

Table des matières

Liste des annexes	13
Table des figures.....	15
Liste des abréviations	19
Introduction.....	21
PREMIERE PARTIE	24
I. L'articulation normale.....	25
I.1. Anatomie générale de l'articulation.....	25
I.1.1. L'articulation synoviale	25
I.1.2. Les articulations non synoviales	26
I.2. Le cartilage articulaire normal.....	26
I.2.1. Les chondrocytes	26
I.2.2. La matrice extracellulaire	27
I.2.2.1. Le collagène	27
I.2.2.2. Les protéoglycanes.....	27
I.2.3. Morphologie du cartilage articulaire normal	28
I.2.4. Propriétés physiques et mécaniques du cartilage articulaire.....	30
I.2.5. Physiologie du cartilage articulaire.....	30
I.3. L'os sous-chondral.....	32
I.4. La capsule articulaire	32
I.5. Le liquide synovial	32
II. Physiopathologie de l'arthrose.....	35
II.1. Anatomopathologie	35
II.1.1. Le cartilage articulaire	35
II.1.2. L'os	36
II.1.2.1. Modifications de la plaque osseuse sous-chondrale	36
II.1.2.2. Les ostéophytes.....	37
II.1.3. La capsule articulaire et la synoviale.....	37
II.1.4. Le liquide synovial	38
II.2. Physiopathologie.....	38
II.2.1. La dégradation du cartilage	38
II.2.1.1. Enzymes responsables du catabolisme : les métalloprotéases.....	38
II.2.1.2. Facteurs de régulation : les cytokines.....	38
II.2.1.3. Médiateurs de l'inflammation : le monoxyde d'azote (NO) et la prostaglandine E ₂ (PGE ₂)	39
II.2.2. La réparation du cartilage	40
II.2.3. La formation des ostéophytes	40
II.3. La douleur.....	41

DEUXIEME PARTIE	44
I. Le sulfate de chondroïtine	45
I.1. Structure	45
I.2. Pharmacologie	46
I.2.1. Absorption	46
I.2.1.1. Après administration par voie veineuse	46
I.2.1.2. Après administration intramusculaire	48
I.2.1.3. Après administration orale	49
I.2.2. Métabolisme/Distribution	51
I.2.3. Excrétion	52
I.3. Mode d'action	53
I.3.1. Effets du sulfate de chondroïtine sur le métabolisme des protéoglycanes	53
I.3.1.1. Le sulfate de chondroïtine stimule la réponse métabolique des tissus	53
I.3.1.2. Le sulfate de chondroïtine prévient la dégradation des protéoglycanes dans un modèle d'arthrose chez le lapin	54
I.3.1.3. Le sulfate de chondroïtine modifie la répartition et les propriétés physiques des protéoglycanes synthétisés	55
I.3.2. Le sulfate de chondroïtine inhibe les facteurs de dégradation du cartilage (action chondroprotectrice)	56
I.3.3. Le sulfate de chondroïtine diminue le coefficient de friction articulaire	57
I.4. Effets cliniques et radiologiques	58
I.4.1. Effets cliniques	58
I.4.1.1. Essais cliniques chez l'homme	58
I.4.1.1.1. Etudes en faveur du sulfate de chondroïtine	58
I.4.1.1.2. Remise en cause d'une réelle efficacité du sulfate de chondroïtine	62
I.4.1.2. Essais cliniques chez le chien	64
I.4.2. Effets sur les images radiologiques	64
I.5. Tolérance	65
II. Glucosamine	67
II.1. Structure	67
II.2. Pharmacologie	68
II.2.1. Propriétés physiques de la glucosamine	68
II.2.2. Absorption et biodisponibilité	68
II.2.2.1. Après administration par voie veineuse	68
II.2.2.2. Après administration intramusculaire	70
II.2.2.3. Après administration orale	70
II.2.2.3.1. Sulfate de glucosamine	70
II.2.2.3.2. Chlorhydrate de glucosamine	71
II.2.3. Distribution	72
II.2.4. Excrétion	73
II.3. Mode d'action	74
II.3.1. La glucosamine stimule la synthèse des protéoglycanes	74
II.3.2. La glucosamine prévient la dégradation du cartilage	74
II.3.2.1. Effets sur les métalloprotéases	74
II.3.2.2. Effets sur les médiateurs de l'inflammation	75

II.3.2.3. Effets sur le facteur nucléaire kappa B	76
II.4. Effets cliniques et radiologiques	76
II.4.1. Effets cliniques	76
II.4.1.1. Sulfate de glucosamine	76
II.4.1.2. Chlorhydrate de glucosamine	80
II.4.2. Effets sur les images radiologiques	80
II.5. Tolérance.....	82
III. Association glucosamine/sulfate de chondroïtine.....	85
III.1. Association chlorhydrate de glucosamine/sulfate de chondroïtine	85
III.2. Association chlorhydrate de glucosamine/sulfate de chondroïtine	
/manganèse/ascorbate (Cosequin®).....	86
III.2.1. Rôles du manganèse et de l'ascorbate.....	87
III.2.1.1. Le manganèse	87
III.2.1.2. L'ascorbate	88
III.2.2. Etudes <i>in vitro</i>	88
III.2.2.1. Effets de l'association chondroïtine/glucosamine/manganèse/ ascorbate sur la synthèse et la dégradation des protéoglycanes	88
III.2.2.2. Effets de l'association chondroïtine/glucosamine/manganèse/ ascorbate sur du cartilage soumis à des conditions défavorables.....	90
III.2.3. Etudes <i>in vivo</i>	92
III.2.3.1. Chez le rat.....	92
III.2.3.2. Chez le lapin.....	93
III.2.3.3. Chez le chien	94
III.2.3.3.1. Effet anti-inflammatoire sur une synovite aigue	94
III.2.3.3.2. Effets cliniques et histologiques	96
III.2.3.3.3. Effets sur la synthèse des protéoglycanes.....	97
III.2.3.3.4. Comparaison avec deux anti-inflammatoires non stéroïdiens	98
III.2.3.3.5. Présentation d'un cas clinique	99
II.2.4. Tolérance	101
III.3. Association du sulfate de chondroïtine et du chlorhydrate de glucosamine à d'autres molécules	103
III.3.1. Quercétine, vitamines C et E.....	103
III.3.2. N acétyl-D-glucosamine, vitamine C et sulfate de zinc	105
IV. La moule verte de Nouvelle-Zélande (<i>Perna canaliculus</i>).....	107
IV.1. Fabrication, formes galéniques et composition des extraits de moule verte .	107
IV.2. Mode d'action des extraits de moule verte	109
IV.2.1. Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire des extraits de moule verte chez le rat <i>in vivo</i>	109
IV.2.1.1. Extraits lyophilisés	109
IV.2.1.1.1. Administration par voie parentérale	109
IV.2.1.1.2. Administration orale	110
IV.2.1.2. Extraits lipidiques	111
IV.2.2. Mécanisme d'action des effets anti-inflammatoires des extraits de moule verte	112
IV.2.2.1. Extraits lyophilisés	112
IV.2.2.2. Extraits lipidiques	113

IV.2.3. Nature du principe actif.....	114
IV.2.3.1. Les glycosaminoglycanes	114
IV.2.3.2. Un composé macromoléculaire associé à une fraction protéique	114
IV.2.3.3. Le glycogène	116
IV.2.3.4. Les acides gras polyinsaturés	116
IV.3. Effets cliniques	118
IV.3.1. Chez l'homme	118
IV.3.1.1. Extraits lyophilisés de moule verte de Nouvelle-Zélande (Seatone®) ...	118
IV.3.1.2. Extraits lipidiques de moule verte de Nouvelle-Zélande (Lyprinol®) ...	121
IV.3.1.3. Comparaison extraits lyophilisés/extraits lipidiques.....	122
IV.3.2. Chez le chien	123
IV.4. Tolérance	125
V. Synthèse	127
Conclusion	129
Bibliographie	131
Annexes	143

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Détermination de l'indice algofonctionnel de Lequesne pour la gonarthrose (66)	143
ANNEXE 2 : Détermination de l'indice algofonctionnel de Lequesne pour la coxarthrose (66)	144
ANNEXE 3 : Critères radiologiques de Kellgren et Lawrence (56)	145
ANNEXE 4 : Détermination de l'indice de WOMAC (11).....	146
ANNEXE 5 : Détermination du score d'Oxford pour le genou	147

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'une diarthrose (d'après 5).....	25
Figure 2 : Représentation schématique d'une molécule d'agrécan.	28
Figure 3 : Représentation schématique d'une coupe transversale de cartilage articulaire (d'après 7).	29
Figure 4 : Représentation schématique du phénomène de « pompe articulaire » (d'après 65).	31
Figure 5 : Formule chimique d'un monomère de chondroïtine-4-sulfate.	45
Figure 6 : Représentation schématique chez un chien représentatif de la concentration plasmatique totale en disaccharides en fonction du temps (heures) après injection intraveineuse de 400 mg de sulfate de chondroïtine (d'après 37).	47
Figure 7 : Origine et évolution en fonction du temps de la radioactivité plasmatique après injection intraveineuse de chondroïtine-4-[³⁵ S]sulfate chez des rats (d'après 120).	48
Figure 8 : Radioactivité plasmatique chez le rat après injection intramusculaire de sulfate de chondroïtine marqué (dpm : désintégrations par minute) (d'après 87).	48
Figure 9 : Radioactivité plasmatique chez le chien après administration orale de sulfate de chondroïtine marqué (d'après 87).	49
Figure 10 : Evolution de l'indice algofonctionnel de Lequesne (IAF) et du score de douleur selon l'échelle visuelle analogique de Huskisson (EVA) en % chez deux groupes de patients ayant reçu sur un an un traitement intermittent au sulfate de chondroïtine ou un placebo (3 mois de traitement suivis de 3 mois d'arrêt, renouvelé une fois) (d'après 111).	60
Figure 11 : Evolution de l'indice de Lequesne sur 180 jours chez deux groupes de patients arthrosiques ayant reçu comme traitement soit du diclofénac pendant 30 jours puis un placebo, soit du sulfate de chondroïtine pendant 90 jours puis un placebo (d'après 83). **p<0,01.....	61
Figure 12 : Evolution de l'échelle visuelle analogique de Huskisson sur 180 jours chez deux groupes de patients arthrosiques ayant reçu comme traitement soit du diclofénac pendant 30 jours puis un placebo, soit du sulfate de chondroïtine pendant 90 jours puis un placebo (d'après 83). **p<0,01	62
Figure 13 : Formule chimique de la glucosamine	67
Figure 14 : Radioactivité (---, totale) exprimée en dpm/ml (dpm : désintégrations par minute), dans le plasma déprotéiné (●) (principalement due à la glucosamine) et dans les protéines plasmatiques (▲) (due aux fractions de glucosamine incorporées dans les globulines α et β) après injection IV de 10 mg/kg de sulfate de glucosamine marqué chez le chien (d'après 103).	69
Figure 15 : Concentration plasmatique en glucosamine en fonction du temps chez un chien Beagle représentatif après injection intraveineuse de 500 mg d'hydrochloride de glucosamine (d'après 1).	70
Figure 16 : Evolution de l'indice algofonctionnel de Lequesne chez des patients arthrosiques ayant reçu 1500 mg/j de sulfate de glucosamine ou 1200 mg/j d'ibuprofène pendant 4 semaines (d'après 84).	77

Figure 17 : Evolution de l'indice de WOMAC (%) dans le groupe placebo et dans le groupe glucosamine après 3 ans de traitement chez des patients souffrant de gonarthrose (d'après 98).	78
Figure 18 : Evolution de l'indice de Lequesne et de l'indice de WOMAC chez des patients arthrosiques ayant reçu pendant 3 ans soit 1500 mg/j de glucosamine soit un placebo (d'après 88).	78
Figure 19 : Evolution de l'indice de Lequesne au cours des 3 ans de traitement chez des patients ayant reçu soit 1500 mg/j de glucosamine, soit un placebo (d'après 88).	79
Figure 20 : Evolution de l'interligne articulaire (mm) dans les études de Reginster (d'après 98) et Pavelka (d'après 88) après 3 ans de traitement chez des patients arthrosiques ayant reçu soit 1500 mg/j de sulfate de glucosamine, soit un placebo.	81
Figure 21 : Evolution de l'interligne articulaire chez des patients arthrosiques dans les sous-groupe 1 (patients atteints le plus sévèrement) et 4 (patients atteints le moins sévèrement) après 3 ans de traitement (sulfate de glucosamine ou placebo) (d'après 17).	82
Figure 22 : Evolution de la concentration en GAG (A), des activités de synthèse (B) et des activités de dégradation (C) de chondrocytes en culture incubés avec du sérum de chiens traités au Cosequin® pendant 30 jours, entre J0 et J30 (d'après 69).	90
Figure 23 : Effet du Cosamin®DS (association de chlorhydrate de glucosamine, de sulfate de chondroïtine et de manganèse ascorbate au concentrations respectives de 500, 400 et 76 mg/g) à différentes concentrations sur l'incorporation du sulfate marqué par des explants de cartilage bovin pré-exposés à 50 U de pronase pendant 3 heures (d'après 68).	91
Figure 24 : Effet du Cosamin®DS (association de chlorhydrate de glucosamine, de sulfate de chondroïtine et de manganèse ascorbate au concentrations respectives de 500, 400 et 76 mg/g) à la concentration de 100 µg/ml sur l'incorporation du sulfate marqué par des explants de cartilage bovin pré-exposés à des doses variables de stromélysine pendant 2 heures (d'après 68).	91
Figure 25 : Effet d'une pré-exposition de 10 jours au Cosamin®DS (association de chlorhydrate de glucosamine, de sulfate de chondroïtine et de manganèse ascorbate au concentrations respectives de 500, 400 et 76 mg/g) à la concentration de 250 µg/ml sur l'activité de synthèse des GAGs dans des explants de cartilage bovin jeunes ou âgés soumis à une compression mécanique pendant 24 heures (d'après 68).	92
Figure 26 : Score de Mankin obtenus sur l'extrémité distale du fémur de suite à la section des ligaments croisés chez cinq groupes de lapins ayant reçu pendant 16 semaines soit un placebo (groupe contrôle), soit du chlorhydrate de glucosamine (375 mg/kg/j), soit du sulfate de chondroïtine (300 mg/kg/j), soit du manganèse ascorbate (7,5 mg/kg/j de manganèse et 49,5 mg/kg/j d'ascorbate), soit les trois associés (groupe Cosamin®DS) (d'après 70).	94
Figure 27 : Comparaison des scores de boiterie obtenus chez deux groupes de chiens suite à l'induction d'une synovite aigue par injection de chymopapaïne dans le carpe. Un groupe a reçu un prétraitement au Cosequin® pendant les 3 semaines précédent l'induction, et l'autre n'a pas reçu de traitement avant l'induction (*=valeurs significativement différentes entre les groupes) (d'après 19).	95

Figure 28 : Concentrations synoviales en épitopes 7D4 (A) et en 3B3 (B) après section du ligament croisé antérieur chez deux groupes de chiens, l'un ayant suivi un traitement au Cosequin® pendant les 5 mois suivant l'intervention, l'autre n'ayant suivi aucun traitement. *Différences significatives ($p < 0,05$) entre le groupe Cosequin® et le groupe contrôle (d'après 53)..... 97

Figure 29 : Evolution de la circonférence des cuisses au cours du temps chez un chien d'un an souffrant de coxarthrose bilatérale et traité avec une association de glucosamine, de chondroïtine, de manganèse et d'ascorbate aux doses respectives de 1500, 1200, 30 et 198 mg/j (d'après 49). 100

Figure 30 : Evolution des amplitudes articulaires de la hanche au cours du temps chez un chien d'un an souffrant de coxarthrose bilatérale et traité avec une association de glucosamine, de chondroïtine, de manganèse et d'ascorbate aux doses respectives de 1500, 1200, 30 et 198 mg/j (d'après 49). 100

Figure 31 : Evolution de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez 10 chiens entre 9 et 11 kg ayant reçu du Cosequin® pendant 30 jours à raison de 2000 mg/j de glucosamine, 1600 mg/j de chondroïtine et 40 mg/j de manganèse et 240 mg/j d'ascorbate, soit 4 fois la dose journalière recommandée (d'après 77)..... 102

Figure 32 : Evolution du taux de leucocytes chez 10 chiens entre 9 et 11 kg ayant reçu du Cosequin® pendant 30 jours à raison de 2000 mg/j de glucosamine, 1600 mg/j de chondroïtine et 40 mg/j de manganèse et 240 mg/j d'ascorbate, soit 4 fois la dose journalière recommandée (d'après 77). 102

Figure 33 : Evolution des concentrations synoviales en lactate (A), alanine (B), groupement N-acétyl des glycoprotéines (C) et glucose (D) chez des chiens ayant subi une rupture du ligament croisé crânial puis traités soit par ligamentoplastie seule (groupe contrôle), soit par ligamentoplastie associée à un traitement par voie orale (groupe Condrostress®) à base de chlorhydrate de glucosamine (600 mg/kg/j), de sulfate de chondroïtine de faible poids moléculaire (200 mg/kg/j), de quercétine (240 mg/kg/j) et de vitamines C (140 mg/kg/j) et E (100 mg/kg/j) (d'après 31). 104

Figure 34 : Score total d'arthrite à J0 et à 6 semaines chez des chiens atteints d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde ayant reçu pendant 6 semaines soit un régime standard (groupe contrôle), soit un régime supplémenté à hauteur de 0,3 % du poids sec avec des extraits lyophilisés de moule verte de Nouvelle-Zélande (groupe traitement) (d'après 18)..... 124

Figure 35 : Action synergique anti-inflammatoire de l'extrait de moule à la dose de 600 mg/kg et de l'acide acétylsalicylique (ASA) aux doses de 50 et 100 mg/kg deux heures après induction d'un œdème des coussinets chez le rat. (* différence significative ($p < 0,05$) entre l'acide acétylsalicylique seul et l'acide acétylsalicylique associé à l'extrait de moule) (d'après 96)..... 126

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : alanine aminotransférase
ASA : acide acétylsalicylique
ASAT : aspartate aminotransférase
C4S : chondroïtine-4-sulfate
C6S : chondroïtine-6-sulfate
CDS : Cosamin®DS
COX : cyclo-oxygénase
cpm : coups par minute
dpm : désintégrations par minute
EVA : échelle visuelle analogique
HETE : acide hydroxyéicosatétraénoïque
IAF : indice algofonctionnel
IGF : insulin growth factor
IL : interleukine
IM : intramusculaire
IV : intraveineux
kD : kiloDalton
LIF : leukemic inhibitor factor
LTB₄ : leucotriène B₄
MMP : métalloprotéase
NO : monoxyde d'azote
PAL : phosphatase alcaline
PGE₂ : prostaglandine E₂
pH : potentiel hydrogène
pKa : constante d'acidité
PuPd : polyuro-polydipsie
t_{1/2} : temps de demi-vie
TGF : transforming growth factor
TIMP : inhibiteur tissulaire de métalloprotéase
TNF : facteur de nécrose tumorale
WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities

Introduction

L'arthrose est une affection dégénérative à évolution lente qui peut, chez le chien, être à l'origine de douleur et de boiterie. Cette affection toucherait 20 % de la population canine de plus de un an (54).

Les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique de l'arthrose sont de diminuer la douleur, limiter la perte de capacité fonctionnelle et ralentir la progression de la maladie.

La gestion de l'arthrose comporte plusieurs volets : activité physique régulière, maintien d'un poids de forme, apports nutritionnels adaptés et équilibrés, rééducation physique, administration d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens et d'analgésiques et enfin administration d'anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente, encore appelés chondroprotecteurs.

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont traditionnellement utilisés dans le traitement de l'arthrose car ils permettent de diminuer la douleur et l'intensité de la boiterie en limitant l'inflammation. Cependant, ils sont contre-indiqués chez certains patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, d'ulcères gastriques ou de coagulopathie, et ne peuvent pas être utilisés au long cours. De plus, des doutes persistent sur leur capacité à limiter l'évolution de la maladie. Les recherches ont donc amené à s'intéresser à des molécules capables, à long terme, de prévenir la dégradation du cartilage.

Par définition, un agent chondroprotecteur est une substance capable d'augmenter l'activité anabolique des chondrocytes tout en limitant la dégradation du cartilage par les médiateurs de l'inflammation. Parmi les chondroprotecteurs on trouve des glycosaminoglycanes comme le sulfate de chondroïtine, la glucosamine et l'acide hyaluronique. On trouve aussi d'autres molécules comme le polysulfate de pentosan et la diacérhéine, ainsi que des compléments alimentaires comme les extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande. Ces substances ne sont pas considérées comme des médicaments et n'ont donc pas fait l'objet d'études poussées avant leur mise sur le marché.

