSO		22	11 DOS	ECHO/RX/SCA/IVLENTE	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	0	NON
D	146 F	CSO		28	15 ANT	ECHO/RX/SCA/IVLENTE	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	6	NON
D	147 H	CSO		17	7 DOS	ECHO	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	39	NON
D	148 M	DRESSAGE		25	14 POST	ECHO	IVLENTE/ALR	20 /	2	14	1	6	NON
D	149 F	CSO		17	8 ANT	ECHO	IVLENTE/ALR	30 /	2	24 15_1	1	0	NON
D	150 H	CSO		16	6 DOS/ANT	ECHO	IVLENTE/ALR	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	3	NON
D	151 M	CSO		16	6 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	20 MESOTHERAPI /	2	12	1	8	NON
D	152 F	AUTRE		16	6 POST	RX	IVLENTE	20 /	2	12	1	0	NON
D	153 H	CSO		16	12 POST	RX	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	1	NON
D	154 F	CSO		16	14 ANT	ECHO/RX	ALR	20 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	2	NON
D	155 M	CSO		18	9 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	14	OUI
D	156 M	CSO/DRESSAGE		16	5 DOS/POST	ALR	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	6	NON
D	157 M	CSO		17	10 ANT	ECHO/RX/IRM	ALR	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	3	NON
D	158 F	CSO		15	7 ANT	IRM	ALR	30 /	1 /	3 15_3	1	10	NON
D	159 H	DRESSAGE		19	9 DOS/ANT	IVLENTE	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	65	NON
D	160 H	CSO		22	13 DOS/POST	IVLENTE	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	21	NON
D	161 F	CSO		15	6 DOS/POST	RX	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	29	NON
D	162 H	CSO		15	4 POST	ALR	ALR	10 /	1 /	1 /	1	12	NON
D	163 F	CSO		16	9 ANT	IRM	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	1	NON
D	164 F	DRESSAGE		19	9 POST	ECHO/RX	ALR	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	10	NON
D	165 F	CSO		18	7 POST	IRM	IVLENTE	30 /	3 5_20	1 /	1	0	NON
D	166 M	CSO		18	6 ANT	ECHO/RX/SCA/IVLENTE	IVLENTE	40 INFILTRATION /	4 14_2_13	1	1	0	NON
D	167 F	CSO		13	7 POST / ANT	ECHO/RX	IVLENTE	20 INFILTRATION /	2	6	1	9	NON
D	168 H	TF		13	4 DOS	ECHO	IVLENTE	20 INFILTRATION /	2	13	1	4	NON
D	169 F	TF		13	3 ANT	RX/IRM	IVLENTE	20 /	2	2	1	1	NON
D	170 F	CSO		13	7 ANT	RX	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	5	NON
D	171 M	CSO		12	1 ANT	RX	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	15	NON
D	172 H	DRESSAGE		16	6 DOS/POST/AN	ECHO/RX	IVLENTE	40 INFILTRATION /	4	12	1	0	NON
D	173 F	CSO		21	10 ANT	RX	IVLENTE	30 MESOTHERAPI /	3 12_7	1	1	0	NON
D	174 F	CSO		10	5 ANT	RX/IRM	ALR	20 /	2	2	1	2	NON
D	175 F	DRESSAGE		20	13 ANT	RX/IRM	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	2	NON
D	176 F	DRESSAGE		19	9 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	30 /	3 5_19	1 /	1	3	NON
D	177 M	DRESSAGE		17	11 POST	RX	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	14	NON
C	178 H	TF		10	5 ANT	RX	IVLENTE/ALR	48 INFILTRATION /	2	35	1	6	NON
C	179 F	ENDURANCE		11	8 DOS	ECHO/RX	IVLENTE	16 INFILTRATION /	2	13	1	15	NON
C	180 M	ENDURANCE		14	12 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	16 INFILTRATION /	2	11	1	0	NON
C	181 F	ENDURANCE		12	10 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	4	NON
C	182 H	CSO		10	8 DOS	ECHO/RX	IVLENTE	13 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	2	NON
C	183 M	CSO		10	6 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	2 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	22	NON
C	184 M	ENDURANCE		14	13 ANT	ECHO/RX	IVLENTE/ALR	14 INFILTRATION /	2	4	1	0	NON
C	185 F	/		10	5 ANT	ECHO/RX	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	27	NON
C	186 M	CSO		10	7 POST	ECHO/RX	IVLENTE	12 /	1 /	1 /	1	21	NON
C	187 F	ENDURANCE		14	9 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	40 INFILTRATION /	5	7	1	13	NON
C	188 H	CCE		10	8 DOS	ECHO/RX	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	5	NON
C	189 H	CSO		10	6 DOS	ECHO/RX	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	6	NON
C	190 F	CSO		15	12 DOS	ECHO	IVLENTE	12 /	1 /	1 /	1	15	NON
C	191 F	ENDURANCE		10	8 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	3	NON