L'objet de cette étude est présenter l'état actuel des connaissances concernant trois de ces chondroprotecteurs, de plus en plus utilisés en médecine vétérinaire aujourd'hui : le sulfate de chondroïtine, la glucosamine et les extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande. Pour chaque produit, le but sera de comprendre son intérêt dans le traitement de l'arthrose grâce à l'étude de ses propriétés, et de voir si son utilisation en pratique canine présente une efficacité.

PREMIERE PARTIE

I. L'articulation normale

I.1. Anatomie générale de l'articulation

I.1.1. L'articulation synoviale

Les articulations synoviales sont d'une constitution en général complexe qui est à l'origine d'une grande mobilité. Elles sont situées pour la plupart à l'extrémité des os longs.

Une articulation est constituée de deux épiphyses d'os spongieux recouvertes de cartilage articulaire. L'articulation est délimitée par une membrane synoviale et un manchon fibreux appelé capsule qui renforce en dehors la membrane synoviale. Des ligaments servent de stabilisateurs à l'articulation (figure 1). Le cartilage est donc « enfermé » dans une cavité close stérile et baigne dans un liquide sécrété par la membrane synoviale : le liquide synovial (24, 38).

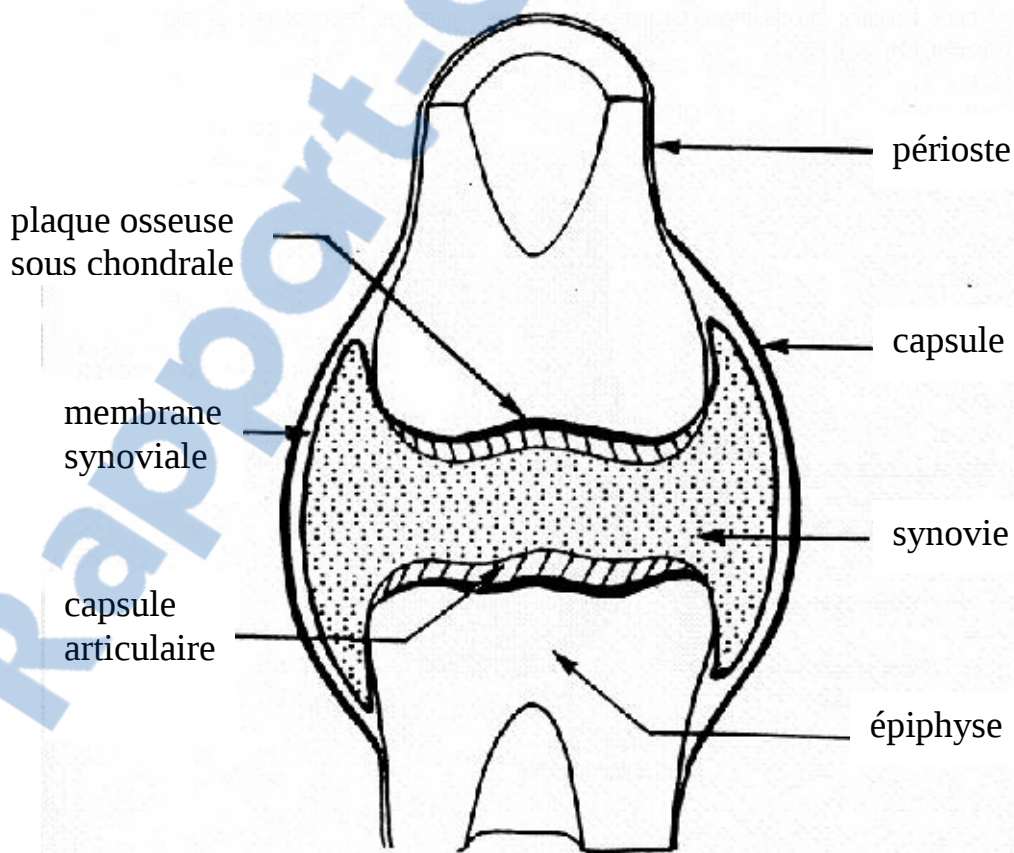


Figure 1 : Représentation schématique d'une diarthrose (d'après 5).

I.1.2. Les articulations non synoviales

Les synarthroses sont des articulations dépourvues de mobilité, sans cartilage ni membrane synoviale.

Les amphiarthroses sont des articulations dépourvues de membrane synoviale mais présentant des surfaces articulaires recouvertes de cartilage et réunies par des ligaments (ex : la symphyse pubienne) (24).

I.2. Le cartilage articulaire normal

Le cartilage articulaire normal a une surface blanche, un peu translucide, lisse et brillante (24). Son épaisseur varie selon l'articulation et le point considéré, mais aussi selon l'âge du sujet. Elle est directement proportionnelle à l'intensité des pressions qui s'exercent sur le cartilage (7). Ainsi, il y a des différences dans l'épaisseur du cartilage articulaire entre les différentes articulations d'une même espèce (63). Chez le chien, le cartilage articulaire recouvrant l'extrémité distale du fémur dans l'articulation du genou a une épaisseur comprise entre 0,6 et 1,3 mm (39).

Il permet le glissement des surfaces osseuses grâce à un coefficient de friction très faible. C'est un tissu élastique et résistant, ce qui explique sa déformabilité et sa résistance à la compression. Ces propriétés mécaniques lui permettent de jouer deux rôles majeurs : il protège l'os sous-chondral en amortissant et en répartissant les forces de pression, et il protège l'articulation de l'usure causée par les frottements grâce à sa surface particulièrement lisse (24, 63).

Le cartilage articulaire est de type hyalin : il n'est ni vascularisé, ni innervé. Il se nourrit par imbibition à partir du liquide synovial et de l'os sous-chondral. Il est composé de chondrocytes et d'une matrice extracellulaire (54).

I.2.1. Les chondrocytes

Les chondrocytes sont peu nombreux et représentent moins de 5% du volume du cartilage. Ce sont des cellules métaboliquement actives, responsables de la synthèse de la matrice extracellulaire, ainsi que de sa dégradation (54).

I.2.2. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est composée de collagène, de protéoglycanes et d'eau.

I.2.2.1. Le collagène

Les fibrilles de collagène sont le support de la matrice extracellulaire. Il y a 19 types de collagène différents, parmi lesquels le type II, qui est la forme prédominante dans le cartilage articulaire. On trouve cependant aussi du collagène de type VI, IX, X et V/XI en petites quantités (54).

Le réseau tissulaire de fibrilles de collagène de type II garantit la résistance et la rigidité nécessaires. Les interstices sont occupés par un gel de protéoglycanes hydratés (92).

I.2.2.2. Les protéoglycanes

Les protéoglycanes représentent 22 à 38% du poids sec du cartilage articulaire adulte (71).

Un monomère de protéoglycane est composé d'une protéine axiale ou *core protein* sur laquelle sont fixées un ou plusieurs types de chaînes de glycosaminoglycanes. Les glycosaminoglycanes les plus représentés dans le cartilage articulaire sont le sulfate de chondroïtine et le sulfate de kératane. Ces chaînes de glycosaminoglycanes sont de longueurs variables et composées de la répétition de sous-unités disaccharidiques. Ainsi, les sous-unités disaccharidiques à l'origine du sulfate de chondroïtine sont constituées de N-acétylgalactosamine et d'acide glucuronique, et celles à l'origine du sulfate de kératane sont composées de N-acétylglucosamine et de galactose.

Les groupements carboxyl et sulfate situés sur les différentes sous-unités sont à l'origine d'une charge négative des glycosaminoglycanes. Ceci leur permet une bonne occupation de l'espace (car les chaînes chargées négativement se repoussent entre elles) et un fort pouvoir hydrophile (54).

L'acide hyaluronique a pour particularité d'être un glycosaminoglycane non sulfaté et il n'est pas lié à une protéine axiale comme le sulfate de chondroïtine ou de kératane. Il forme une chaîne qui interagit de façon non covalente avec les monomères de protéoglycanes. Cette liaison est stabilisée par une petite glycoprotéine ou *link protein*. Cet assemblage est à

l'origine de l'agrécane, qui est la forme prédominante des protéoglycanes dans le cartilage articulaire (figure 2).

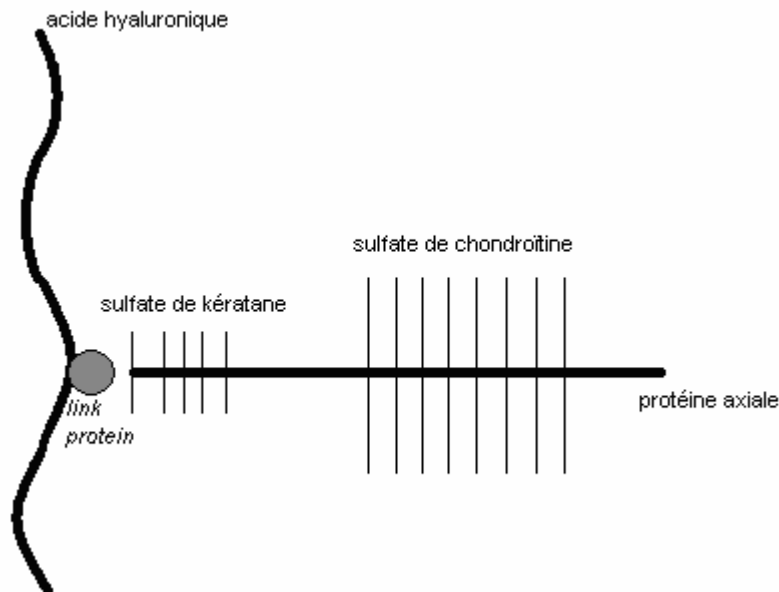


Figure 2 : Représentation schématique d'une molécule d'agrécane.

I.2.3. Morphologie du cartilage articulaire normal

On distingue habituellement quatre couches dans le cartilage (figure 3) en fonction de l'organisation des chondrocytes, de l'orientation des fibrilles de collagène et de la distribution des protéoglycanes (24, 33, 54).

La zone 1 est la couche superficielle. Elle est caractérisée par une faible cellularité, une faible teneur en protéoglycanes, et une orientation des fibrilles de collagène tangentielle à la surface articulaire. Les chondrocytes sont isolés, petits et plats (allure fibroblastique).

La zone 2 est la couche intermédiaire ou moyenne (40 à 45 % de la totalité de la hauteur totale). C'est une zone plus riche en cellules et en protéoglycanes, et les fibrilles de collagène sont orientées obliquement. Les chondrocytes sont gros et sphériques, souvent groupés par 2 ou 3, et répartis de manière plutôt anarchique.

La zone 3 est la couche profonde ou radiale (40 à 45 % de la totalité de la hauteur totale). C'est une zone encore plus riche en cellules et en protéoglycanes. Les chondrocytes prennent ici une disposition en colonnes perpendiculaires à la surface articulaire. Les fibrilles de collagène sont alignées de façon radiaire.

La zone 4 correspond à la couche de cartilage calcifié (5 à 10 % de la totalité de la hauteur totale). Cette zone contient des fibrilles de collagène orientées radialement mais c'est une zone pauvre en protéoglycanes. Elle est très solidement unie à la plaque osseuse sous-chondrale grâce à la pénétration des fibres de collagène dans l'os épiphysaire.

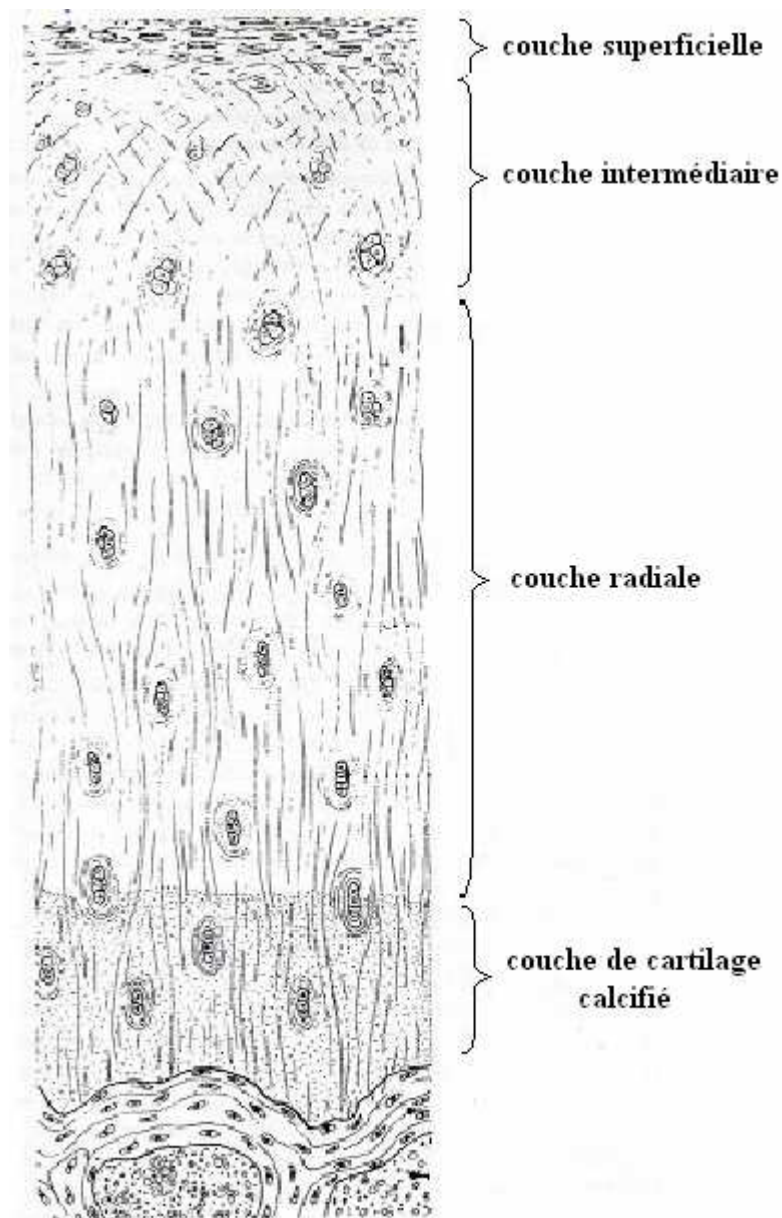


Figure 3 : Représentation schématique d'une coupe transversale de cartilage artériel (d'après 7).

I.2.4. Propriétés physiques et mécaniques du cartilage articulaire

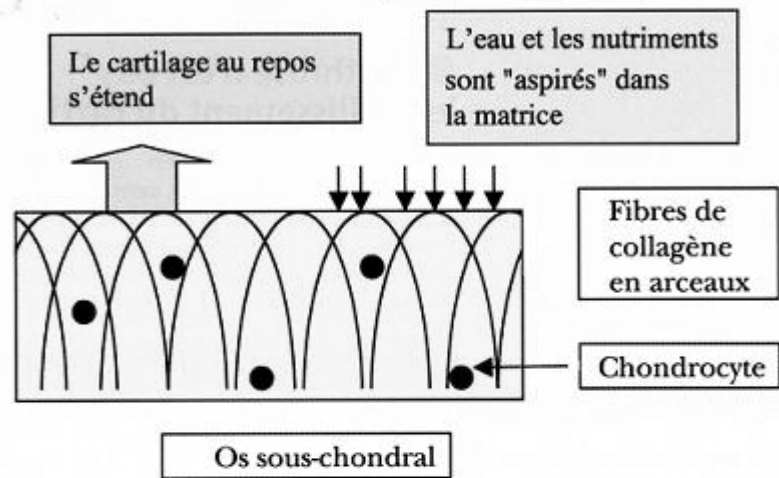
Grâce à la disposition des fibrilles de collagène dans le cartilage, lorsqu'une pression est exercée il s'étend latéralement et diminue en épaisseur. Lorsque l'on enlève la pression il reprend sa forme normale grâce à l'élasticité des fibrilles.

Une autre fonction du cartilage est de fournir une surface lisse et glissante pour l'épiphyse opposée. Ceci est permis par l'arrangement des fibrilles en surface, qui donne lieu à une surface articulaire légèrement irrégulière afin d'empêcher une adhérence entre les surfaces, ainsi que par la lubrification grâce au liquide synovial.

I.2.5. Physiologie du cartilage articulaire

Le cartilage n'est pas vascularisé. Sa nutrition provient principalement du liquide synovial. Les nutriments doivent atteindre les cellules par diffusion. Cette diffusion est facilitée par « l'effet pompe » dû aux pressions exercées sur le cartilage lorsque l'articulation est en mouvement (figure 4). Lorsque le cartilage est au repos, l'eau et les nutriments sont « aspirés » dans la matrice et atteignent ainsi les chondrocytes. Au contraire, lors de la mise en charge du cartilage, l'eau et les déchets métaboliques des chondrocytes sont « expulsés » dans la synovie (38, 65, 117).

Cartilage au repos



Cartilage en charge

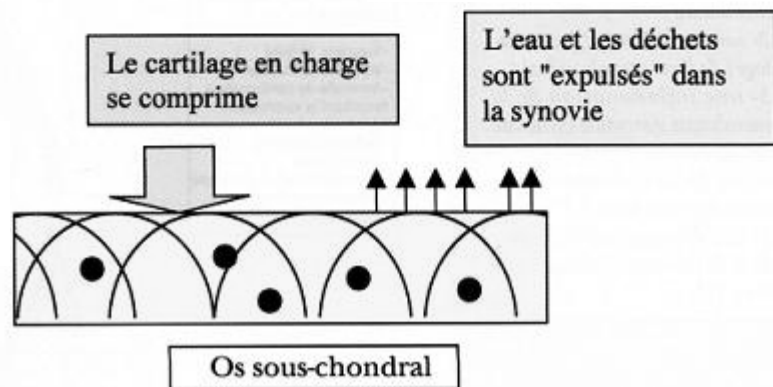


Figure 4 : Représentation schématique du phénomène de « pompe articulaire » (d'après 65).

Le glucose est le principal substrat énergétique des chondrocytes. Il est essentiellement dégradé par la voie de la glycolyse anaérobie puis converti en glucosamine pour la synthèse des protéoglycanes (24).

On trouve de façon physiologique des enzymes de dégradation du cartilage dans la matrice extracellulaire. L'articulation normale maintient un équilibre délicat entre les activités anaboliques et cataboliques associées à un turnover normal de la matrice. Les chondrocytes synthétisent de façon continue les composants de la matrice, ainsi que les enzymes de dégradation qui éliminent la matrice existante (54).

I.3. L'os sous-chondral

L'os sous-chondral est une fine plaque osseuse en contact direct avec le cartilage calcifié d'un côté et l'os spongieux de l'autre côté. Ce contact avec l'os trabéculaire permet une déformabilité de l'articulation à l'origine d'une bonne répartition des charges et d'une congruence articulaire optimale (54).

I.4. La capsule articulaire

La capsule articulaire est constituée d'un manchon fibreux doublé intérieurement par la membrane synoviale.

La couche externe fibreuse est formée de faisceaux denses de fibres de collagène unis par une trame conjonctive plus lâche. L'épaisseur de cette membrane est variable. Elle est souvent faible mais peut s'épaissir pour former un véritable ligament membraneux (7). Cette couche est attachée à l'os près de la surface articulaire par une insertion fibrocartilagineuse. Elle est vasculaire et très bien innervée (54).

La membrane synoviale tapisse entièrement la cavité des articulations synoviales, sauf sur les surfaces cartilagineuses (7). C'est une couche assez fine constituée de une à trois couches de cellules. Elle forme des replis et des villosités qui font protubérance dans la cavité synoviale. Elle est très vascularisée mais peu innervée. Son rôle est de fabriquer le liquide synovial. On y trouve deux types de synoviocytes. Les synoviocytes de type A ont un appareil de Golgi très développé et contiennent beaucoup de vésicules et de vacuoles. Ils se comportent comme des macrophages et phagocytent les débris intra-articulaires. Ils produisent aussi de l'acide hyaluronique grâce à leur appareil de Golgi. Les synoviocytes de type B sont plus nombreux et ont un réticulum endoplasmique granuleux très développé. Ils ont donc principalement une activité de synthèse et sont responsables de la production d'acide hyaluronique et des enzymes de dégradation. Les deux types de synoviocytes produisent des cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation (54, 63, 117).