C	192 M	CSO		10	7 POST	ECHO/RX	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	16	NON
C	193 F	AUTRE		14	9 DOS	RX	IVLENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	6	NON
C	194 M	TF		10	3 ANT	ECHO/RX	IVLENTE/ALR	12 INFILTRATION /	2	2	1	1	NON
C	195 H	ENDURANCE		14	10 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	9 /	1 /	1 /	1	5	NON
C	196 F	AUTRE		6	2 DOS	RX	IVLENTE	9 /	1 /	1 /	1	16	NON
C	197 F	AUTRE		6	3 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	2 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	2	NON
C	198 H	GALOP		8	5 DOS/POST	RX	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	8	NON
C	199 H	CSO		9	2 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	8 /	1 /	1 /	1	45	NON
C	200 F	GALOP		5	2 AUTRE	ECHO/RX	IVLENTE/ALR	10 INFILTRATION /	2	14	1	7	NON
C	201 F	STEEPLE		9	2 POST	ECHO/RX	IVLENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	15	NON
C	202 H	TF		9	5 AUTRE	RX	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	11	NON
C	203 M	TF		9	6 DOS	ECHO/RX	ALR	6 INFILTRATION /	3	13	1	7	NON
C	204 F	DRESSAGE		14	10 DOS/ANT	ECHO/RX	IVLENTE	22 INFILTRATION /	2	13	1	0	NON
C	205 F	CSO		9	7 ANT	ECHO/RX/IRM	ALR	4 INFILTRATION /	2	13	1	1	NON
C	206 F	CSO		8	6 POST	ECHO/RX	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	1	NON
C	207 H	CSO		17	15 DOS	ECHO/RX	IVLENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	1	NON
C	208 H	TF		8	7 ANT	ECHO/RX	IVLENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1 /	1	5	NON
C	209 F	CSO		13	11 ANT	ECHO/RX/IRM	IVLENTE	10 /	1 /	1 /	1	97	NON

C	210	H	CSO	12	4 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	24 INFILTRATION /	2 /	1	67	NON
C	211	H	AUTRE	7	2 POST	ECHO/RX	IV LENTE	9 /	1 /	1	72	NON
C	212	H	CSO	8	4 DOS	/	IV LENTE	9 /	1 /	1	1	NON
C	213	F	TF	8	3 POST	RX	IV LENTE	2 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON
C	214	F	TF	8	4 DOS/POST	/	ALR	9 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON
C	215	F	DRESSAGE	13	7 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	2 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON
C	216	F	CSO	18	14 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	9	NON
C	217	H	CSO	16	12 ANT	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	11 /	1 /	1	0	NON
C	218	H	CSO	7	5 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	219	H	AUTRE	12	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	26 INFILTRATION /	1 /	1	6	NON
C	220	F	CSO	8	5 DOS	ECHO/RX	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1	2	NON
C	221	F	CSO	16	12 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	2	NON
C	222	M	TF	8	3 ANT	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	4 INFILTRATION /	1 /	1	19	NON
C	223	M	GALOP	16	11 ANT	RX	IV LENTE	32 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	224	M	CSO	8	6 ANT	RX	IV LENTE	10 /	1 /	1	6	NON
C	225	H	CSO	6	5 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	2 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON
C	226	H	CSO	8	7 ANT	ECHO/RX	ALR	13 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	227	F	DRESSAGE	12	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	3 INFILTRATION /	1 /	1	3	NON
C	228	M	CSO	7	6 ANT	ECHO/RX	ALR	2 /	1 /	1	3	NON
C	229	M	CSO	7	5 DOS	RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	16	NON
C	230	F	ENDURANCE	18	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	35	NON
C	231	F	GALOP	16	11 ANT	/	IV LENTE	36 /	1 /	1	10	NON
C	232	F	DRESSAGE	12	10 DOS/ANT	RX	IV LENTE	26 INFILTRATION /	2 /	1	16	NON
C	233	F	CSO	28	22 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 MESOTHERAPI /	1 /	1	7	NON
C	234	H	CSO	16	10 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	14 INFILTRATION /	1 /	1	10	NON
C	235	F	CSO	10	6 POST	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	25	NON
C	236	H	AUTRE	5	5 POST	ECHO/RX	ALR	4 /	1 /	1	13	NON
C	237	F	AUTRE	15	12 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	9 /	1 /	1	48	NON
C	238	M	DRESSAGE	21	15 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	14 INFILTRATION /	1 /	1	15	NON
C	239	H	CEE	15	12 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	50 INFILTRATION /	5 /	11	9	NON
C	240	F	CSO	27	16 ANT/POST	/	IV LENTE	10 /	1 /	1	11	NON
C	241	H	TF	4	2 ANT	RX	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	2	NON
C	242	H	ENDURANCE	10	7 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 /	1 /	1	4	NON
C	243	H	GALOP	8	2 ANT/POST	ECHO/RX	IV LENTE	24 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	244	F	CSO	24	13 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 /	1 /	1	26	NON
C	245	H	CSO	11	4 DOS	/	IV LENTE	22 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	246	H	GALOP	23	16 DOS/POST	/	IV LENTE	18 INFILTRATION /	2 /	1	68	NON
C	247	H	CSO	18	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	4	NON
C	248	H	AUTRE	22	15 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	36 INFILTRATION /	3 /	1	35	NON
C	249	H	CSO	22	15 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	24 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	250	H	CEE	22	16 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	4	NON
C	251	M	CSO	22	17 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	5	NON
C	252	H	CEE	22	16 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	2 INFILTRATION /	1 /	1	18	NON
C	253	F	CSO	11	19 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	36 /	3 /	1	0	NON
C	254	F	DRESSAGE	22	20 ANT	ECHO/RX	ALR	11 /	1 /	1	5	NON
C	255	F	CSO	16	11 ANT/POST	ECHO	IV LENTE	16 /	2 /	1	18	NON
C	256	F	CSO	18	12 AUTRE	RX	IV LENTE	11 /	1 /	1	1	NON
C	257	H	ENDURANCE	18	14 AUTRE	RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	8	NON
C	258	H	DRESSAGE	12	10 DOS	ECHO	IV LENTE	20 INFILTRATION /	2 /	1	35	NON
C	259	H	CSO	21	15 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	18	NON
C	260	H	CEE	16	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	2 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON
C	261	H	DRESSAGE	9	8 POST	RX	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1	33	NON
C	262	F	CSO	21	15 DOS/ANT	RX	IV LENTE	13 /	1 /	1	8	NON
C	263	H	CSO	21	14 POST	ECHO/RX	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	20	NON
C	264	H	CSO	8	5 DOS	/	IV LENTE	20 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	265	F	ENDURANCE	18	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	7 INFILTRATION /	1 /	1	28	NON
C	266	H	CEE	5	1 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	7	NON
C	267	F	AUTRE	8	7 POST	ECHO/RX	IV LENTE	4 INFILTRATION /	2 /	1	0	NON
C	268	H	CSO	15	12 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	20 /	2 /	1	14	NON
C	269	M	CSO	20	16 DOS	/	IV LENTE	30 INFILTRATION /	3 /	1	0	NON
C	270	F	CSO	15	9 DOS	RX	IV LENTE	22 INFILTRATION /	2 /	1	32	NON
C	271	F	CEE	20	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	13 MESOTHERAPI /	1 /	1	0	NON
C	272	M	CSO	20	14 AUTRE	/	IV LENTE	36 INFILTRATION /	3 /	1	6	NON
C	273	M	CSO	20	17 POST	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	10	NON
C	274	H	AUTRE	20	15 POST	ECHO	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	29	NON
C	275	H	CSO	14	12 DOS	ECHO	IV LENTE	12 /	1 /	1	1	NON
C	276	H	AUTRE	20	12 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON
C	277	H	CSO	20	11 DOS	ECHO	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	59	NON
C	278	F	CSO	20	11 DOS	ECHO	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON
C	279	H	CSO	20	11 DOS	ECHO	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	1	NON

C	280 M	CCE	19	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	16 INFILTRATION /	2	16	1	12 NON	NON
C	281 M	TF	19	15 AUTRE	/	IV LENTE	20 INFILTRATION /	2	10	1	8 NON	NON
C	282 H	CSO	19	11 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	15 NON	NON
C	283 F	CSO	19	13 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	31 NON	NON
C	284 F	CSO/HUNTER	19	13 AUTRE	/	ALR	2 /	1		1	14 NON	NON
C	285 M	CSO	19	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	13 INFILTRATION /	2	48	1	72 NON	NON