I.5. Le liquide synovial

Le liquide synovial est un liquide visqueux, incolore ou légèrement ambré impliqué dans la lubrification de l'articulation et dans la nutrition de certains de ses tissus.

Le liquide synovial est un dialysat du plasma, produit par ultrafiltration passive à travers les capillaires de la synoviale. Il contient donc des électrolytes et des petites molécules comme le glucose, l'urée, le lactate ou l'oxygène avec les mêmes concentrations que dans le plasma. Les molécules de poids moléculaire élevé ne peuvent pas passer la barrière endothéliale et restent donc dans le plasma.

On y trouve aussi de l'acide hyaluronique et des glycoprotéines synthétisés par la membrane synoviale.

Enfin, le liquide synovial contient quelques cellules, d'origine sanguine pour la plupart. Ce sont principalement des monocytes, des neutrophiles, des lymphocytes et des macrophages. On y trouve aussi quelques rares synoviocytes (33, 54, 63, 117).

II. Physiopathologie de l'arthrose

L'étiopathogénie de l'arthrose permet de distinguer deux types différents d'arthrose : les arthroses primaires (ou primitives ou idiopathiques) dont l'origine est inconnue, et les arthroses secondaires qui font suite à une cause connue (instabilité articulaire, traumatisme, incongruité articulaire, ...). Tout élément qui perturbe, directement ou indirectement, l'homéostasie de l'articulation, peut résulter en arthrose secondaire s'il est de durée et/ou d'intensité suffisantes (65).

La chondrose (dégénérescence du cartilage) à l'origine de l'arthrose peut être structurale ou mécanique. On parle de chondrose structurale lorsque le cartilage a des propriétés mécaniques diminuées, par exemple lors du vieillissement. En revanche, on parle de chondrose mécanique lorsque les contraintes mécaniques sont anormales et dépassent les capacités mécaniques du cartilage. C'est le cas par exemple des chiens en surpoids, ou souffrant d'un défaut d'aplombs ou d'instabilité articulaire.

Toutefois, ces deux types de chondroses peuvent être (et c'est souvent le cas) associés chez le même individu.

Le processus physiopathologique à l'origine de l'arthrose n'affecte pas uniquement le cartilage articulaire, mais l'intégralité de l'articulation, c'est-à-dire aussi l'os sous-chondral, la capsule articulaire, la membrane synoviale, les ligaments et les muscles péri-articulaires (54, 97).

II.1. Anatomopathologie

II.1.1. Le cartilage articulaire

Les premières lésions du cartilage visibles microscopiquement sont un ramollissement, une fibrillation et une ulcération. En conséquence, le cartilage prend un aspect microscopique rugueux (54, 92).

L'érosion du cartilage a tendance à se faire entre les couches de fibrilles de collagène qui sont parallèles à la surface articulaire. Il y a alors perte de l'intégrité de la couche superficielle et

atteinte des couches plus profondes qui se fissurent alors de façon verticale. Ces fissures peuvent atteindre l'os sous-chondral (54).

On observe donc un amincissement et une perte de cartilage aux endroits où la pression est la plus importante (qui se traduit radiologiquement par un « pincement de l'interligne articulaire »), mais dans les zones de moindre pression le cartilage s'épaissit (54). Ce cartilage hypertrophique a une structure anormale : les chondrocytes sont regroupés en amas, la teneur en eau de la matrice est augmentée, et son turn-over est accéléré (47). C'est un cartilage fibreux dont les propriétés mécaniques sont inférieures à celles du cartilage hyalin (92).

L'hyperhydratation de la matrice serait expliquée d'une part par les altérations des protéoglycanes, entraînant une augmentation de l'hydrophilie du cartilage, et d'autre part par la fragilisation du réseau collagénique, offrant ainsi aux protéoglycanes des espaces plus grands, ce qui leur permet d'augmenter leur teneur en eau.

Les fibrilles de collagènes subissent des modifications quantitatives et qualitatives qui diminuent leur résistance aux contraintes mécaniques.

La teneur en protéoglycanes diminue aussi, malgré l'augmentation de l'activité de synthèse des chondrocytes. Les protéoglycanes synthétisés sont souvent anormaux, et l'activité catabolique dépasse les capacités de synthèse des cellules. De plus, les modifications du collagène réduisent sa capacité à retenir les protéoglycanes (15).

Cette libération de protéoglycanes entraîne une désorganisation structurelle du cartilage.

II.1.2. L'os

L'os subit aussi des modifications mais les avis divergent sur le caractère primaire ou secondaire de ces remaniements (47).

II.1.2.1. Modifications de la plaque osseuse sous-chondrale

Suite à la perte des propriétés mécaniques du cartilage articulaire, l'os sous-chondral se trouve sollicité de façon inhabituelle et on observe un épaississement de la plaque osseuse sous-chondrale à l'origine d'une moindre déformabilité. La sclérose de la plaque osseuse sous-chondrale est visible radiologiquement.

Il y a aussi des modifications au niveau de la moelle osseuse lorsque l'érosion atteint la plaque osseuse sous-chondrale. Il y a alors augmentation de la pression intramédullaire qui

peut être à l'origine d'une destruction de l'os trabéculaire et de la formation de kystes dans l'os sous-chondral.

Certaines études ont mis en évidence une anomalie des ostéoblastes de l'os sous-chondral chez les patients arthrosiques qui pourrait être à l'origine de ces modifications (54, 72, 92). Ces anomalies pourraient participer activement à la physiopathologie de l'arthrose et les cellules osseuses pourraient être impliquées dans le processus assez précocément.

II.1.2.2. Les ostéophytes

La formation d'ostéophytes est une des principales modifications radiologiques de l'arthrose et c'est un critère important de cette maladie. Ce sont des excroissances osseuses de tissu spongieux recouvertes d'un fibrocartilage néoformé. Ils se développent en général à la périphérie de l'articulation, le plus fréquemment à la jonction de la synoviale avec le périoste. Ces ostéophytes peuvent avoir des répercussions cliniques non négligeables et sont à l'origine de douleur et de perte de fonction, avec réduction de la mobilité de l'articulation (15, 54, 114).

II.1.3. La capsule articulaire et la synoviale

On observe souvent dans l'arthrose une discrète inflammation synoviale, plus rare au stade initial de la maladie. Il s'agit vraisemblablement d'un phénomène secondaire provoqué par des débris de cartilage ou de cristaux qui se retrouvent dans le liquide synovial (92).

Chez les patients atteints d'arthrose, la capsule articulaire devient plus épaisse et mieux vascularisée. On observe une hypertrophie des villosités de la synoviale et une fibrose de la capsule avec une augmentation de la teneur en collagène mature et immature, et une infiltration de la capsule par des cellules mononucléées. La fibrose de la capsule et son épaississement entraînent une diminution de la mobilité de l'articulation ainsi que de la douleur. Le plus souvent l'inflammation synoviale n'est pas primaire à l'apparition de l'arthrose mais elle contribue à la progression de la maladie lorsqu'elle est associée à des lésions du cartilage (54).

II.1.4. Le liquide synovial

Lors d'arthrose, l'élasticité et la viscosité du liquide synovial peuvent être diminuées par la présence de molécules d'acide hyaluronique de plus bas poids moléculaire et par l'effet de dilution causé par l'exsudation de liquide dans la cavité synoviale suite à la réaction inflammatoire.

II.2. Physiopathologie

II.2.1. La dégradation du cartilage

II.2.1.1. Enzymes responsables du catabolisme : les métalloprotéases

Plusieurs enzymes sont responsables de la dégradation de la matrice : ce sont les métalloprotéases de la matrice (MMPs) et les aggrécanasés. Toutes ces enzymes font partie de la famille des métalloprotéases et sont inhibées physiologiquement par les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases (TIMPs). Lors d'arthrose, la production des TIMPs est insuffisante pour contrôler l'augmentation d'activité des métalloprotéases.

Les MMPs les plus importantes dans la destruction de la matrice cartilagineuse lors d'arthrose sont les collagénases, les gélatinases et les stromélysines. Les collagénases clivent la triple hélice de collagène en fragments. Les gélatinases peuvent lyser ces fragments de collagène mais sont aussi à l'origine d'un clivage de l'aggrécane. Les stromélysines sont capables de dégrader l'aggrécane, le collagène de type II dénaturé, et les petits protéoglycanes de la matrice cartilagineuse.

Les aggrécanasés sont les principales enzymes de dégradation de l'aggrécane. Leur rôle est de libérer la protéine axiale et les glycosaminoglycanes dans le liquide synovial (85).

II.2.1.2. Facteurs de régulation : les cytokines

L'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) sont les principaux acteurs de la dégradation du cartilage. Ces deux cytokines sont trouvées en quantité augmentée dans la membrane synoviale, le liquide synovial et le cartilage lors d'arthrose.

Les chondrocytes présents dans le cartilage arthrosique surexpriment les récepteurs à l'IL-1 et au TNF- α , alors que l'expression des récepteurs au Transforming Growth Factor (TGF- β), un facteur de croissance impliqué dans la réparation du cartilage, est diminuée.

Plusieurs études récentes ont démontré que l'IL-1 jouait un rôle important dans la régulation du turnover de la matrice cartilagineuse, mais il apparaîtrait aussi qu'elle aurait besoin d'autres facteurs pour jouer un rôle pathologique dans l'arthrose, en particulier le TNF- α et l'IL-6 (47).

Ces cytokines proinflammatoires semblent être d'abord produites par les synoviocytes, puis diffusent à travers le cartilage par le liquide synovial et activent les chondrocytes qui se mettent alors à en synthétiser à leur tour (72).

L'IL-6 semble également contribuer au processus pathologique de l'arthrose de trois manières (72):

- en augmentant le nombre de cellules inflammatoires dans le tissu synovial,
- en stimulant la prolifération des chondrocytes,
- en induisant une amplification des effets de l'IL-1 sur l'augmentation de synthèse des MMPs et l'inhibition de la production des protéoglycanes.

Cependant, l'IL-6 semble aussi pouvoir stimuler la production de TIMP, et ainsi être impliquée dans le mécanisme de rétrocontrôle pour limiter les dommages tissulaires.

Le LIF est une autre cytokine produite par les chondrocytes en réponse à l'IL-1 et au TNF- α . Cette cytokine stimule la résorption des protéoglycanes, ainsi que la synthèse des MMPs et la production de monoxyde d'azote (NO). Cependant, son rôle dans l'arthrose n'est pas encore bien défini.

II.2.1.3. Médiateurs de l'inflammation : le monoxyde d'azote (NO) et la prostaglandine E₂ (PGE₂)

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre inorganique cytotoxique trouvé en grande quantité dans le cartilage arthrosique. Il provient de l'oxydation de la L-arginine par des NO synthases. Il aggrave l'inflammation et la dégénérescence du cartilage articulaire en

augmentant la production des cytokines et des métalloprotéases, en inhibant la synthèse de la matrice (protéoglycanes et collagène de type II) et en inactivant les TIMPs (22).

La prostaglandine- E_2 (PGE_2) est trouvée en quantité augmentée dans le liquide synovial des articulations arthrosiques. Elle joue un rôle catabolique dans le cartilage arthrosique en stimulant la production des métalloprotéases et la dégradation des protéoglycanes et en inhibant la synthèse des TIMPs. Elle entraîne aussi une vasodilatation et accroît la perception de la douleur.

II.2.2. La réparation du cartilage

Plusieurs facteurs de croissance sont associés à l'activité anabolique des chondrocytes, comme le TGF- β et l'Insulin Growth Factor (IGF-1). Les chondrocytes portent des récepteurs de l'IGF-1, et les cellules du cartilage arthrosique en portent plus que les chondrocytes normaux. Ces deux facteurs sont synthétisés par les chondrocytes mais il se peut qu'ils proviennent aussi en partie de la membrane synoviale. Ils stimulent la synthèse des protéoglycanes et du collagène, et ils inhibent les effets cataboliques de l'IL-1 en diminuant la sensibilité des récepteurs chondrocytaires à cette cytokine (54, 92).

II.2.3. La formation des ostéophytes

D'après un rapport de Van der Kraan et Van den Berg (114) sur la biologie des ostéophytes, ce sont les cellules du périoste situées à la limite entre l'os et le cartilage qui sont stimulées en premier et prolifèrent. Les cellules à l'intérieur de l'ostéophyte en croissance commencent alors à synthétiser de la matrice cartilagineuse. L'ostéophyte reste cependant recouvert par une couche de cellules fibroblastiques pendant le développement. Ces cellules contribuent à la croissance de l'ostéophyte par la prolifération et la différenciation de chondrocytes dans cette couche de cellules. Certains chondrocytes se différencient ensuite et s'hypertrophient. Suit alors une ossification endochondrale, le dépôt de tissu osseux et la formation de cavités de moelle osseuse.

Un ostéophyte en fin de croissance est donc intimement lié à l'os sous-chondral et présente une couche fibreuse externe. Le haut de l'ostéophyte est recouvert de cartilage en continuité avec le cartilage articulaire de l'articulation concernée.

Plusieurs facteurs biochimiques ont été étudiés et certains d'entre eux se sont révélés stimuler le développement des ostéophytes, parmi lesquels le TGF- β et l'IGF-1. Cependant, une stimulation mécanique de l'articulation semble elle aussi nécessaire à l'initialisation du processus de formation des ostéophytes.

II.3. La douleur

La douleur est un signe majeur de l'arthrose. Le cartilage articulaire n'est pas innervé, mais la capsule articulaire, le périoste, les ligaments et l'os sous-chondral le sont. Les récepteurs nociceptifs peuvent être activés par un stimulus mécanique ou chimique. Lors de stimulation d'un de ces récepteurs, la réponse peut être une contracture musculaire à l'origine d'une aggravation de la douleur.

Les neuropeptides sont des petites molécules synthétisées dans les racines neuronales et qui peuvent être libérées sous l'effet d'une stimulation nerveuse. Il existe beaucoup de neuropeptides, mais deux semblent jouer un rôle important dans l'arthrose : la substance P et la calcitonine. Ces deux neuropeptides sont à l'origine d'une vasodilatation et d'une inflammation, et la substance P est associée à un état hyperalgique. La libération de substance P dans l'articulation a été associée à des arthroses sévères.

La douleur peut aussi provenir de tensions excessives sur les ligaments suite à une faiblesse musculaire ou à une fonction anormale de l'articulation.

Suite à l'amincissement du cartilage articulaire, la pression exercée sur l'os sous-chondral est plus importante. Cela va entraîner une stimulation des nocicepteurs qui y sont présents et être à l'origine de douleur.

La douleur peut être à l'origine d'un phénomène auto-aggravant. En effet, la douleur induit une diminution de l'exercice physique qui peut conduire à une atrophie musculaire. En conséquence les tensions sur la capsule, les ligaments et le cartilage articulaire augmentent, et les lésions du cartilage sont à l'origine de la libération de médiateurs de l'inflammation, d'où une diminution du seuil nociceptif et une hyperalgésie. Chaque stimulus sur les tissus péri-articulaires entraîne de la douleur, et le patient limite alors l'utilisation de l'articulation arthrosique, ce qui aggrave l'amyotrophie.

Il est donc nécessaire d'interrompre ce cycle dans le traitement de l'arthrose. En effet, la douleur qui n'apparaît au départ que lors des épisodes inflammatoires peut finir par être continue (54, 92).

Nous avons vu que les glycosaminoglycanes sont un constituant majeur du cartilage articulaire sain et qu'ils sont à l'origine des propriétés mécaniques de celui-ci. Lors d'arthrose, la teneur en glycosaminoglycanes dans l'articulation diminue et les glycosaminoglycanes nouvellement synthétisés sont anormaux avec des propriétés physiques différentes. Il paraît donc intéressant d'observer l'effet d'un traitement à base de glycosaminoglycanes dans le cadre de maladie arthrosique. Ces glycosaminoglycanes sont-ils absorbés tels quels ? Atteignent-ils les articulations malades ? Permettent-ils de combler le déficit observé ?

DEUXIEME PARTIE

I. Le sulfate de chondroïtine

Le sulfate de chondroïtine est un composant essentiel de la matrice extracellulaire de nombreux tissus conjonctifs comme le cartilage, la peau, les ligaments et les tendons. Les sources de sulfate de chondroïtine utilisées en pharmacologie sont la trachée de bovin ou le cartilage de requins ou d'orques (76). D'autres sources pourraient être utilisées, comme par exemple le cartilage issu du bréchet du poulet ou du sternum de crocodile, ainsi que le montre une étude réalisée en Thaïlande (40).

Peu de spécialités vétérinaires contiennent du sulfate de chondroïtine comme seul principe actif. On compte ainsi la KON드로GENINE® et la CHONDROITINE®. Par contre, il existe deux spécialités humaines couramment utilisées chez l'homme, le CHONDROSULF® et le STRUCTUM®.

I.1. Structure

Le sulfate de chondroïtine est une molécule de grande taille ayant un poids moléculaire compris entre 6 et 50 kD. C'est un polysaccharide sulfaté de la famille des glycosaminoglycanes. Il est formé de la répétition d'unités disaccharidiques associant une molécule d'acide glucuronique et une molécule de N acétyl-galactosamine (figure 5). Il existe quatre sites possibles de sulfatation, mais la grande majorité des unités disaccharidiques est sulfatée sur le résidu N acétyl-galactosamine en position 4 ou 6, afin de former la chondroïtine-4-sulfate (C4S) ou la chondroïtine-6-sulfate (C6S) (85, 91).

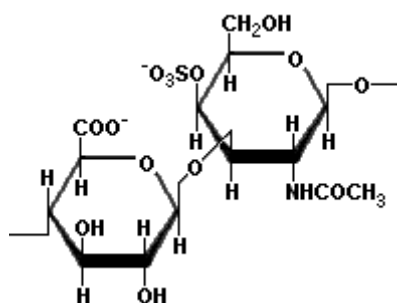


Figure 5 : Formule chimique d'un monomère de chondroïtine-4-sulfate.

La chondroïtine-4-sulfate est la forme prédominante dans le cartilage immature, et la proportion de chondroïtine-6-sulfate augmente avec l'âge (85).

La forme 4 est la plus active (en terme de propriétés pharmacologiques telles que le blocage des enzymes de dégradation), et la forme 6 permet une meilleure rétention de l'eau. Cette deuxième forme n'est pas aussi bien absorbée au niveau gastro-intestinal car elle est plus fortement liée aux protéines.

Des études réalisées chez l'homme ont montré que, physiologiquement, le cartilage articulaire de l'adulte contient une majorité de chondroïtine-6-sulfate par rapport à la chondroïtine-4-sulfate. En revanche, le cartilage de croissance est riche en chondroïtine-4-sulfate. Dans le liquide synovial, on observe une diminution physiologique importante de la concentration en C6S avec l'âge alors que la concentration en C4S varie peu. Lors d'arthrose, le rapport C6S/C4S paraît diminuer avec le stade d'évolution, par augmentation relative de C4S et diminution conjointe de C6S (91).

I.2. Pharmacologie

I.2.1. Absorption

I.2.1.1. Après administration par voie veineuse

Une étude chez le rat (89) a montré que, 5 minutes après injection intraveineuse de 10^6 cpm de sulfate de chondroïtine marqué, la concentration plasmatique atteignait un pic puis diminuait pendant 30 minutes pour atteindre une concentration basse mais constante pendant 3 heures. La chromatographie sur gel réalisée sur le plasma récolté 5 minutes après injection a permis de montrer que le sulfate de chondroïtine présent dans le plasma avait une masse moléculaire équivalente à celle de la chondroïtine injectée.

Après injection intraveineuse de 400 mg de sulfate de chondroïtine chez des chiens Beagles (37), on a observé un pic de concentration plasmatique en disaccharides s'élevant à $350\mu\text{g/ml}$ juste après injection. La concentration plasmatique a ensuite diminué rapidement pendant les deux premières heures post-injection (figure 6).

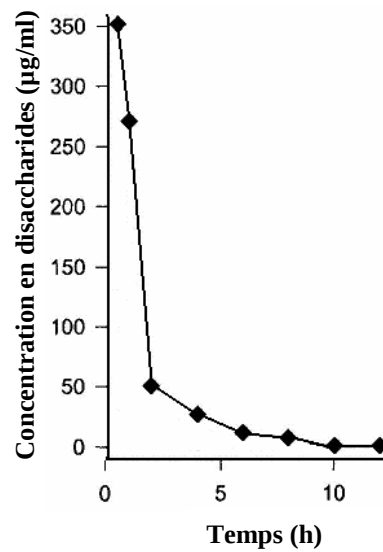


Figure 6 : Représentation schématique chez un chien représentatif de la concentration plasmatique totale en disaccharides en fonction du temps (heures) après injection intraveineuse de 400 mg de sulfate de chondroïtine (d'après 37).

Les glycosaminoglycanes interagissent avec plusieurs protéines plasmatiques, comme les inhibiteurs des protéases, les facteurs de coagulation, les lipoprotéines, ainsi qu'avec les cellules et l'endothélium vasculaire. Le sulfate de chondroïtine serait donc retrouvé sous forme liée aux protéines plasmatiques (20, 52, 67).

Wood (119, 120) a étudié le devenir du sulfate de chondroïtine après injection intraveineuse chez le rat. Il a été observé que le taux de polymère plasmatique diminuait très rapidement dans la première heure post-injection, et que l'on ne retrouvait plus au bout de 3 heures que le sulfate inorganique (figure 7).

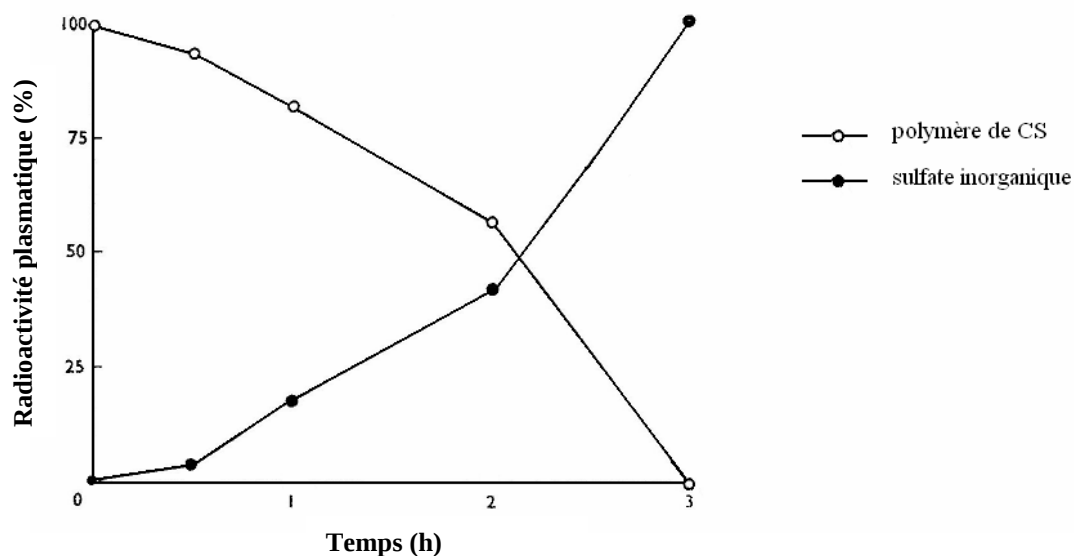


Figure 7 : Origine et évolution en fonction du temps de la radioactivité plasmatique après injection intraveineuse de chondroïtine-4-[³⁵S]sulfate chez des rats (d'après 120).

I.2.1.2. Après administration intramusculaire

Après administration intramusculaire de sulfate de chondroïtine chez le rat (87), plus de 70% de la radioactivité a été absorbée et retrouvée dans l'urine et les différents tissus. Un pic de radioactivité plasmatique a été rapidement observé dans les toutes premières heures après injection, puis on a observé une diminution rapide et un plateau a été atteint entre la 10^{ème} et la 30^{ème} heure après injection (figure 8).

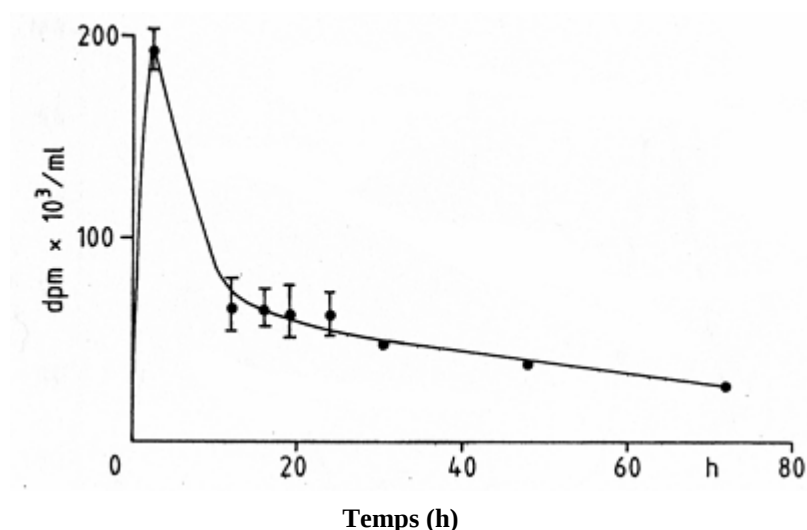


Figure 8 : Radioactivité plasmatique chez le rat après injection intramusculaire de sulfate de chondroïtine marqué (dpm : désintégrations par minute) (d'après 87).

I.2.1.3. Après administration orale

Il a longtemps été difficile d'admettre que le sulfate de chondroïtine pouvait être absorbé par voie orale, étant donné son poids moléculaire particulièrement élevé. Après administration orale de 16 mg/kg de sulfate de chondroïtine marqué chez le chien et le rat, il a été montré que plus de 70 % de la radioactivité était absorbée et retrouvée dans l'urine et les différents tissus (29, 87). La radioactivité plasmatique augmentait rapidement pour atteindre un plateau entre la 6^{ème} et la 40^{ème} heure chez le chien, le maximum étant atteint au bout de 28 heures. Ensuite elle diminuait lentement (figure 9).

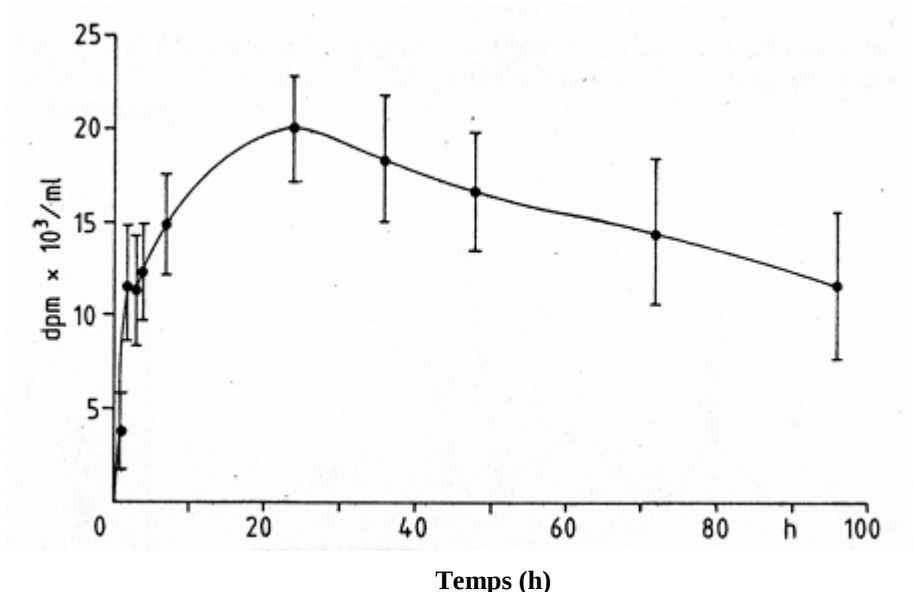


Figure 9 : Radioactivité plasmatique chez le chien après administration orale de sulfate de chondroïtine marqué (d'après 87).

Le sulfate de chondroïtine passerait donc bien la barrière intestinale. Pourtant, des incertitudes existent encore en ce qui concerne la forme sous laquelle il serait absorbé. La figure 9 nous montre l'évolution de la radioactivité plasmatique totale après administration orale de sulfate de chondroïtine marqué. Pourtant, la radioactivité des composants de haut poids moléculaire évolue différemment (29). Ainsi, pour ces composants, le pic de radioactivité plasmatique est atteint au bout de 2,1 heures chez le chien. La radioactivité des composés de faible poids moléculaire, quant à elle, augmente progressivement après administration et représente la part majoritaire de radioactivité après 24 heures. Les analyses ont montré que des composés ayant un poids moléculaire équivalent à ceux du sulfate de chondroïtine, de poly-, oligo- et monosaccharides, et de l'eau tritiée sont retrouvés dans le plasma. La chondroïtine serait donc absorbée à la fois sous forme intacte et sous forme de produits de dégradation.

Après administration de 16 mg/kg de sulfate de chondroïtine, la concentration plasmatique maximale atteinte était de $5,9 \pm 0,7$ µg/ml (29, 87).

Adebowale (1) a mesuré la concentration plasmatique après administration unique et répétée de sulfate de chondroïtine chez le chien. Dans cette étude, le sulfate de chondroïtine a été administré associé à du chlorhydrate de glucosamine (sous forme de Cosequin®). Ainsi, huit chiens Beagles ont reçu 1200 mg de chondroïtine (associés à 1500 mg de glucosamine) pendant 7 jours, puis 2400 mg de chondroïtine (associés à 3000 mg de glucosamine) les 7 jours suivant. L'absorption du sulfate de chondroïtine s'est avérée rapide et la concentration plasmatique maximale atteinte après administration unique était de 19,0 µg/ml, au bout de 1,54 heure. Après administration répétée pendant 14 jours, la chondroïtine s'est accumulée dans le plasma pour atteindre la concentration maximale de 208 µg/ml.

Cette étude est intéressante car c'est la seule qui observe les effets pharmacocinétiques d'une administration orale répétée quotidiennement de sulfate de chondroïtine chez le chien, ce qui se rapproche le plus des traitements proposés en pratique.

Une autre étude de Conte (29) a observé les effets pharmacocinétiques d'une administration quotidienne de 800 mg de sulfate de chondroïtine chez l'homme pendant 30 jours. Contrairement à ce qu'a trouvé Adebowale, la concentration de sulfate de chondroïtine plasmatique est restée constante et comprise entre 8,6 et 8,8 µg/ml. Le plateau a semblé être atteint au bout de 2-3 jours.

Il existe plusieurs théories sur la façon dont la chondroïtine franchirait la barrière intestinale : le principal mécanisme d'absorption gastrointestinale semble être la pinocytose. Cependant il a été observé que les formes de plus bas poids moléculaire sont absorbées préférentiellement, ce qui laisse penser soit à un mécanisme d'absorption sélective dans le tractus digestif, soit à une désulfatation et une dépolymérisation de la chondroïtine durant le processus de pinocytose.

Volpi (115, 116) a étudié la biodisponibilité du sulfate de chondroïtine chez l'homme dans deux études similaires afin de déterminer si l'origine de la chondroïtine avait une influence sur son profil pharmacocinétique. Il a ainsi étudié l'absorption et la biodisponibilité du sulfate de chondroïtine d'origine bovine d'une part (Chondrosulf®), et d'origine marine d'autre part (obtenue à partir de cartilage de requin) après administration orale. Ces études ont été

réalisées sur 20 patients volontaires, et ce sont les mêmes patients qui ont participé aux deux études. Ils ont ingéré à chaque fois 4 grammes de sulfate de chondroïtine en une seule prise et l'observation a porté sur les 48 heures suivant la prise.

Le sulfate de chondroïtine d'origine marine a une masse moléculaire comprise entre 40 000 et 50 000 Dalton, soit supérieure à celui d'origine bovine dont la masse moléculaire est située entre 25 000 et 30 000 Dalton. Il a aussi une charge plus importante grâce à la présence de disaccharides disulfatés.

Après ingestion de sulfate de chondroïtine, les auteurs ont observé dans le plasma une diminution de disaccharides non-sulfatés, associée à une augmentation de disaccharides sulfatés en position 4 et à une apparition de disaccharides sulfatés en position 6. Ils ont aussi observé une apparition de disaccharides disulfatés dans le cas du sulfate de chondroïtine d'origine marine. De plus, l'électrophorèse a permis de montrer que le sulfate de chondroïtine atteignait le compartiment sanguin avec une masse moléculaire supérieure à 2 000 Dalton. Le sulfate de chondroïtine exogène serait donc absorbé sous la forme d'un polysaccharide de haut poids moléculaire associé à des dérivés résultants d'une dépolymérisation partielle et/ou une désulfatation.

Après ingestion, la concentration plasmatique de sulfate de chondroïtine a augmenté pour atteindre un pic de $12,7 \pm 4,7$ $\mu\text{g/ml}$ au bout de 2,4 heures pour la chondroïtine d'origine bovine, et une concentration de $4,87 \pm 2,05$ $\mu\text{g/ml}$ au bout de 8,7 heures pour la chondroïtine d'origine marine. Les concentrations plasmatiques étaient significativement augmentées par rapport aux concentrations plasmatiques de base de chondroïtine endogène entre 2 et 6 heures après ingestion pour la chondroïtine d'origine bovine, et entre 4 et 16 heures pour la chondroïtine d'origine marine. Le sulfate de chondroïtine d'origine marine présente donc une absorption plus lente avec une rémanence prolongée dans le flux sanguin, qui peuvent être expliquées d'une part par son poids moléculaire plus élevé, et d'autre part par sa charge plus élevée qui lui permet de se lier plus facilement aux protéines plasmatiques, aux cellules et aux parois endothéliales.

I.2.2. Métabolisme/Distribution

Le rôle du foie dans le métabolisme du sulfate de chondroïtine a été étudié par Wood dans plusieurs études (119, 120). Il a injecté par voie veineuse du sulfate de chondroïtine marqué à des rats, parmi lesquels certains étaient hépatectomisés. Chez les rats entiers, une heure après

injection, la radioactivité plasmatique était principalement due au sulfate inorganique et à aucun moment il n'est apparu d'oligosaccharide marqué dans le plasma. Par contre, le foie contenait à la fois des oligosaccharides et du sulfate inorganique, alors que la quantité de polymère de chondroïtine avait tendance à diminuer. Quant aux rats hépatectomisés, la proportion de sulfate inorganique plasmatique n'a atteint que 2 % au bout de 2,5 heures (contre 22 % chez les rats entiers). Cette étude permet donc de dire que le foie est un site majeur du catabolisme du sulfate de chondroïtine. Celui-ci serait dégradé dans le foie en molécules de plus bas poids moléculaire qui perdent ensuite leur groupement sulfate, à l'origine du sulfate inorganique retrouvé dans le plasma (dépolymérisation et désulfatation).

Dans le foie, la molécule est donc dégradée par l'action d'endoglycosidases, d'exoglycosidases et de sulfatases, à l'origine de la formation de sulfate inorganique et de molécules de sulfate de chondroïtine de moindre poids moléculaire.

Plusieurs études ont mis en évidence un tropisme du sulfate de chondroïtine pour les tissus cartilagineux. Ainsi, dans une étude menée par Conte (29), après administration orale de 16 mg/kg de sulfate de chondroïtine, la radioactivité était plus importante dans les intestins, le foie, les reins, le liquide synovial et le cartilage que dans les autres tissus après 24 heures.

Une autre étude (87), réalisée toujours chez le rat et le chien, a mis en évidence un tropisme du sulfate de chondroïtine pour les tissus riches en glycosaminoglycanes, comme le cartilage articulaire. 24 heures après absorption de la chondroïtine par voie orale, la radioactivité dans le liquide synovial était supérieure à celle trouvée dans le plasma de 66,5 %. La concentration synoviale a même été mesurée et trouvée à $10,1 \pm 2,2$ µg/ml. Enfin, un tropisme a été mis en évidence pour les tissus cartilagineux chez le rat et pour les tissus de l'articulation du genou chez l'homme après analyse scintigraphique par Ronca (101).

I.2.3. Excrétion

Wood (120) a montré que, chez le rat, le rôle des reins dans le métabolisme du sulfate de chondroïtine consistait principalement à filtrer les molécules les plus petites, et à les excréter dans l'urine. Alors que les molécules de sulfate de chondroïtine de haut poids moléculaire semblent être retenues dans la circulation sanguine, les oligo- et monosaccharides seraient, pour la plupart, excrétés tels quels, sans passer par le foie.

L'étude de Pecly (89) chez le rat rejoint aussi les conclusions de Wood : lorsque le poids moléculaire de sulfate de chondroïtine diminue, la clairance rénale augmente et l'accumulation dans le foie diminue. Plusieurs hypothèses tentent d'apporter une réponse à ce phénomène. Ainsi, on peut supposer que la clairance rénale augmente parce que la clairance hépatique diminue. Une autre hypothèse suggère que les molécules de chondroïtine de faible poids moléculaire se lient avec moins d'affinité aux récepteurs hépatiques. Enfin, on peut penser que la clairance rénale est plus efficace pour les molécules de plus petite taille.

Chez le chien et le rat, Palmieri (87) a montré que la voie urinaire était la principale voie d'excrétion. Le pic de radioactivité plasmatique correspond à la plus haute valeur d'excrétion urinaire.

Dans les conditions physiologiques et pathologiques, les modifications qui apparaissent sur la chondroïtine du cartilage sont reflétées sur la chondroïtine urinaire. Le poids moléculaire est significativement plus bas que dans le cartilage, mais le degré de sulfatation est similaire. Cette observation indique que la hyaluronidase, l'enzyme responsable de la diminution de la longueur de la chaîne de chondroïtine, joue un rôle important dans l'élimination de ce glycosaminoglycane en lui permettant d'atteindre une longueur de chaîne compatible avec la filtration glomérulaire (89).

I.3. Mode d'action

I.3.1. Effets du sulfate de chondroïtine sur le métabolisme des protéoglycanes

I.3.1.1. Le sulfate de chondroïtine stimule la réponse métabolique des tissus

Uebelhart (112) a étudié les effets du sulfate de chondroïtine sur la progression de l'arthrose du genou chez l'homme grâce à l'observation de différents marqueurs biochimiques. Cette étude a porté sur 42 patients souffrant d'une gonarthrose symptomatique uni ou bilatérale. Ils ont reçu 800 mg de Chondrosulf® par jour par voie orale pendant un an. Des marqueurs du renouvellement osseux (ostéocalcine sérique) et du cartilage (sulfate de kératane) ont été

dosés dans le sang. L'ostéocalcine sérique reflète l'activité de l'os sous-chondral, tandis que le sulfate de kératine sérique est un marqueur de la dégradation du cartilage. Il a été observé que ces marqueurs augmentaient de façon significative chez les personnes recevant le placebo, alors qu'ils diminuaient chez les patients traités au Chondrosulf® (analyse de variance entre les deux traitements : $p < 0,001$). Ces résultats permettent de conclure à un effet favorable sur l'os sous-chondral et sur le ralentissement de la dégradation du cartilage.

L'effet de l'addition de chondroïtine sur l'expression des gènes codant pour l'aggrécane et pour le collagène de type 2 dans les chondrocytes a fait l'objet d'une étude de Nishimoto (86). Deux types de chondroïtines ont été utilisées : le sulfate de chondroïtine C (C6S) issu de cartilage de requin, et le sulfate de chondroïtine A (C4S) issu de trachée de bovin. Ces glycosaminoglycanes ont été ajoutés à des cultures de chondrocytes porcins en trois dimensions pendant 14 jours. La chondroïtine A aux concentrations de 10, 100 et 1000 µg/ml n'a pas modifié l'expression des gènes du collagène de type 2 ; par contre, utilisée à la dose de 10 µg/ml, elle a légèrement augmenté l'expression des gènes de l'aggrécane. La chondroïtine C à la concentration de 100 µg/ml a, quant à elle, augmenté de façon plus marquée l'expression des gènes codant pour le collagène de type 2, et a aussi légèrement augmenté celle de l'aggrécane. Il semblerait donc que l'activité métabolique sur les chondrocytes diffère en fonction de la source de sulfate de chondroïtine utilisée. Selon ce même article, ce résultat serait dû à la présence d'un récepteur membranaire au sulfate de chondroïtine C qui ne lierait pas la chondroïtine A. La liaison de la chondroïtine C à ce récepteur serait à l'origine d'une augmentation de l'expression de l'ARN messager du collagène de type 2.