C	286 M	CSO/DRESSAG	19	12 DOS	RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	10 NON	NON
C	287 M	CSO/HUNTER	19	12 /	/	IV LENTE/ALR	14 INFILTRATION /	2	29	1	0 NON	NON
C	288 M	AUTRE	19	15 /	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	1 NON	NON
C	289 F	CSO	19	13 /	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	2	8	1	0 NON	NON
C	290 F	CSO	19	11 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	12 INFILTRATION /	1		1	41 NON	NON
C	291 F	CSO	19	15 DOS	RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	2	5	1	0 NON	NON
C	292 M	CSO	18	8 ANT	ECHO/RX	ALR	14 /	7	10	1	0 NON	NON
C	293 M	CSO	18	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	20 INFILTRATION /	2	11	1	19 NON	NON
C	294 F	CSO	18	8 AUTRE	RX	IV LENTE/ALR	22 /	2		1	23 NON	NON
C	295 H	ENDURANCE	11	8 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	33 INFILTRATION /	3	35	1	47 NON	NON
C	296 F	CSO	18	13 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1		1	1 NON	NON
C	297 F	TF	18	11 DOS	/	IV LENTE	60 /	5	17	1	22 NON	NON
C	298 H	DRESSAGE	18	15 DOS/ANT	/	IV LENTE	11 /	1		1	83 NON	NON
C	299 F	CSO	18	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	22 INFILTRATION /	2	13	1	30 NON	NON
C	300 F	CSO	18	12 DOS/POST	RX	IV LENTE/ALR	2 /	1		1	1 NON	NON
C	301 H	CSO	18	13 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	32 INFILTRATION /	4	19	1	3 NON	NON
C	302 F	CSO	18	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1		1	12 NON	NON
C	303 H	CSO	18	15 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	36 INFILTRATION /	3	9	1	6 NON	NON
C	304 M	CSO	18	14 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	30 NON	NON
C	305 H	CSO	18	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	2 /	1		1	13 NON	NON
C	306 F	CSO	18	16 ANT	RX	ALR	9 INFILTRATION /	1		1	9 NON	NON
C	307 H	CSO	18	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	33 INFILTRATION /	3	7	1	51 NON	NON
C	308 H	CCE	18	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 /	1		1	20 NON	NON
C	309 H	AUTRE	18	15 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	13 INFILTRATION /	1		1	3 NON	NON
C	310 H	CCE	18	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	1 NON	NON
C	311 F	CSO	18	14 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1		1	13 NON	NON
C	312 H	CSO	18	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 /	1		1	25 NON	NON
C	313 F	CSO	17	14 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	8 /	2	7	1	21 NON	NON
C	314 M	CSO	17	13 ANT	/	ALR	12 INFILTRATION /	1		1	29 NON	NON
C	315 F	CCE	17	12 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	30 /	2	10	1	45 NON	NON
C	316 M	AUTRE	6	2 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	18 INFILTRATION /	2	13	1	0 NON	NON
C	317 H	CSO	17	15 ANT	RX	IV LENTE	24 INFILTRATION /	2	62	1	0 NON	NON
C	318 F	ENDURANCE	17	11 AUTRE	/	IV LENTE	22 /	2	64	1	12 NON	NON
C	319 H	CSO	17	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	2 INFILTRATION /	1		1	6 NON	NON
C	320 H	CSO/HUNTER	17	9 ANT	ECHO/RX	ALR	44 INFILTRATION /	4	15	1	15 NON	NON
C	321 H	CSO	17	13 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	15 INFILTRATION /	2	18	1	32 NON	NON
C	322 H	CSO	17	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	10 /	1		1	11 NON	NON
C	323 H	CSO	17	12 DOS	/	IV LENTE	48 INFILTRATION /	4	10	1	4 NON	NON
C	324 F	CSO/HUNTER	17	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 /	1		1	12 NON	NON
C	325 H	CSO	17	10 DOS	RX	ALR	98 INFILTRATION /	7	9	1	2 NON	NON
C	326 F	CSO	17	9 ANT	RX	IV LENTE	6 /	3	20	1	0 NON	NON
C	327 H	CSO	17	10 AUTRE	ECHO/RX	ALR	11 INFILTRATION /	1		1	63 NON	NON
C	328 H	CSO	17	11 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	4 INFILTRATION /	1		1	26 NON	NON
C	329 M	CCE	17	13 DOS	ECHO/RX	ALR	1 /	1		1	15 NON	NON
C	330 F	CCE	17	11 AUTRE	ECHO/RX	ALR	11 /	1		1	34 NON	NON
C	331 F	CSO	17	16 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	17 /	3	6	1	12 NON	NON
C	332 H	CCE	23	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	9 INFILTRATION /	1		1	7 NON	NON