I.3.1.2. Le sulfate de chondroïtine prévient la dégradation des protéoglycanes dans un modèle d'arthrose chez le lapin

Un modèle d'arthrose a été créé par Uebelhart (113) chez le lapin à l'aide d'injection intra-articulaire de 2,0 mg de chymopapaïne dans le grasset. Cette injection provoque des lésions irréversibles qui conduisent à une destruction sévère et progressive du cartilage articulaire. Les lapins ont été traités au Chondrosulf® (chondroïtine 4,6-sulfate pure) par voie orale et intramusculaire, à raison de 80 mg/j. Il a ainsi été montré que l'administration de Chondrosulf® à partir de 11 jours avant le traumatisme était accompagnée d'une moindre

perte en protéoglycanes dans le cartilage, que l'administration ait été faite par voie orale ($p=0,044$) ou intramusculaire ($p=0,003$). Un traitement au Chondrosulf® débutant avant le traumatisme et se prolongeant après aurait donc un effet protecteur sur le cartilage lésé.

Le sulfate de chondroïtine stimulerait aussi la réponse métabolique « protectrice » des chondrocytes, améliorant ainsi les capacités du cartilage à se réparer et à se régénérer. Lipiello (68) a reproduit *in vitro* plusieurs environnements défavorables reproduisant des conditions de stress articulaire similaires à celles d'une articulation arthrosique. Une culture de chondrocytes d'origine bovine a été soumise à l'action de la chaleur (41°C pendant 2 heures ou 17 heures), et une autre à l'action de cytokines. Les activités synthétiques et cataboliques du cartilage articulaire ont été mesurées.

La chaleur a induit une inhibition de l'incorporation du sulfate 35, correspondant à une diminution des synthèses de protéoglycanes de 23 % au maximum. Lorsque les cultures ont été exposées à du sulfate de chondroïtine à la concentration de $25\text{ }\mu\text{g/ml}$, une augmentation des synthèses de 70 % a été observée, mais seulement après 17 heures à 41°C .

Les cytokines ont induit une augmentation du catabolisme dans les cultures. Cet effet a été contré par le sulfate de chondroïtine à la concentration de $25\text{ }\mu\text{g/ml}$, mais l'effet n'est apparu qu'après 24 heures. Le métabolisme est redevenu normal au bout de 48 heures.

Le sulfate de chondroïtine à la dose de $25\text{ }\mu\text{g/ml}$ permet donc de restaurer un métabolisme cellulaire quasi-normal dans des conditions défavorables telles que l'inflammation.

I.3.1.3. Le sulfate de chondroïtine modifie la répartition et les propriétés physiques des protéoglycanes synthétisés

Une étude *in vitro* sur des chondrocytes articulaires de lapin (23) a permis d'observer la synthèse des protéoglycanes grâce à l'addition de soufre radioactif. Ce travail a montré que l'addition de sulfate de chondroïtine sous forme de Chondrosulf® modifiait la répartition des protéoglycanes synthétisés et sécrétés par les cellules en augmentant le pool péricellulaire dès la concentration de $100\text{ }\mu\text{g/ml}$, soit une concentration physiologiquement atteinte dans le plasma après administration de sulfate de chondroïtine. De plus, la chondroïtine semble favoriser l'agrégation de ces molécules en des complexes de poids moléculaire plus élevé, et donc de meilleure qualité fonctionnelle.

Le sulfate de chondroïtine permettrait donc aux chondrocytes de préserver un environnement favorable autour des cellules et préviendrait ainsi tout changement de métabolisme et de phénotype. En effet, un chondrocyte auquel on retire son environnement cellulaire se différencie en une cellule de type fibroblastique et produit une matrice de moins bonne qualité, avec hyperproduction de collagène de type I au détriment du collagène de type II. Il serait intéressant de vérifier si ces résultats sont reproductibles *in vivo*.

Conte (29) a observé l'évolution de certains paramètres biochimiques dans le liquide synovial chez 12 patients arthrosiques ayant reçu 800 mg/j de sulfate de chondroïtine pendant 30 jours. Chez les 5 patients ayant reçu un placebo, aucune modification des paramètres synoviaux n'a été observée. Chez les autres, après 5 jours de traitement, il a été noté une augmentation significative de la quantité d'acide hyaluronique, avec une hausse de la proportion de molécules de haut poids moléculaire. Il y a donc une modification à la fois quantitative et qualitative de l'acide hyaluronique synthétisé.

De plus, une diminution des glycosaminoglycanes sulfatés de haut poids moléculaire associée à une augmentation de ceux de faible poids moléculaire a été observée. Cette observation peut être en partie expliquée par le fait que le sulfate de chondroïtine exogène rejoint le liquide synovial après absorption sous forme de composés de moindre poids moléculaire.

I.3.2. Le sulfate de chondroïtine inhibe les facteurs de dégradation du cartilage (action chondroprotectrice)

Blanco (13) a étudié les effets de la chondroïtine sur la production de monoxyde d'azote (NO) dans le cartilage arthrosique *in vitro*. Des chondrocytes humains ont été prélevés et stimulés avec de l'IL-1, du TNF- α ou des lipo-polysaccharides afin d'induire la synthèse de NO. Du sulfate de chondroïtine a été ajouté aux milieux de culture et a diminué la production de NO de manière significative à une concentration de 150 à 200 μ g/ml selon le milieu, soit aux concentrations physiologiquement atteintes dans le plasma après administration orale. L'inhibition de la production de NO permet de ralentir la dégénérescence cartilagineuse.

Une autre étude *in vitro* de Chan (22) a eu pour but d'évaluer les effets du sulfate de chondroïtine sur l'expression des gènes responsables de la synthèse de monoxyde d'azote et de PGE₂ dans des explants de cartilage articulaire bovin, ainsi que sur leur production. Ces

explants de cartilage ont d'abord été stimulés à l'aide d'IL-1. La chondroïtine a été utilisée dans cette étude à la dose de 20 µg/ml. Elle s'est révélée diminuer de manière significative l'expression des gènes codant pour l'enzyme responsable de la production de NO, de même que ceux codant pour la COX-2 et pour la PGE synthase. Ces effets se traduisent par une diminution de la production de NO et de PGE₂, ce qui expliquerait les propriétés anti-inflammatoires du sulfate de chondroïtine.

Une étude de Martel-Pelletier et al (73), destinée à déterminer l'effet du sulfate de chondroïtine à la concentration de 200 µg/ml sur l'expression et la production des principaux facteurs ostéoblastiques impliqués dans le remaniement de l'os sous-chondral humain, a montré que cette molécule n'avait pas d'effet sur l'IL-6 mais inhibait de façon significative la COX-2. Elle s'est aussi avérée réguler l'expression des facteurs de remaniement de l'os. Le sulfate de chondroïtine pourrait donc exercer un effet positif sur les changements structuraux de l'os, et donc avoir un effet direct potentiellement bénéfique.

I.3.3. Le sulfate de chondroïtine diminue le coefficient de friction articulaire

Le sulfate de chondroïtine aurait aussi la capacité de diminuer le coefficient de friction du cartilage articulaire. C'est une étude réalisée *in vitro* par Basalo et al (9) sur du cartilage de bovin qui a permis de le mettre en évidence. Le sulfate de chondroïtine utilisé provenait de cartilage de requin et était composé à 89,6 % de chondroïtine-6-sulfate et à 10,3 % de chondroïtine-4-sulfate. Des composés de viscosité et d'osmolarité équivalentes à celles de la chondroïtine ont été utilisés comme témoins. Cette étude a permis de conclure que le sulfate de chondroïtine à une concentration de 100 mg/ml réduirait significativement le coefficient de friction du cartilage articulaire bovin, et que cette propriété ne serait pas corrélée à la viscosité ou à l'osmolarité de la chondroïtine. Une hypothèse serait que la chondroïtine diffuse dans le cartilage, et c'est cette augmentation de la teneur en protéoglycanes qui serait à l'origine d'un moindre coefficient de friction. Cependant, dans cette étude, le sulfate de chondroïtine est utilisé à une concentration 500 fois plus importante que celle trouvée dans le plasma après administration orale. Il faut donc prendre ces résultats avec beaucoup de recul ; une autre étude utilisant la chondroïtine aux concentrations réellement atteintes dans le plasma apporterait des informations plus pertinentes.

I.4. Effets cliniques et radiologiques

I.4.1. Effets cliniques

I.4.1.1. Essais cliniques chez l'homme

I.4.1.1.1. Etudes en faveur du sulfate de chondroïtine

Beaucoup d'essais cliniques ont été réalisés chez l'homme, la plupart avec du Chondrosulf® comme source de chondroïtine. La majorité de ces essais tendent à montrer une nette amélioration des symptômes de l'arthrose. La plupart des essais ont été réalisés en intention de traitement, et sur une durée maximale de un an.

Une méta-analyse de l'efficacité du sulfate de chondroïtine a été réalisée par Pertuiset (91) à partir de neuf essais thérapeutiques publiés entre 1992 et 2001, randomisés, en double aveugle contre placebo, effectués chez des patients atteints de gonarthrose et en utilisant deux critères : l'indice algofonctionnel de Lequesne (IAF) (voir Annexes 1 et 2) et la douleur articulaire mesurée par échelle visuelle analogique. Sur les neuf essais, deux ont été effectués avec du Structum® et sept avec du Chondrosulf®. Seuls les résultats des trois premiers mois de traitement ont été retenus dans cette analyse, qui a été effectuée en intention de traitement. Cette étude a montré de façon significative (intervalle de confiance de 95 %) la supériorité du Chondrosulf® administré à la dose de 1200 mg/j ou 800 mg/j par rapport au placebo au 90^{ème} jour de traitement, tant sur la douleur articulaire que sur l'IAF de Lequesne. Les différences observées à J90 entre le Structum® et le placebo n'étaient pas statistiquement significatives. Cette différence d'efficacité entre le Chondrosulf® et le Structum® ne trouve pas d'explication à l'heure actuelle. Lorsque nous regardons la composition de ces deux médicaments dans le dictionnaire des médicaments Vidal, la seule différence observée se trouve dans le choix des excipients. En effet, dans le Chondrosulf® on trouve du stéarate de magnésium, alors que le Structum® contient du talc. Il est difficile d'admettre que cette différence serait à l'origine des résultats observés. L'origine du sulfate de chondroïtine présent dans ces deux médicaments pourrait peut-être expliquer cette différence d'efficacité : le Structum® est obtenu à partir de cartilage de poulet alors que le Chondrosulf® est composé de sulfate de chondroïtine d'origine bovine. Il serait déjà intéressant d'avoir plus de résultats

avec le Structum®, qui a été jusqu'à aujourd'hui peu utilisé dans les essais cliniques. Ensuite, une étude comparant directement ces deux médicaments permettrait de confirmer les résultats obtenus.

Uebelhart (111) a testé l'efficacité d'un traitement intermittent de l'arthrose du genou chez l'homme par du sulfate de chondroïtine, en comparaison avec un placebo. Cette étude a été réalisée sur un an en double aveugle. 110 patients ont été inclus dans l'étude et placés de manière aléatoire dans un groupe (placebo vs chondroïtine). Le traitement a été administré du premier au 3^{ème} mois de l'étude, puis du 6^{ème} au 9^{ème} mois. Les patients étaient libres de prendre un traitement antalgique si nécessaire (paracétamol dans une limite maximale de 4 g par jour). 54 patients ont reçu 800 mg de sulfate de chondroïtine par jour (Chondrosulf®), 56 patients ont reçu un placebo.

L'indice de Lequesne a été évalué au début de l'étude puis tous les trois mois. La douleur a aussi été mesurée par échelle visuelle analogique (EVA) de Huskisson.

Les résultats ont montré une baisse significative de l'IAF sur 12 mois dans les deux groupes (figure 10), avec une baisse plus importante pour le groupe ayant reçu le sulfate de chondroïtine. Une différence significative a aussi été observée entre les deux groupes sur les mois 9 et 12.

La douleur a aussi montré une baisse significative dans les deux groupes, avec une baisse plus importante pour le groupe chondroïtine. Une différence significative entre les deux groupes a également été observée sur les mois 9 et 12.

Il existerait donc une rémanence des effets d'un traitement par la chondroïtine sur plusieurs mois.

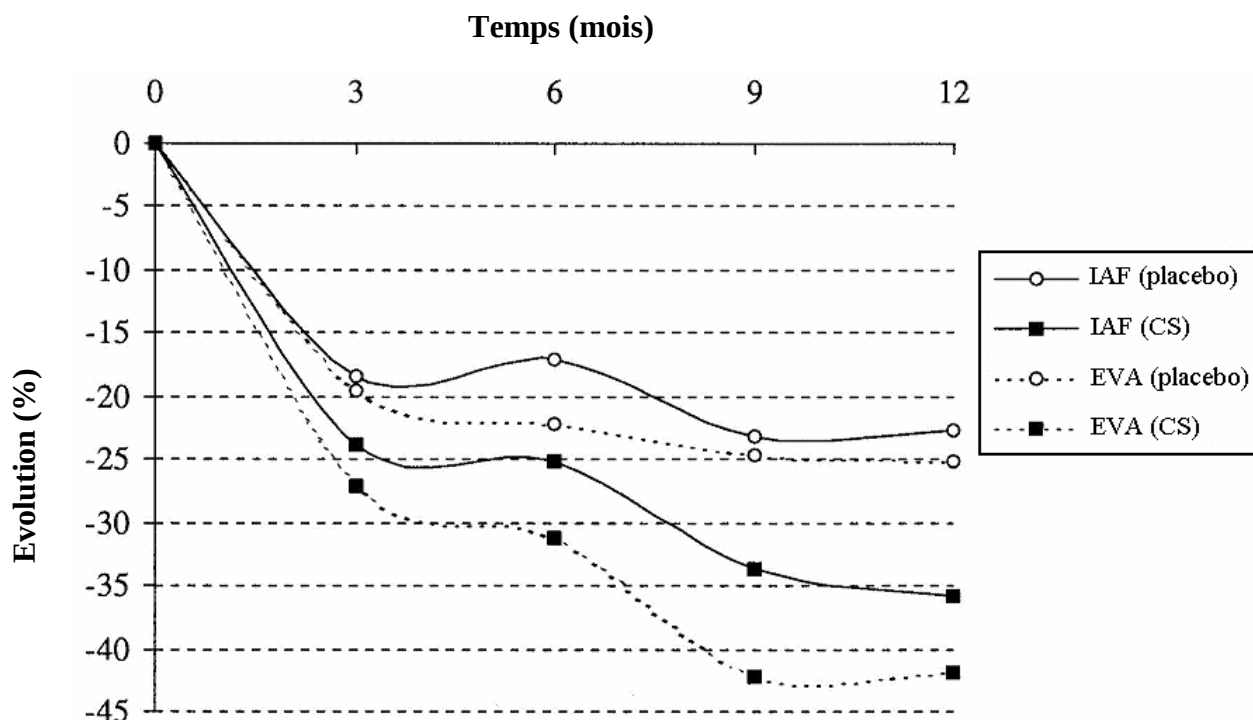


Figure 10 : Evolution de l'indice algofonctionnel de Lequesne (IAF) et du score de douleur selon l'échelle visuelle analogique de Huskisson (EVA) en % chez deux groupes de patients ayant reçu sur un an un traitement intermittent au sulfate de chondroïtine ou un placebo (3 mois de traitement suivis de 3 mois d'arrêt, renouvelé une fois) (d'après 111).

Mazières (74) a fait une étude randomisée, en double aveugle contre placebo sur des patients atteints d'arthrose du genou. Les patients ont reçu un traitement au sulfate de chondroïtine (500 mg deux fois par jour) pendant 6 mois, suivis par une période de deux mois pendant laquelle ils ont reçu un placebo. L'intensité de la douleur et l'indice de Lequesne ont été diminués de façon significative chez les patients ayant reçu la chondroïtine par rapport au groupe placebo (puissance des tests respectivement 0,029 et 0,109).

Morreale (83) a comparé les effets du sulfate de chondroïtine (source non précisée) à ceux d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénac). 62 patients ont reçu 150 mg/j de diclofénac en 3 prises pendant 30 jours puis un placebo pendant 5 mois, 65 ont reçu 1200 mg/j de chondroïtine en 3 prises pendant 90 jours puis un placebo les 3 mois suivant. L'indice de Lequesne a ensuite été mesuré (son évolution est représentée en figure 11), et les deux traitements ont entraîné une baisse significative de cet indice, avec une baisse plus importante dans le groupe diclofénac. A la fin des 30 jours de traitement au diclofénac, la différence entre les deux groupes était toujours significative et en faveur du diclofénac ($p < 0,01$). Ensuite une stabilisation de ce paramètre a été observée dans le groupe diclofénac, alors qu'il n'a cessé de

diminuer dans le groupe chondroïtine. Après 2 mois de traitement et jusqu'à la fin de l'étude, l'indice de Lequesne est resté significativement plus bas dans le groupe chondroïtine.

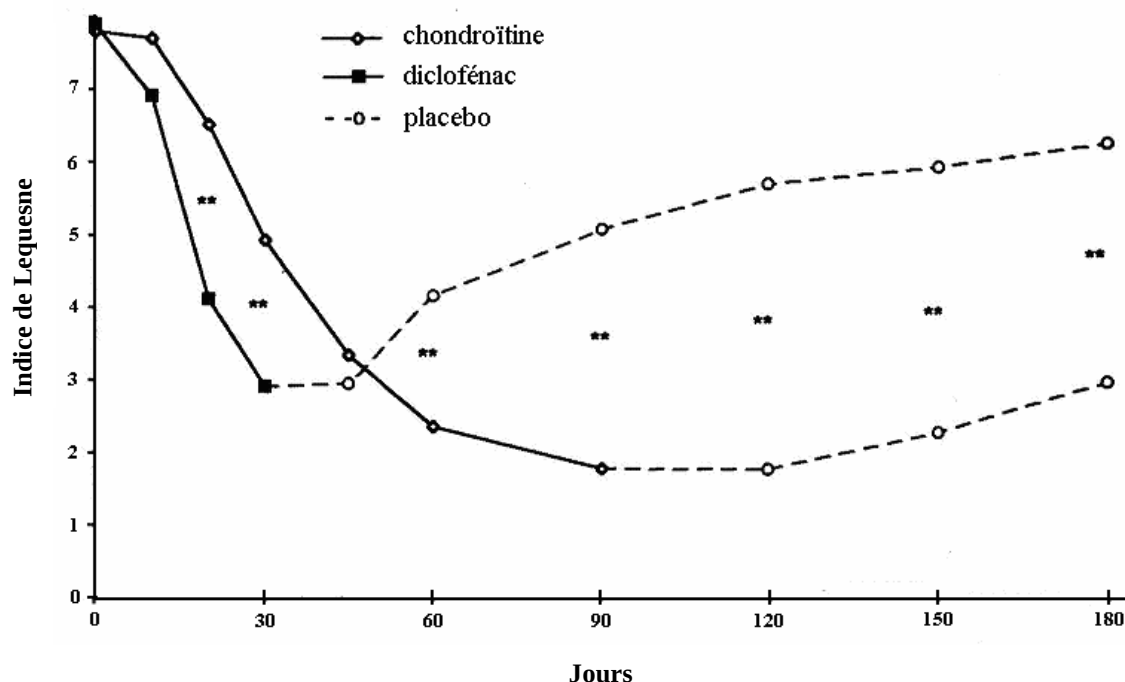


Figure 11 : Evolution de l'indice de Lequesne sur 180 jours chez deux groupes de patients arthrosiques ayant reçu comme traitement soit du diclofénac pendant 30 jours puis un placebo, soit du sulfate de chondroïtine pendant 90 jours puis un placebo (d'après 83). **p<0,01

La douleur a été évaluée grâce à l'échelle visuelle analogique de Huskisson (figure 12). Durant les 60 premiers jours, on a observé une diminution significative de ce paramètre dans les deux groupes avec une évolution similaire. Ensuite, la douleur a continué de diminuer considérablement dans le groupe traité à la chondroïtine, alors qu'elle a subi une légère hausse dans le groupe diclofénac. A la fin de l'étude, elle était diminuée de 82 % dans le groupe chondroïtine, et de 36 % dans le groupe diclofénac.

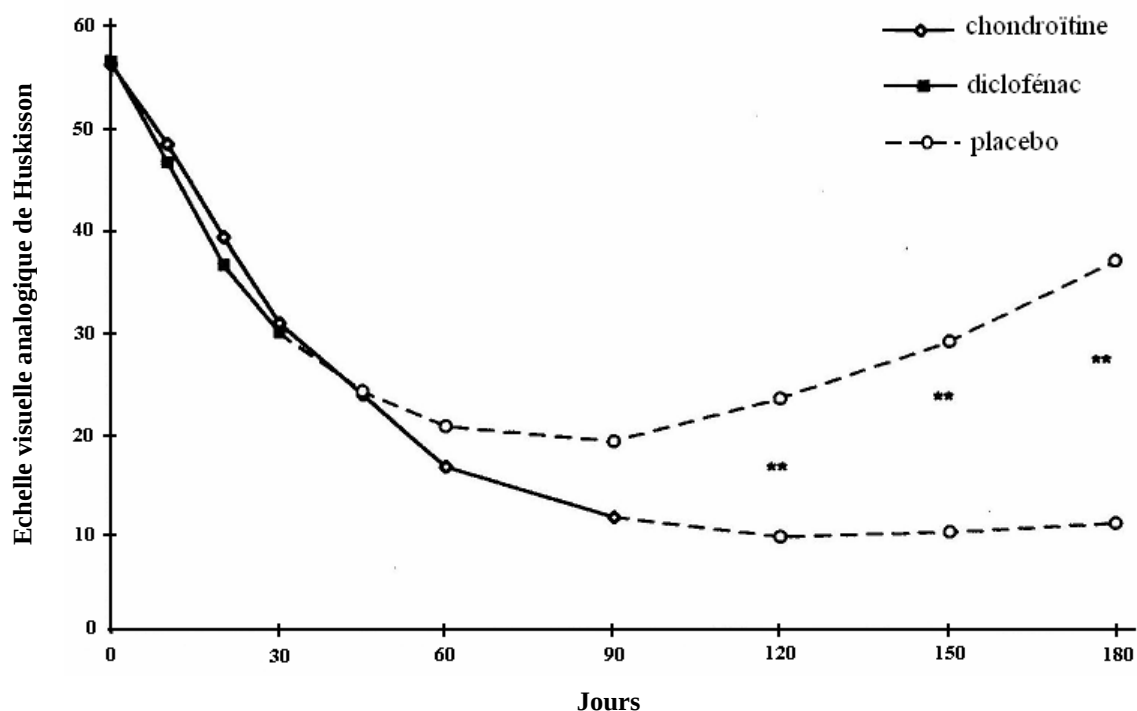


Figure 12 : Evolution de l'échelle visuelle analogique de Huskisson sur 180 jours chez deux groupes de patients arthrosiques ayant reçu comme traitement soit du diclofénac pendant 30 jours puis un placebo, soit du sulfate de chondroïtine pendant 90 jours puis un placebo (d'après 83). **p<0,01

Ces résultats montrent donc que la chondroïtine a un effet comparable à l'AINS lors des deux premiers mois, mais bénéficie ensuite d'une efficacité plus prolongée. Les AINS montrent une efficacité anti-inflammatoire et analgésique rapide et puissante pendant la période d'administration mais, dès que le traitement est arrêté, les symptômes réapparaissent avec la même intensité qu'au départ. Les AINS ne permettent donc pas de modifier l'évolution de la maladie. Le sulfate de chondroïtine, quant à lui, a un effet plus long à se mettre en place mais présente ensuite la même efficacité que le diclofénac. De plus, ses effets thérapeutiques durent plus longtemps, même après l'arrêt du traitement.

Toutes ces études sont donc en faveur d'un traitement à la chondroïtine. Cependant, plusieurs études remettent aujourd'hui en cause une réelle efficacité de ce traitement.

I.4.1.1.2. Remise en cause d'une réelle efficacité du sulfate de chondroïtine

Une étude récente de Clegg (27) n'a pas montré d'amélioration significative des symptômes liés à l'arthrose par la chondroïtine. C'est une étude randomisée avec contrôle placebo chez l'homme qui s'est déroulée sur 6 mois et qui comprenait plus de 1500 patients. Le groupe

sulfate de chondroïtine a reçu 400 mg de sulfate de chondroïtine trois fois par jour. Les analyses n'ont pas montré d'amélioration significative du score de douleur dans ce groupe par rapport au groupe placebo. Par contre, une diminution significative de l'œdème ou de l'épanchement autour de l'articulation, quand il était présent, a été observée. On peut attribuer cette faible réponse au fait que les effets seraient moins perceptibles lorsque les patients ont une douleur légère. Dans cette étude, peu de patients avaient une douleur modérée à sévère, ce qui a pu limiter l'observation des effets bénéfiques de la chondroïtine.

Une méta-analyse récente (99) met en lumière les différents biais et limites des études et autres méta-analyses déjà réalisées.

Une nouvelle méta-analyse a donc été réalisée. Il a été décidé de restreindre l'analyse aux essais randomisés à grande échelle (plus de 200 patients) avec contrôle placebo et avec une analyse en intention de traitement. Ces études portaient sur des patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche. 20 études (3846 patients) ont contribué à la méta-analyse. Mais ces études ont révélé une grande hétérogénéité, rendant difficile l'interprétation des résultats. En ce qui concerne la douleur articulaire globale, il a été montré que le sulfate de chondroïtine avait été moins efficace :

- dans les études où l'affectation des patients dans tel ou tel groupe n'était pas claire ou satisfaisante,
- dans les études faites en intention de traitement, par rapport à celles où certains patients étaient exclus de l'analyse,
- dans les études qui rapportaient une utilisation similaire d'un analgésique dans le groupe traitement et le groupe placebo par rapport à celles qui rapportaient un recours supérieur aux analgésiques dans le groupe placebo, ou qui ne fournissaient pas d'information.

Lorsque seulement 3 essais cliniques à grande échelle et en intention de traitement ont été mis en commun, regroupant 40 % des patients aléatoirement affectés, aucun effet favorable de la chondroïtine n'a été démontré.

D'après cette méta-analyse, les essais à grande échelle les plus récents, méthodologiquement fiables, auraient tendance à inclure moins de patients légèrement atteints que les études précédentes qui étaient à moins grande échelle et de moindre qualité méthodologique. Les effets plus favorables de la chondroïtine observés dans les précédentes études pourraient donc ne pas être simplement dus au défaut de qualité méthodologique, mais aussi à la plus grande proportion de patients légèrement atteints. Il ne serait donc pas possible pour l'instant

d'exclure un réel effet clinique de la chondroïtine chez ce type de patients. Ces conclusions sont en contradiction avec celles de Clegg (27) qui a mis en évidence une plus grande efficacité du sulfate de chondroïtine chez les patients atteints plus sévèrement.

Une autre étude (34) récapitule les différentes faiblesses méthodologiques des essais cliniques réalisés. Elle mentionne ainsi des problèmes déjà évoqués tels que l'autorisation d'utiliser des antalgiques ou parfois des anti-inflammatoires, l'absence d'analyse en intention de traitement (et donc l'exclusion de certains patients), la façon dont les patients sont affectés dans les différents groupes de traitements et le faible nombre de patients inclus. Elle mentionne aussi l'hétérogénéité des études dans la voie d'administration, le type de préparation médicamenteuse, la dose administrée, la durée de l'étude, les paramètres mesurés et la façon dont ils sont mesurés. Enfin, elle souligne aussi le fait que les essais cliniques sont majoritairement financés par les laboratoires fabricant les produits, d'où un biais dans la publication des données. D'après cette étude, qui considère l'essai clinique de Clegg (27) comme une des seules études interprétables, le sulfate de chondroïtine ne présenterait pas d'efficacité dans le traitement de l'arthrose légère.

I.4.1.2. Essais cliniques chez le chien

Malgré le manque d'essais cliniques chez le chien, l'extrapolation des données recueillies chez l'homme semble tout à fait possible. On peut donc supposer que dans les cas d'arthrose sévère le sulfate de chondroïtine présente une certaine efficacité, qui reste toutefois à démontrer.

I.4.2. Effets sur les images radiologiques

Dans l'étude de Uebelhart et al (111) sur l'efficacité d'un traitement intermittent de l'arthrose du genou chez l'homme par du sulfate de chondroïtine, l'évolution radiologique a été mesurée. Cette étude a été réalisée en double aveugle avec contrôle placebo sur 110 patients qui ont reçu un traitement de façon séquentielle pendant un an, deux périodes de trois mois de traitement étant suivies de deux périodes de trois mois sans traitement. Trois critères radiologiques ont été mesurés : la surface articulaire, l'interligne articulaire moyenne, et la valeur minimale de l'interligne articulaire. Les mesures ont été effectuées à l'aide d'un

analyseur automatique d'images numérisées selon une méthode validée et publiée (93). Le score qualitatif Kellgren et Lawrence a aussi été déterminé (voir annexe 3). Aucune différence significative n'est apparue entre le groupe placebo et le groupe chondroïtine à la fin de l'étude. Ces scores sont restés identiques à ceux mesurés au début de l'essai clinique. Par contre, les trois paramètres radiologiques mesurés par l'analyseur d'image ont été diminués de manière significative dans le groupe placebo ($p < 0,01$), alors qu'aucun changement significatif des valeurs initiales n'a été observé dans le groupe chondroïtine.

Une précédente étude de Uebelhart et al (110) avait déjà montré les effets favorables du sulfate de chondroïtine lors d'une étude randomisée chez l'homme, en double aveugle avec contrôle placebo. 210 patients souffrant de gonarthrose ont participé à l'étude qui a duré deux ans. Parmi eux, 106 ont reçu 800 mg/j de Chondrosulf® pendant toute la durée de l'étude, les autres ont reçu un placebo. Le pincement maximal et l'épaisseur moyenne de l'interligne à 24 mois ont montré une stabilisation dans le groupe Chondrosulf® avec conservation de l'épaisseur moyenne alors que ces deux critères ont été diminués significativement dans le groupe placebo, avec une différence significative en faveur du groupe Chondrosulf® ($p = 0,01$).

I.5. Tolérance

Une analyse de Hathcock et Shao (46) a été effectuée à partir des différents essais cliniques déjà réalisés afin de déterminer le risque et les effets secondaires ou indésirables du sulfate de chondroïtine par voie orale.

La plus haute dose de sulfate de chondroïtine administrée par voie orale dans les essais cliniques chez l'homme est de 1200 mg/j. D'autres essais ont été faits à des doses de 800 ou 1000 mg/j. Aucun de ces essais n'a montré d'effet indésirable attribuable à la chondroïtine. Un seul cas de gastrite a été observé chez un des 165 patients ayant reçu du sulfate de chondroïtine à la dose de 1200 mg/j sur trois ans.

Le sulfate de chondroïtine est donc un produit qui peut être utilisé de manière sûre à la dose de 1200 mg/j chez l'homme.

II. Glucosamine

II.1. Structure

La glucosamine est un amino-monosaccharide (2-amino-2-deoxy- α -D-glucose) synthétisé de façon endogène chez l'homme et l'animal à partir du glucose (figure 13). On retrouve la glucosamine physiologiquement dans de nombreux tissus, notamment le cartilage articulaire et le liquide synovial (104). En effet, une fois transformée en N-acétylglucosamine, la glucosamine agit comme précurseur des sous-unités disaccharidiques des glycosaminoglycanes comme l'acide hyaluronique ou le sulfate de kératane. L'isomérisation convertit la glucosamine en galactosamine, composant structural du sulfate de chondroïtine et du sulfate de dermatane. La glucosamine est principalement trouvée sous forme de glucosamine-6-phosphate dans le corps.

Le sulfate de glucosamine est synthétisé à partir de la chitine, obtenue à partir des fruits de mer.

On trouve principalement trois présentations de la glucosamine : le sulfate de glucosamine, le chlorhydrate de glucosamine et la N-acétyl-glucosamine (85). On trouve aussi la glucosamine sulfate cristalline dans laquelle le sulfate de glucosamine est combinée à des ions sulfate, sodium et chloride (104).

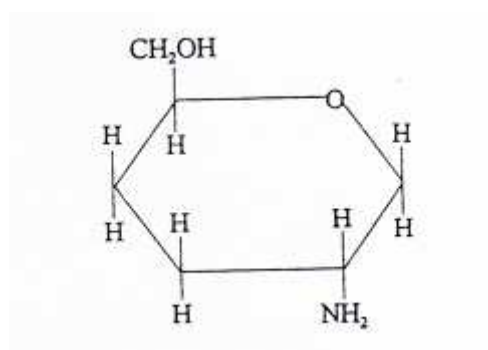


Figure 13 : Formule chimique de la glucosamine

Dans les spécialités vétérinaires, on trouve principalement le sulfate de glucosamine (LYPROFLEX®, SOFCANIS ARTICULATIONS®, ARTHROSENIOR®, LOCOX®, CARTIMAX®) et du chlorhydrate de glucosamine (FLEXIVET®, SERAQUIN®, COSEQUIN®).

II.2. Pharmacologie

II.2.1. Propriétés physiques de la glucosamine

La glucosamine est une petite molécule de masse moléculaire égale à 179,17. Elle est très soluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques hydrophiles comme le méthanol. Son pKa est de 6,91 à 37°C. Cela signifie que dans le sang (pH = 7,4), 25 % des molécules de glucosamine sont ionisées et dans l'intestin grêle (pH = 6,8), 46 %. Dans l'estomac (pH=1-3), la glucosamine est entièrement ionisée. Le pKa de la glucosamine est donc très favorable à une absorption au niveau de l'intestin grêle et lui permet de traverser facilement les barrières biologiques du corps. Par contre dans l'estomac la glucosamine existe sous une forme très polaire, ce qui constitue un obstacle au passage à travers les membranes cellulaires. (103)

II.2.2. Absorption et biodisponibilité

II.2.2.1. Après administration par voie veineuse

Une étude réalisée par Setnikar en 1986 (103) a montré que la glucosamine ne se liait pas aux protéines plasmatiques du rat, du chien ou de l'homme *in vitro*.

Pourtant, on obtient des résultats différents *in vivo*. Ainsi, l'étude de la pharmacocinétique du sulfate de glucosamine marqué au carbone 14, après injection IV de 10 mg/kg chez des chiens, a montré que la radioactivité diffusait d'abord librement dans les cellules sanguines puis disparaissait du plasma selon un modèle pharmacocinétique à deux compartiments. La radioactivité atteignait son minimum dans le plasma entre 30 et 60 minutes après administration. Ensuite elle augmentait jusqu'à atteindre un pic au bout de 8 heures (figure 14). Cette radioactivité n'était plus due à la glucosamine mais aux globulines plasmatiques α et β . L'incorporation de la radioactivité aux protéines plasmatiques semble étroitement liée à l'activité hépatique.

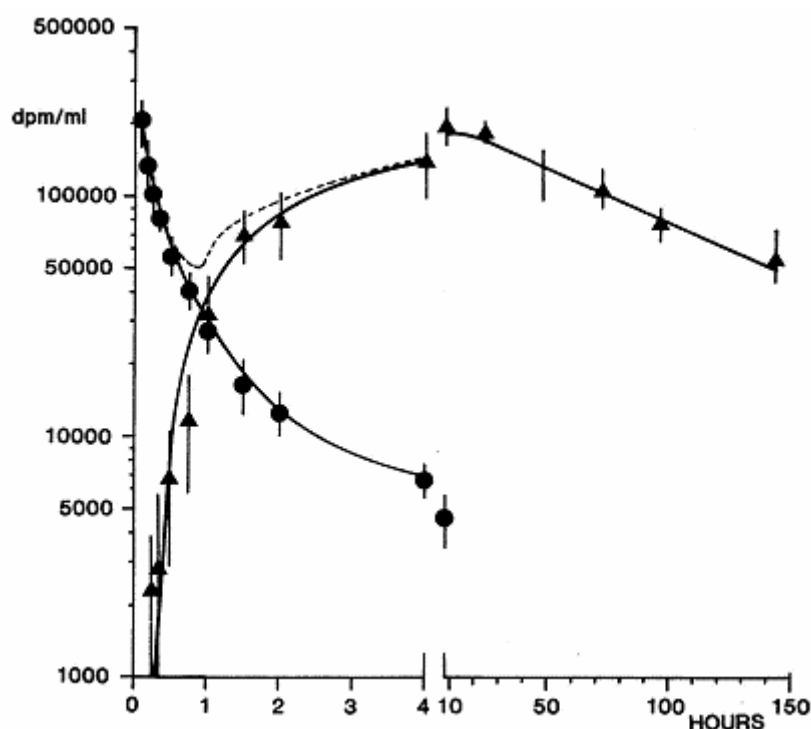


Figure 14 : Radioactivité (----, totale) exprimée en dpm/ml (dpm : désintégrations par minute), dans le plasma déprotéiné (●) (principalement due à la glucosamine) et dans les protéines plasmatiques (▲) (due aux fractions de glucosamine incorporées dans les globulines α et β) après injection IV de 10 mg/kg de sulfate de glucosamine marqué chez le chien (d'après 103).

Les résultats obtenus chez l'homme, le chien et le rat en 2001 après injection d'un simple bolus de sulfate de glucosamine marqué ont montré des profils plasmatiques similaires (104). La radioactivité de la glucosamine libre disparaissait rapidement du sang et était incorporée dans les globulines plasmatiques. Le temps nécessaire à l'incorporation de la moitié de la glucosamine sur les protéines plasmatiques ($t_{1/2}$ incorporation) a été évalué à 2,2 heures chez le chien et 2,7 heures chez l'homme. La radioactivité mesurée sur les globulines atteignait sa valeur maximale au bout de 8 heures chez le chien et 10 heures chez l'homme.

L'incorporation de la glucosamine dans les protéines plasmatiques n'a lieu qu'après administration *in vivo* et a été mise en évidence aussi après administration intramusculaire et orale. Le foie semble être l'acteur principal de cette incorporation. La radioactivité incorporée dans les protéines plasmatiques n'est pas détachée par précipitation acide et dénaturation des protéines plasmatiques. Lors de l'électrophorèse, la radioactivité migre avec les globulines (principalement les β -globulines). Ces propriétés laissent penser que la glucosamine marquée ou ses produits sont liés de façon covalente aux globulines plasmatiques. Par cette liaison, la glucosamine exogène peut-être transportée aux tissus périphériques dans lesquels elle peut-être détachée par des réactions enzymatiques et utilisée localement. (104)

Adebowale (1) a étudié la pharmacocinétique du chlorhydrate de glucosamine chez le chien. Après injection IV de 500 mg de cette molécule, la glucosamine plasmatique diminuait rapidement selon un modèle bi-exponentiel avec un temps de demi-vie de 0,52 heure (figure 15).

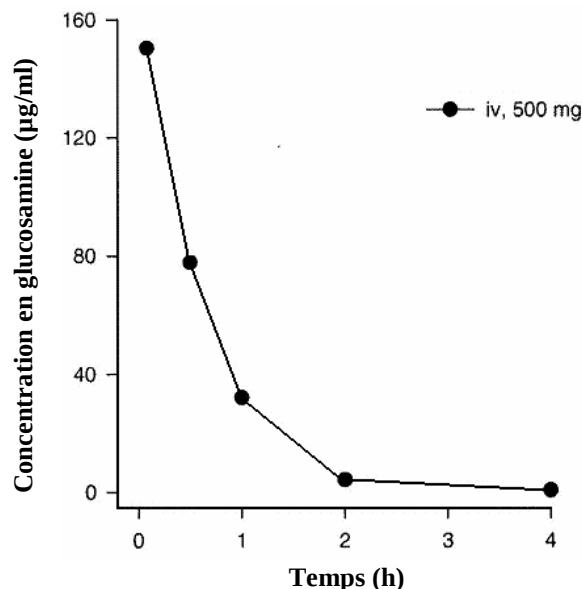


Figure 15 : Concentration plasmatique en glucosamine en fonction du temps chez un chien Beagle représentatif après injection intraveineuse de 500 mg d'hydrochloride de glucosamine (d'après 1).

II.2.2.2. Après administration intramusculaire

La cinétique et la biodisponibilité après administration IM ont été étudiées chez l'homme avec du sulfate de glucosamine marqué (103). La radioactivité était retrouvée dans le plasma 30 minutes après injection et suivait ensuite le même profil qu'après une administration IV. La biodisponibilité relative a été évaluée à 93 %, d'après la radioactivité retrouvée dans les protéines plasmatiques.