C	333 M	CSO/DRESSAG	13	9 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1		1	30 NON	NON
C	334 H	CSO	16	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	17 INFILTRATION /	2	5	1	3 NON	NON
C	335 F	CSO	16	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 /	1		1	0 NON	NON
C	336 F	CSO	16	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	22 INFILTRATION /	2	72	1	3 NON	NON
C	337 F	CSO	16	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	18 INFILTRATION /	2	13	1	20 NON	NON
C	338 M	CSO	16	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	2 INFILTRATION /	1		1	6 NON	NON
C	339 M	CSO	16	13 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	44 NON	NON
C	340 H	CSO	16	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1		1	14 NON	NON
C	341 F	CSO	16	8 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	20 NON	NON
C	342 H	CCE	16	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 /	1	30	1	6 NON	NON
C	343 H	CSO	16	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	44 NON	NON
C	344 H	CCE	16	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1		1	0 NON	NON
C	345 H	CCE	16	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1		1	5 NON	NON
C	346 M	GALOP	18	15 DOS	ECHO	IV LENTE	20 INFILTRATION /	2	10	1	0 NON	NON
C	347 F	CSO	16	11 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	10 INFILTRATION /	2	6	1	6 NON	NON
C	348 H	AUTRE	16	15 POST	ECHO/RX	ALR	2 INFILTRATION /	1		1	0 NON	NON
C	349 H	TF	15	9 AUTRE	/	IV LENTE	12 INFILTRATION /	2	41	1	0 NON	NON

C	350 F	CSO/DRESSAG	15	12 POST	RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	24 NON	NON
C	351 H	CSO	15	8 POST	ECHO/RX	IV LENTE	24 INFILTRATION /	2	1	7 NON	NON
C	352 F	CSO	15	10 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	10 /	1 /	1	17 NON	NON
C	353 H	CSO	15	9 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	24 INFILTRATION /	3	1	0 NON	NON
C	354 H	CSO	15	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 /	1 /	1	23 NON	NON
C	355 H	CSO	15	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	39 INFILTRATION /	3	1	12 NON	OUI
C	356 M	CSO	15	7 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	12 /	1 /	1	12 NON	NON
C	357 F	CSO/HUNTER	15	9 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	11 /	1 /	1	54 NON	NON
C	358 F	CSO	15	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	20 INFILTRATION /	2	1	8 NON	NON
C	359 F	CCE/HUNTER	15	12 ANT	ECHO/RX	IV LENTE	11 /	1 /	1	19 NON	NON
C	360 F	CSO	15	7 ANT	RX	IV LENTE	12 /	2	1	66 NON	NON
C	361 F	CCE	15	12 DOS	/	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	20 NON	NON
C	362 F	CSO	15	7 DOS	/	IV LENTE	13 INFILTRATION /	1 /	1	4 NON	NON
C	363 M	CSO	15	11 ANT	RX/IRM	ALR	8 INFILTRATION /	4	1	0 NON	NON
C	364 F	CSO	14	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	36 INFILTRATION /	3	1	0 NON	NON
C	365 F	ENDURANCE	11	8 ANT	RX	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	4	0 NON	NON
C	366 M	CCE	14	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	367 H	CCE	10	6 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	13 NON	NON
C	368 H	ENDURANCE	14	13 DOS	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	8 INFILTRATION /	1 /	1	8 NON	NON
C	369 F	TF	14	7 ANT	ECHO	IV LENTE	9 /	1 /	1	7 NON	NON
C	370 M	CCE	14	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	36 INFILTRATION /	3	1	1 NON	NON
C	371 M	ENDURANCE	10	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	18 NON	NON
C	372 F	CSO	14	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	13 /	1 /	1	4 NON	NON
C	373 F	ENDURANCE	14	10 ANT	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	10 /	2	1	0 NON	NON
C	374 F	AUTRE	16	14 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	5 NON	NON
C	375 F	CSO	14	9 AUTRE	ECHO/RX	ALR	4 INFILTRATION /	2	1	6 NON	NON
C	376 F	CSO/DRESSAG	14	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	377 M	CSO	14	8 DOS/POST/ANECHO/RX	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	60 NON	NON
C	378 H	CSO	14	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	15 NON	NON