II.2.2.3. Après administration orale

II.2.2.3.1. Sulfate de glucosamine

a/ Chez le chien

L'étude de Setnikar de 1986 (103) a montré qu'après administration orale de sulfate de glucosamine marqué chez le chien, la radioactivité apparaissait dans le plasma au bout de 15

minutes et augmentait jusqu'à atteindre le pic en 24 heures. Ensuite elle diminuait lentement de façon linéaire avec un $t_{1/2}$ d'environ 60 heures. De la même manière qu'après administration IV ou IM il a été observé que la radioactivité était rapidement retrouvée dans les protéines plasmatiques (au bout d'une heure) pour atteindre un pic à 30 heures post-administration. Après administration par voie orale la glucosamine paraît donc être absorbée rapidement au niveau du tractus gastrointestinal. L'absorption est bonne et évaluée à 87 %.

b/ Administration répétée chez l'homme

Une étude de 2005 réalisée chez l'homme (90) a étudié la biodisponibilité et la pharmacocinétique de la glucosamine après administration répétée de différentes doses de sulfate de glucosamine (750, 1500 et 3000 mg/j en une prise pendant 3 jours consécutifs). Cette étude était la première à utiliser des moyens permettant de détecter de très faibles doses plasmatiques de glucosamine, ce qui a permis de quantifier la glucosamine endogène et de la soustraire aux concentrations mesurées pendant l'expérience, afin de ne prendre en compte que la glucosamine exogène. Il est apparu que la glucosamine était rapidement absorbée et présente dans le plasma après administration orale. Les pics de concentration plasmatique ont été atteints en moyenne 3-4 heures après administration de chaque dose, avec une concentration 30 fois supérieure à la valeur de base (pour l'administration de 1500 mg). Les profils pharmacocinétiques étaient proportionnels entre 750 et 1500 mg de glucosamine. Par contre, après administration de 3000 mg de glucosamine, les concentrations plasmatiques sont apparues inférieures à celles auxquelles on aurait pu s'attendre. Ceci pourrait être la conséquence d'une saturation du processus d'absorption.

II.2.2.3.2. Chlorhydrate de glucosamine

a/ Chez le rat

Une étude de 2002 menée chez le rat (2) a montré qu'après administration de 350 mg/kg de chlorhydrate de glucosamine l'absorption était rapide avec une concentration plasmatique maximale de 18,8 µg/ml obtenue au bout de 9 minutes. Par contre, la biodisponibilité serait seulement de 22 %. Cette étude remet aussi en cause l'effet d'un premier passage hépatique, étant donné qu'après administration intrapéritonéale la biodisponibilité était complète. Cette faible biodisponibilité serait donc due à de grosses pertes dans le tractus digestif.

b/ Administration répétée chez le chien

Adebowale (1) a étudié la pharmacocinétique et la biodisponibilité du chlorhydrate de glucosamine après administration unique et répétée chez le chien. Dans cette étude, le chlorhydrate de glucosamine a été administré associé à du sulfate de chondroïtine (sous forme de Cosequin®). Ainsi, huit chiens Beagles ont d'abord reçu une administration unique de 1500 ou 2000 mg de glucosamine. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes étaient alors respectivement de 8,95 µg/ml au bout de 1,5 heure et de 12,4 µg/ml au bout de 1,63 heures. L'absorption serait donc rapide après administration orale. La biodisponibilité quant à elle était faible et comprise entre 12,1 et 12,7 %.

Les chiens ont ensuite reçu 1500 mg de glucosamine (associés à 1200 mg de chondroïtine) pendant 7 jours, puis 3000 mg de glucosamine (associés à 2400 mg de chondroïtine) les 7 jours suivants. Contrairement à la chondroïtine, la glucosamine ne s'est pas accumulée dans le plasma et aucune différence significative n'a été observée entre l'administration simple et les administrations répétées, que ce soit pour les concentrations plasmatiques maximales ou la biodisponibilité.

II.2.3. Distribution

Lorsque la glucosamine se retrouve sous forme libre dans le plasma, elle diffuse rapidement dans la plupart des organes en traversant très facilement les barrières biologiques. Ainsi, on la retrouve dans le cerveau à des concentrations similaires à celles du plasma. D'autres organes et tissus quant à eux semblent concentrer la glucosamine. Le plus important est le foie qui utilise la glucosamine pour des biosynthèses. Le cartilage articulaire a lui aussi la capacité de concentrer et retenir la glucosamine. (103)

Après une injection intraveineuse de 10 mg/kg de sulfate de glucosamine marqué chez le chien (104), la radioactivité a été mesurée et retrouvée au bout de deux heures dans tous les organes et tissus étudiés, notamment le foie, les reins, le cerveau, le cartilage de la tête fémorale, les muscles squelettiques, le tissu sous-cutané, la graisse péri-rénale, la moelle osseuse, les testicules (ou ovaires et utérus). La concentration la plus importante a été trouvée dans le foie, avec 45 % de la dose administrée présente dans celui-ci deux heures après injection.

Le foie est le principal organe de la clairance de la glucosamine exogène et de ses biotransformations. Il existe plusieurs mécanismes de biotransformation de la glucosamine :

- liaison covalente de la glucosamine aux globulines plasmatiques pour le transport dans les tissus,
- biosynthèse de N-acétylglucosamine stockée dans le cytoplasme des hépatocytes,
- biosynthèse de glycoprotéines et lipoprotéines,
- dégradation métabolique de la glucosamine et production de CO₂.

De grandes quantités de glucosamine sont aussi trouvées dans les reins, responsables de son excrétion dans les urines.

Il est aussi important de remarquer que 2 heures après injection la glucosamine était retrouvée en quantité importante dans le cartilage articulaire, avec une concentration deux fois supérieure à celle trouvée dans les globulines plasmatiques.

Quatre heures après administration orale de 10 mg/kg de glucosamine marquée chez le chien, la radioactivité était présente dans de nombreux tissus de façon significative (les mêmes qu'après administration IV), avec la plus haute concentration retrouvée dans le foie (19,3 % de la radioactivité administrée retrouvée dans le foie ; concentration 6 fois plus importante que dans les globulines plasmatiques). Les reins ont aussi concentré la glucosamine. Enfin, il est important de noter dès 4 heures après administration la présence de radioactivité dans le cartilage articulaire, encore détectable après 6 jours. (104)

II.2.4. Excrétion

Après administration intraveineuse de sulfate de glucosamine marqué chez le chien (103), après 6 jours d'observation, 35,9 % de la radioactivité administrée était excrétée dans les urines et les fèces, avec une radioactivité fécale égale à 5 % de la radioactivité urinaire. La plus grande partie de la radioactivité urinaire (87 %) était excrétée dans les premières 24 heures, et était majoritairement due à la glucosamine (80 %).

La présence de CO₂ marqué au carbone 14 a aussi été mise en évidence dans l'air expiré mais n'a pas été mesurée.

Dans cette même étude, après administration orale de sulfate de glucosamine marqué chez le chien, 12,7 % de la radioactivité absorbée était excrétée dans les fèces dans les 6 jours suivant l'administration. Au total, 22,3 % de la radioactivité était excrétée par voie urinaire et fécale.

Une autre étude (104) montre des résultats similaires et montre que l'excrétion urinaire et fécale est quasiment complète après 48 heures. Des quantités non négligeables de CO₂ marqué étaient à nouveau retrouvées dans l'air expiré, mais non mesurées.

II.3. Mode d'action

II.3.1. La glucosamine stimule la synthèse des protéoglycanes

Une étude de Bassleer (10) montre que le sulfate de glucosamine stimulerait la production de protéoglycanes *in vitro*. Des chondrocytes humains ont été prélevés chez des patients atteints d'arthrose et mis en culture avec du sulfate de glucosamine pendant 12 jours. La synthèse d'ADN a été mesurée, ainsi que la production de protéoglycanes et de collagène de type II. Les résultats ont montré une augmentation significative de la quantité de protéoglycanes synthétisés de 38 % pour 10 µg/ml de sulfate de glucosamine et de 54 % pour 100 µg/ml. Cette augmentation est toujours observée 4 jours après retrait du sulfate de glucosamine du milieu de culture après 12 jours à 100 µg/ml de glucosamine. Il semblerait que la glucosamine stimule de manière spécifique la synthèse des monomères de protéoglycanes capables de s'assembler par la suite pour former les aggrécane. Par contre, la synthèse d'ADN et la production de collagène de type II restent inchangées.

D'autres études plus récentes vont dans le même sens. L'une d'entre elles met en évidence une augmentation significative de la protéine axiale des aggrécane, due à une augmentation de l'expression du gène correspondant (augmentation de synthèse des ARNm) (36).

Enfin, plusieurs études montrent une relation dose-dépendante entre l'augmentation de la synthèse des protéines et la concentration de glucosamine. (36, 94)

II.3.2. La glucosamine prévient la dégradation du cartilage

II.3.2.1. Effets sur les métalloprotéases

Une étude de Dodge (36) *in vitro* sur des chondrocytes arthrosiques humains stimulés par l'IL-1β a montré une diminution dose-dépendante de la production des métalloprotéases MMP-3 après incubation pendant 72 heures en présence de sulfate de glucosamine à des

concentrations allant de 10 à 30 µg/ml. Cette baisse de production était accompagnée d'une diminution parallèle de l'activité enzymatique

Il a aussi été démontré dans une étude *in vitro* sur des chondrocytes humains (94) que le sulfate de glucosamine diminuait de manière significative l'activité collagénolytique des cellules de manière dose-dépendante aux concentrations de 20 et 100 µg/ml, avec une baisse respective de 21 % et 30 %. La synthèse et la libération de phospholipase A2, une enzyme pro-inflammatoire, n'ont pas été modifiées en présence de sulfate de glucosamine, mais l'activité cellulaire de cette enzyme a largement été diminuée.

II.3.2.2. Effets sur les médiateurs de l'inflammation

Une étude *in vitro* de Chan, déjà mentionnée dans le chapitre sur la chondroïtine (22), a eu pour but d'évaluer l'effet de la glucosamine sur l'expression des gènes responsables de la synthèse de monoxyde d'azote et de PGE₂ dans des explants de cartilage articulaire, ainsi que sur leur production. Ces explants de cartilage ont d'abord été stimulés à l'aide d'IL-1. La glucosamine était utilisée à la concentration de 5 µg/ml. La glucosamine s'est révélé diminuer de manière significative l'expression des gènes codant pour l'enzyme responsable de la production de NO, de même que ceux codant pour la COX-2 et pour la PGE₂ synthase. Ces effets se traduisent par une diminution de la production de NO et de PGE₂, ce qui expliquerait les propriétés anti-inflammatoires de la glucosamine.

Une autre étude *in vitro* sur des chondrocytes humains (58) a permis de mesurer les synthèses de COX-1 et de COX-2 (enzyme responsable de la synthèse de PGE₂) suite à une stimulation par de l'IL-1β. Il a ainsi été montré que le sulfate de glucosamine à la dose de 1000 µg/ml inhibait de façon significative la synthèse de COX-2. Par contre ni l'IL-1β ni le sulfate de glucosamine ne modifient la synthèse de COX-1. La production de PGE₂ dans des cultures de chondrocytes pré-incubées avec la glucosamine et stimulées avec l'IL-1β a été elle aussi inhibée par la glucosamine à la dose de 1000 µg/ml. Cependant, cette étude est à considérer avec prudence car la glucosamine est ici utilisée à une dose 100 fois supérieure à celle atteinte dans le plasma après administration orale.

II.3.2.3. Effets sur le facteur nucléaire kappa B

Largo et al (58) ont étudié l'effet *in vitro* du sulfate de glucosamine sur le facteur nucléaire kappa B, qui est une protéine qui se lie de manière spécifique à des séquences d'ADN et active sa transcription. De nombreux gènes impliqués dans la physiopathologie de l'arthrose sont NFκB-dépendants, parmi lesquels celui de la COX-2. Des chondrocytes humains ont été prélevés chez des patients souffrant d'arthrose, puis mis en culture et stimulés par une cytokine pro-inflammatoire, l'IL-1β. Auparavant, certains auront été pré-incubés avec du sulfate de glucosamine, de la N-acétylglucosamine ou du chlorhydrate de galactosamine. On observe alors une inhibition significative de l'activation du facteur nucléaire kappa B de façon dose-dépendante chez les chondrocytes pré-incubés avec le sulfate de glucosamine. Par contre, il n'a pas été observé d'inhibition significative du facteur nucléaire kappa B avec la N-acétylglucosamine ou le chlorhydrate de galactosamine.

II.4. Effets cliniques et radiologiques

II.4.1. Effets cliniques

II.4.1.1. Sulfate de glucosamine

Müller-Faßbender (84) a étudié chez l'homme les effets du sulfate de glucosamine en comparaison avec un anti-inflammatoire non stéroïdien, l'ibuprofène, dans une étude randomisée en double aveugle. Pendant 4 semaines, 100 patients ont reçu 1500 mg/j de sulfate de glucosamine en 3 prises par jour, et 99 patients ont reçu 1200 mg/j d'ibuprofène en 3 prises aussi. L'évolution des symptômes a été évaluée grâce à l'indice algofonctionnel de Lequesne, dont l'évolution est montrée en figure 16. Ainsi, on a observé que, dans les deux groupes, l'indice diminuait progressivement jusqu'à un score identique au bout des quatre semaines de traitement. Cependant la cinétique s'est avérée différente entre les deux groupes. En effet, la diminution du score de douleur a été plus rapide dans le cas de l'ibuprofène, puisque la moitié de la diminution totale a été atteinte au bout d'une semaine, alors qu'il a fallu deux semaines dans le groupe glucosamine sulfate.

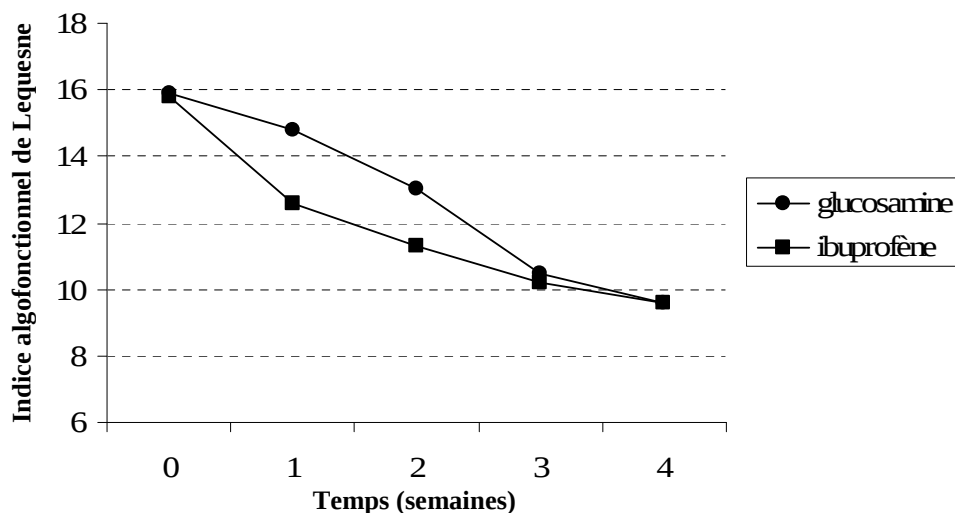


Figure 16 : Evolution de l'indice algofonctionnel de Lequesne chez des patients arthrosiques ayant reçu 1500 mg/j de sulfate de glucosamine ou 1200 mg/j d'ibuprofène pendant 4 semaines (d'après 84).

Cette étude montre que le sulfate de glucosamine a des effets similaires à ceux de l'ibuprofène dans la diminution des symptômes liés à l'arthrose chez l'homme, mais avec une cinétique différente, puisque les patients ayant reçu l'ibuprofène perçoivent un effet bénéfique plus rapide et prononcé dans les deux premières semaines de traitement, alors que les patients ayant reçu le sulfate de glucosamine n'en perçoivent les effets qu'après deux semaines de traitement.

Reginster (98) a étudié les effets de la glucosamine chez l'homme sur le long terme dans un essai clinique randomisé avec contrôle placebo. 212 patients atteints d'arthrose du genou ont participé à l'étude. 106 ont reçu 1500 mg/j de sulfate de glucosamine en une seule prise ; parmi eux 68 ont suivi le traitement pendant 3 ans. Les 106 autres patients ont reçu un placebo, 71 ont terminé l'étude. La sévérité des symptômes a été mesurée grâce à l'indice de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) (voir annexe 4). Après 3 ans de traitement, une amélioration des symptômes avec baisse de l'indice de WOMAC de 24,3 % a été constatée chez les patients ayant reçu la glucosamine, alors que dans le groupe placebo les symptômes se sont aggravés et l'indice de WOMAC a subi une hausse de 9,8 % (figure 17). La différence entre les deux groupes s'est avérée significative ($p=0,016$).



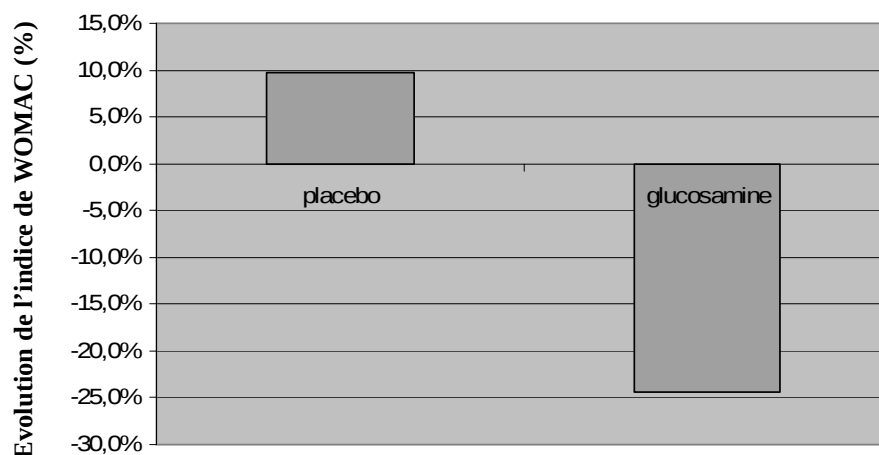


Figure 17 : Evolution de l'indice de WOMAC (%) dans le groupe placebo et dans le groupe glucosamine après 3 ans de traitement chez des patients souffrant de gonarthrose (d'après 98).

Il existe une autre étude randomisée sur 3 ans réalisée en double aveugle avec contrôle placebo (88). Cette étude a regroupé au départ 202 patients avec arthrose du genou qui ont reçu soit 1500 mg/j de sulfate de glucosamine en une prise, soit un placebo. Au final, 55 ont terminé l'étude dans le groupe placebo et 66 dans le groupe glucosamine. Les analyses statistiques ont été réalisées en intention de traitement. L'intensité des symptômes a été mesurée avec les indices de Lequesne et de WOMAC (figure 18). On a observé une baisse de ces indices à la fois dans le groupe glucosamine et dans le groupe placebo, avec toutefois une diminution significativement plus importante dans le groupe glucosamine ($p=0,002$ pour l'indice de Lequesne et $p=0,01$ pour l'indice de WOMAC).

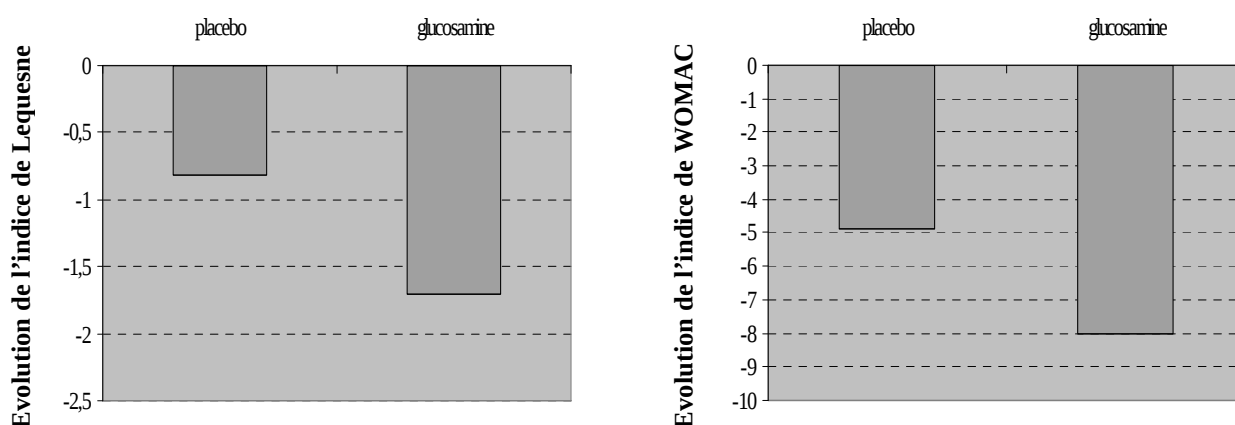


Figure 18 : Evolution de l'indice de Lequesne et de l'indice de WOMAC chez des patients arthrosiques ayant reçu pendant 3 ans soit 1500 mg/j de glucosamine soit un placebo (d'après 88)

L'indice de Lequesne a été mesuré tous les 3 mois dans les 2 groupes. Son évolution est montrée en figure 19. Ainsi, dans le groupe glucosamine, l'amélioration des symptômes est progressive et constante par rapport au groupe placebo, en particulier la première année. Lors des deux années suivantes on observe une stabilisation de l'indice.