C	379 M	CSO	12	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	7 NON	NON
C	380 M	CSO	14	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	37 NON	NON
C	381 M	TF	14	9 DOS	RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	5 NON	NON
C	382 H	CSO	14	12 DOS	/	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	2 NON	NON
C	383 H	CSO	14	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	13 NON	NON
C	384 F	CCE	13	5 DOS	ECHO	IV LENTE	24 INFILTRATION /	2	1	3 NON	NON
C	385 H	CCE	13	10 AUTRE	RX	ALR	4 INFILTRATION /	2	1	10 NON	NON
C	386 F	AUTRE	17	4 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	7 NON	NON
C	387 F	CSO	15	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	22 INFILTRATION /	2	1	19 NON	NON
C	388 H	CCE	13	12 ANT	ECHO/RX	ALR	2 /	1 /	1	7 NON	NON
C	389 M	CSO	13	8 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	56 NON	NON
C	390 H	CSO	13	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	20 INFILTRATION /	2	1	0 NON	NON
C	391 M	TF	13	7 POST	ECHO/RX	IV LENTE/ALR	12 INFILTRATION /	2	1	0 NON	NON
C	392 F	AUTRE	13	5 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	2 NON	NON
C	393 F	CCE	13	6 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	8 NON	NON
C	394 H	AUTRE	13	6 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	395 M	AUTRE	13	5 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	396 H	CSO	13	7 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	33 INFILTRATION /	3	1	0 NON	NON
C	397 F	CSO	13	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	24 INFILTRATION /	2	1	11 NON	NON
C	398 M	CCE	13	4 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	2	1	85 NON	NON
C	399 F	CSO	13	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	400 H	CSO	13	6 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	6 NON	NON
C	401 H	CSO	13	7 DOS	RX	IV LENTE/ALR	25 /	4	1	0 NON	NON
C	402 F	CSO	13	7 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	17 NON	NON
C	403 M	CSO	13	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	3 NON	NON
C	404 M	CCE	13	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	47 NON	NON
C	405 F	CSO	13	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	22 INFILTRATION /	2	1	7 NON	NON
C	406 M	CCE	13	11 DOS	/	ALR	5 MESOTHERAPI	1 /	1	3 NON	NON
C	407 M	CCE	13	6 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	68 NON	NON
C	408 F	CSO	13	8 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	40 NON	NON
C	409 M	CSO	13	11 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	22 NON	NON
C	410 H	CSO	12	8 DOS/ANT	ECHO/RX	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	24 NON	NON
C	411 M	ENDURANCE	12	3 AUTRE	ECHO	IV LENTE	8 /	1 /	1	34 NON	NON
C	412 M	TF	12	8 AUTRE	ECHO	IV LENTE	27 INFILTRATION /	3	1	1 NON	NON
C	413 F	ENDURANCE	12	8 ANT	RX	IV LENTE	9 /	1 /	1	33 NON	NON
C	414 M	AUTRE	12	8 ANT	RX	IV LENTE	50 /	5	1	1 NON	NON
C	415 F	CCE	12	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	37 NON	NON
C	416 F	TF	12	5 ANT	RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	9 OUI	NON
C	417 F	CSO	12	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	10 NON	NON
C	418 F	CSO	12	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	5 NON	NON
C	419 F	CSO	12	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	13 INFILTRATION /	1 /	1	6 NON	NON

C	420 F	GSO	12	11 DOS	ECHO/RX	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	421 F	GSO	12	10 ANT	ECHO/RX/IRM	IV LENTE	11 /	1 /	1	5 NON	NON
C	422 M	GSO	12	10 AUTRE	/	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1	11 NON	NON
C	423 H	ENDURANCE	11	11 AUTRE	/	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	13 NON	NON
C	424 H	ENDURANCE	11	10 AUTRE	ECHO	IV LENTE	9 /	1 /	1	14 NON	NON
C	425 M	ENDURANCE	11	9 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	426 H	AUTRE	11	7 DOS	/	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	24 NON	NON
C	427 H	ENDURANCE	11	8 ANT	/	IV LENTE	18 INFILTRATION /	2	14	16 NON	NON
C	428 F	GSO	11	10 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	429 H	AUTRE	11	7 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	10 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	NON
C	430 F	ENDURANCE	11	9 DOS	/	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	5 NON	NON
C	431 F	GSO	11	8 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	8 INFILTRATION /	1 /	1	5 NON	NON
C	432 M	AUTRE	11	6 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	9 INFILTRATION /	1 /	1	1 NON	OUI
C	433 F	AUTRE	11	10 ANT	RX	ALR	2 INFILTRATION /	1 /	1	2 NON	NON
C	434 F	GSO	11	8 ANT	RX	IV LENTE	11 /	1 /	1	22 NON	NON
C	435 H	TF	11	3 AUTRE	/	IV LENTE	10 /	1 /	1	54 NON	NON
C	436 F	GSO	11	10 AUTRE	RX	IV LENTE	11 /	1 /	1	1 NON	NON
C	437 M	CCE	11	7 DOS/POST	ECHO/RX	IV LENTE	11 INFILTRATION /	1 /	1	22 NON	NON
C	438 M	AUTRE	15	13 DOS	/	IV LENTE	18 INFILTRATION /	2	12	0 NON	NON
C	439 H	DRESSAGE	19	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE	12 INFILTRATION /	1 /	1	57 NON	NON
C	440 H	AUTRE	13	11 AUTRE	ECHO/RX	ALR	12 INFILTRATION /	3	6	1 NON	NON
C	441 F	GSO	16	12 DOS	ECHO/RX	IV LENTE/AIR	28 INFILTRATION /	3	12	0 NON	NON
C	442 H	ENDURANCE	13	10 AUTRE	ECHO/RX	IV LENTE	27 INFILTRATION /	3	7	8 NON	NON

Mots clés : Tildren, biphosphonates, cheval, ostéoarticulaire, locomoteur, effets secondaires

Le tiludronate (Tildren® ND) est un biphosphonate utilisé depuis 2002 pour le traitement des boiteries associées à des processus ostéolytiques chez les chevaux. Récemment, certains vétérinaires ont évoqué un potentiel lien entre l'administration de biphosphonates et une augmentation de l'incidence de fractures, notamment chez les chevaux de course, sans étude explorant cette hypothèse. Cette étude rétrospective a pour but de déterminer les effets secondaires observables après une ou plusieurs administrations de tiludronate ainsi que leurs fréquences. Elle est basée sur 442 chevaux de trois cliniques équine françaises de 2008 à 2019, qui ont reçu un ou plusieurs traitements à base de tiludronate avec un temps de suivi  $\geq$  à un mois. Ainsi, 0,68% des chevaux ont présenté une insuffisance rénale aigue dans les 13 à 15 jours suivant le traitement et 1,13% des chevaux ont présenté un diagnostic de fracture. Il n'a pas été possible de mettre en évidence un lien causal entre le traitement et l'incidence de fracture. Un lien causal est probable entre le traitement et l'incidence d'insuffisances rénales aiguës, encourageant la mise en place de mesures préventives.

Adverse Reactions Identified After Tiludronate Treatment in 442 Horses: a Retrospective Study (2008 – 2019)

Keywords : Tildren, bisphosphonates, horse, osteoarticular, musculoskeletal system, side effects

Tiludronate (Tildren® ND) is a bisphosphonate used since 2002 to treat horse's lameness associated with osteolysis process. Lately, some practitioners raised concerns about a possible link between biphosphonate administration and an increased occurrence of fractures; but objective studies to confirm or refute this link are lacking. The main objective of our study was to investigate retrospectively the occurrence and the frequency of side effects observed after one or multiple administrations of tiludronate in adult horses. Data were collected retrospectively from 442 horses from 3 French equine clinics from 2008 to 2019, receiving one or further treatments with a follow-up of one month or more. Regarding observed secondary effects, 0.68% of the horses presented an acute renal failure (n=3) within 13 to 15 days following tiludronate administration and six fractures in five horses (1,13%) were diagnosed. Our study didn't detect any evidence for an increased frequency of fracture after tiludronate administration when administered at the recommended dosage regimen. Nevertheless, the results of this study support the idea that acute renal failure is a rare but major secondary effect of tiludronate administration and encourage to take preventive measures.