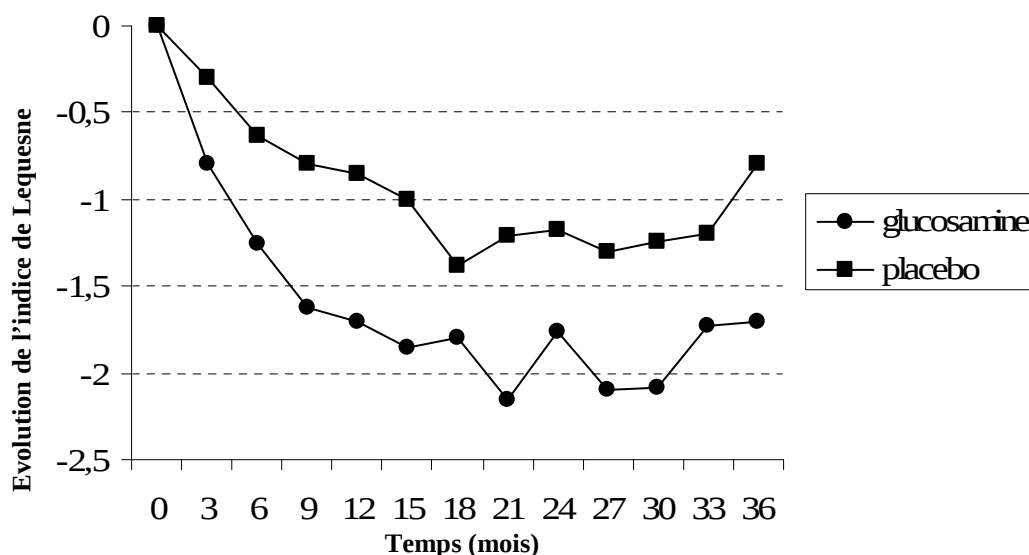


Figure 19 : Evolution de l'indice de Lequesne au cours des 3 ans de traitement chez des patients ayant reçu soit 1500 mg/j de glucosamine, soit un placebo (d'après 88).

Pourtant, une étude de Rindone réalisée en 2000 (100) n'a pas montré de supériorité de la glucosamine par rapport au placebo. Dans cet essai clinique randomisé en double aveugle avec contrôle placebo regroupant 98 patients, un groupe a reçu 1500 mg/j de glucosamine en trois prises par jour pendant deux mois, et un groupe a reçu un placebo. L'évaluation de la douleur a été mesurée au repos et à la marche grâce à l'échelle visuelle analogique à J30 et à J60. Cette étude n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement au niveau des scores de douleur ni à J30, ni à J60, et n'a pas non plus montré de différence entre les modifications des scores des deux groupes entre J0 et J60. Cette étude remet donc en cause une efficacité antalgique de la glucosamine. Certes, cet essai a duré deux mois, mais l'étude de Müller-Faßbender avait montré une diminution de l'indice algofonctionnel de Lequesne au bout de deux semaines seulement.

De plus, d'après une méta-analyse récente (34) déjà mentionnée dans le chapitre sur le sulfate de chondroïtine, la plupart des essais cliniques ne seraient pas vraiment fiables. Cette étude, qui mentionne les nombreuses faiblesses méthodologiques des essais cliniques (voir

I.4.1.1.2.), arrive à la conclusion que le sulfate de glucosamine serait inefficace sur les arthroses légères, et que son efficacité sur les arthroses sévère reste encore à prouver.

II.4.1.2. Chlorhydrate de glucosamine

Toutes les études mentionnées précédemment ont testé l'efficacité du sulfate de glucosamine. Cependant, plusieurs spécialités vétérinaires et humaines contiennent de la glucosamine sous forme de chlorhydrate de glucosamine. Une étude de Clegg (27) a permis d'observer les effets cliniques de cette molécule. Dans cette étude, 242 patients ont reçu 1500 mg/j de chlorhydrate de glucosamine en 3 prises par jour pendant 24 semaines (soit 6 mois). La réponse au traitement n'a pas montré de différence significative par rapport au groupe placebo.

Cette étude est a priori la seule s'intéressant au chlorhydrate de glucosamine. Elle suggère que le sulfate de glucosamine serait plus efficace que le chlorhydrate de glucosamine. Cependant il serait intéressant de comparer ces deux molécules dans une même étude afin de pouvoir conclure au mieux. De plus, d'après la méta-analyse de Distler et Anguelouch (34), de la même manière que le sulfate de glucosamine et le sulfate de chondroïtine, le chlorhydrate de glucosamine serait inefficace sur les arthroses légères et le doute persisterait sur les arthroses sévères.

II.4.2. Effets sur les images radiologiques

Les deux essais cliniques réalisés sur trois ans (88, 98) se sont aussi attaché à observer l'évolution de la maladie arthrosique grâce aux critères radiologiques. Elles ont ainsi évalué, chacune avec une méthode publiée et validée, l'épaisseur moyenne de l'interligne articulaire, dont l'évolution est représentée en figure 20.

Dans l'étude de Reginster (98), la valeur de l'interligne articulaire est restée sensiblement la même au cours des trois années d'étude chez les patients ayant reçu de la glucosamine, alors que dans le groupe placebo on a observé un pincement de cette interligne. La différence entre les deux groupes était significative ($p=0,043$).

Dans l'étude de Pavelka (88), on a aussi observé une différence significative entre les deux groupes en faveur du groupe glucosamine ($p=0,01$).

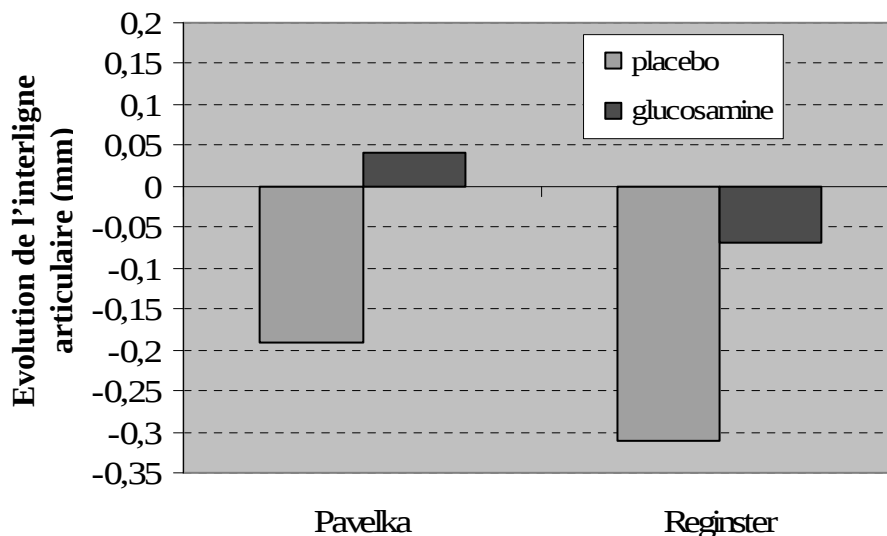


Figure 20 : Evolution de l'interligne articulaire (mm) dans les études de Reginster (d'après 95) et Pavelka (d'après 85) après 3 ans de traitement chez des patients arthrosiques ayant reçu soit 1500 mg/j de sulfate de glucosamine, soit un placebo.

Une autre étude (17) a permis d'observer l'évolution radiographique de l'arthrose du genou chez des patients ayant reçu du sulfate de glucosamine (posologie non mentionnée) pendant 3 ans. C'est une étude randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo. Sur les 212 patients de départ, 71 ont fini l'étude dans le groupe placebo et 68 dans le groupe glucosamine. Les patients ont été divisés en quatre sous-groupes en fonction de la valeur de départ de l'épaisseur de l'interligne articulaire, et donc du stade de la maladie. Ainsi, les patients ayant une interligne articulaire plus épaisse (sous-groupe 4) étaient atteints moins sévèrement.

Dans le groupe placebo une différence significative d'évolution a été observée entre les sous-groupes 1 et 4, en faveur des patients les plus sévèrement atteints ($p=0,01$). Ainsi, l'interligne articulaire a présenté une augmentation de l'interligne de 3,8 % chez les patients les plus sévèrement atteints (soit une évolution favorable), alors qu'elle a diminué de 14,9 % dans le sous-groupe 4 (figure 21). Au bout de trois ans, le risque d'avoir un pincement de l'interligne articulaire de plus de 0,5 mm est 2,39 fois supérieur chez les patients avec une arthrose moins avancée au départ que dans le cas d'une arthrose plus sévère.

Dans le groupe traité au sulfate de glucosamine, les patients du sous-groupe 1 ont vu leur interligne articulaire augmenter de 6,2 % après trois ans de traitement, soit deux fois plus que dans le groupe placebo. Quant aux patients les moins atteints, cette valeur a diminué de 6 %.

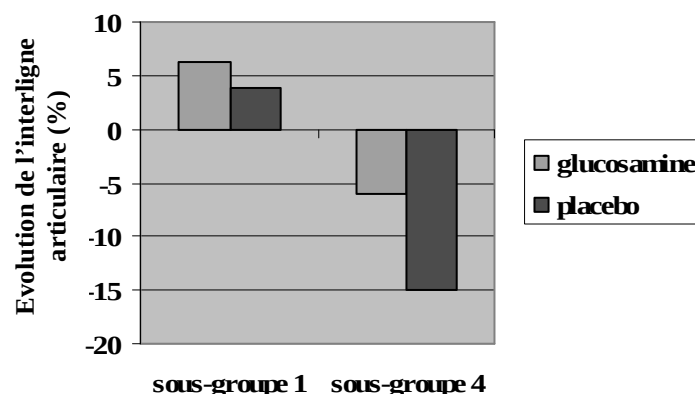


Figure 21 : Evolution de l'interligne articulaire chez des patients arthrosiques dans les sous-groupe 1 (patients atteints le plus sévèrement) et 4 (patients atteints le moins sévèrement) après 3 ans de traitement (sulfate de glucosamine ou placebo) (d'après 17).

Chez les patients les plus sévèrement atteints, la différence entre le groupe placebo et le groupe glucosamine n'est pas significative ($p=0,7$). Par contre, dans le sous-groupe 4, on observe une différence significative entre les deux traitements ($p=0,01$).

Cette étude est donc intéressante puisqu'elle montre que chez les patients les moins atteints la progression de la maladie est beaucoup plus rapide, mais de tels patients répondent beaucoup mieux à un traitement au sulfate de glucosamine.

D'après la méta-analyse de Distler et Anguelouch (34), les effets cliniques de la glucosamine ne seraient visibles que sur des patients avec une arthrose déjà avancée. Cette étude montre qu'au niveau des images radiologiques, les effets sont plus importants sur des arthroses légères. Il semble donc que, malgré le défaut d'amélioration clinique sur les arthroses débutantes, la glucosamine aurait des effets bénéfiques sur l'articulation en limitant la progression de la maladie.

II.5. Tolérance

Aucune étude avec contrôle placebo n'a mis en évidence d'effet secondaire causé par la glucosamine de façon significative (88, 98). Les effets secondaires les plus mentionnés sont des problèmes liés au tractus gastrointestinal (douleur abdominale), mais aucune relation avec la glucosamine n'a pu être établie de façon sûre.

Cependant, un cas de polyurie-polydipsie a été rapporté chez un chien suite à l'augmentation de la dose de son traitement à la glucosamine de 500 à 1000 mg/j (16). Une analyse sanguine

a révélé un glucose normal, et un retour à la posologie initiale de glucosamine a permis un retour à la normale. Aucun test plus poussé n'a été réalisé sur ce Labrador âgé de 11 ans.

Une étude a consisté à mesurer l'évolution de la concentration plasmatique d'insuline lors d'un état hyperglycémique créé chez des rats ayant reçu une perfusion de glucosamine ou de soluté physiologique (105). Chez les rats ayant reçu la glucosamine, la concentration d'insuline était beaucoup moins élevée que celle mesurée chez les rats ayant reçu le soluté physiologique ($p < 0,0001$). Une concentration élevée de glucosamine plasmatique permettrait donc de recréer chez des rats normaux le déficit en insuline observé chez les rats diabétiques. Le mécanisme est mal connu mais la glucosamine serait à l'origine d'un dysfonctionnement des cellules β du pancréas, et donc d'une hyperglycémie secondaire associée à une PuPd. Ceci pourrait expliquer ce qui a été observé chez ce chien. Il faut donc être prudent dans l'utilisation de cette molécule, et l'éviter chez les chiens diabétiques ou prédisposés à cette maladie, en particulier les chiens âgés et/ou en surpoids.

Chez l'homme aussi quelques cas d'allergie ont été rapportés suite à l'utilisation de sulfate de glucosamine obtenue à partir de fruits de mer. Il convient donc d'éviter cette molécule chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux fruits de mer. Ce genre de problème n'a pas été observé chez le chien. (46)

III. Association glucosamine/sulfate de chondroïtine

En médecine vétérinaire, de nombreuses spécialités associent la glucosamine et la chondroïtine. Certaines ont choisi d'associer le chlorhydrate de glucosamine au sulfate de chondroïtine (COSEQUIN®, FLEXIVET START®, SERAQUIN®), d'autres associent le sulfate de glucosamine à la chondroïtine (SOFCANIS®, ARTHROSENIOR®, LOCOX®). Cependant, toutes ces spécialités contiennent aussi d'autres principes actifs à but thérapeutique (COSEQUIN® : manganèse, ascorbate ; FLEXIVET START® : sulfate de zinc ; SERAQUIN® : extrait de curcuma, SOFCANIS® : méthylsulfonyl méthane, vitamine C ; ARTHROSENIOR® : harpagophytum, reine des prés ; LOCOX® : méthylsulfonyl méthane, vitamine E, vitamine C, sulfate de zinc, sulfate de manganèse, extraits végétaux).

Nous avons vu que la glucosamine stimulait la synthèse des protéoglycanes et prévenait la dégradation du cartilage en agissant sur les métalloprotéases et en limitant l'inflammation. La chondroïtine exerce aussi des effets bénéfiques sur le cartilage puisqu'elle stimule la synthèse des protéoglycanes de bonne qualité fonctionnelle et inhibe les facteurs de dégradation du cartilage. Il est donc intéressant d'étudier ces deux molécules associées afin de voir si leurs effets sont simplement complémentaires ou plutôt synergiques.

III.1. Association chlorhydrate de glucosamine/sulfate de chondroïtine

Chez l'homme, une étude a observé les effets du chlorhydrate de glucosamine associé au sulfate de chondroïtine (27). Pendant 24 semaines, les patients ont reçu soit 1500 mg de glucosamine en trois prises par jour, soit 1200 mg de chondroïtine en trois prises par jour, soit les deux associés. Un groupe a aussi reçu un placebo. Chaque groupe était composé d'un peu plus de 300 patients, parmi lesquels environ 250 ont fini l'étude. L'évolution des symptômes a été mesurée grâce à l'indice de WOMAC, mais il n'a montré d'amélioration significative dans aucun des groupes de traitement par rapport au groupe placebo. Par contre, lorsque les patients ont été divisés en deux sous-groupes en fonction de la gravité des symptômes au

départ, on observe une amélioration significative de l'indice de WOMAC chez les patients avec une douleur modérée à sévère ayant reçu l'association de chlorhydrate de glucosamine et de sulfate de chondroïtine par rapport au groupe placebo ($p=0,002$), alors que dans les autres groupes de traitement on n'observe pas de différence significative.

L'association de glucosamine et de chondroïtine paraît donc plus efficace que l'utilisation simple d'une molécule chez les patients arthrosiques avec des symptômes modérés à sévères.

III.2. Association chlorhydrate de glucosamine/sulfate de chondroïtine /manganèse/ascorbate

En médecine vétérinaire, il existe de nombreuses études réalisées sur l'association chlorhydrate de glucosamine (500 mg) – sulfate de chondroïtine (400 mg) – manganèse (10 mg) – ascorbate (60 mg) (COSEQUIN®). En médecine humaine, ce médicament est connu sous le nom de COSAMIN®DS.

Une équipe aux Etats-Unis a réalisé une enquête auprès des praticiens américains exerçant en clientèle canine afin de voir comment ils percevaient l'efficacité du Cosequin® en clinique (4). Environ 3000 praticiens (parmi lesquels la moitié était des utilisateurs courants de ce produit) ont participé à cette étude ; ils ont été choisis au hasard et contactés par courrier avec un questionnaire à remplir et à renvoyer. L'équipe a obtenu 82 % de réponses. Parmi les vétérinaires interrogés, 64 % ont déclaré utiliser régulièrement le Cosequin® (98 % dans le groupe des utilisateurs et 24 % dans l'autre groupe). Le coût élevé du produit était la raison principale invoquée pour justifier la non-prescription de ce médicament (61 % des cas), mais 5 % des non-prescripteurs ont évoqué un manque d'efficacité du produit.

Dans le traitement des boïteries, 59 % des praticiens ont dit l'utiliser en association avec un autre traitement, et 72 % ont rapporté une diminution du traitement concomitant lorsque le Cosequin® était utilisé, ce qui est en accord avec certains résultats obtenus dans les précédentes études sur la chondroïtine et la glucosamine. La majorité des praticiens utilisant ce médicament ont estimé l'efficacité clinique bonne à excellente dans l'amélioration de la mobilité (90 %), dans la diminution de la douleur (83 %) et dans l'amélioration de la démarche (85 %).

Un autre résultat est assez surprenant puisque 83 % des vétérinaires ont estimé que la réponse au traitement apparaissait dans les quatre premières semaines. Cependant, les études menées

sur la chondroïtine et la glucosamine montrent que l'effet clinique est plus long à se mettre en place. Plusieurs hypothèses sont donc à suggérer pour comprendre ce résultat : soit un effet de type placebo, soit un mécanisme d'action différent à l'origine d'une amélioration plus rapide de la boiterie, soit un effet chondroprotecteur effectivement plus rapide à se mettre en place que ce qui a été décrit auparavant.

Enfin, peu d'effets secondaires ont été observés, seulement 20 % des utilisateurs ont déclaré en avoir constaté. Dans la majorité des cas, ces effets secondaires étaient d'origine gastrointestinale (88 %).

L'avis des praticiens est donc plutôt favorable à l'utilisation du Cosequin®, mais des études scientifiques en double aveugle avec contrôle sont nécessaires afin de démontrer, si elle existe, la réelle efficacité de ce produit.

III.2.1. Rôles du manganèse et de l'ascorbate

III.2.1.1. Le manganèse

Le déficit en manganèse est à l'origine d'anomalies squelettiques dans de nombreuses espèces. Les analyses chimiques et biologiques de ces anomalies ont révélé un déficit en glycosaminoglycanes, le plus affecté étant le sulfate de chondroïtine. Il a été démontré que ce déficit en glycosaminoglycanes serait dû à un trouble dans la synthèse de ces molécules, mis en évidence par une diminution de l'incorporation de sulfate marqué dans le cartilage chez des poulets carencés en manganèse (14). En fait, beaucoup d'enzymes impliquées dans la synthèse de chondroïtine ont besoin de manganèse pour une activité optimale *in vitro* (61, 62). Il a aussi été montré chez le poulet que, lors de carence en manganèse, le nombre de récepteurs au manganèse augmente dans le tissu déficient (64). Ainsi, le manganèse serait aussi nécessaire à l'activité des enzymes *in vivo*.

Le manganèse est donc un cofacteur enzymatique nécessaire pour la synthèse de sulfate de chondroïtine dans le cartilage. Il semble donc y avoir un intérêt particulier à l'addition de manganèse dans les chondroprotecteurs pour une efficacité optimale.

III.2.1.2. L'ascorbate

L'acide ascorbique est un antioxydant puissant, qui réduit les ions métaux en leur forme biologiquement active, et prévient les dommages tissulaires dus aux radicaux libres. Par exemple, il permet de réduire le fer en sa forme active nécessaire pour la synthèse du collagène (26). Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence, en l'absence d'acide ascorbique, une accumulation tissulaire de procollagène parallèlement à une diminution de la quantité de collagène mature (26, 106, 108).

D'après une étude sur des chondrocytes bovins *in vitro*, en présence d'acide ascorbique, une augmentation de l'expression des gènes codant pour les collagènes de type I, II, X et pour les métalloprotéases MMPs-2 et -13 est aussi constatée, mais la synthèse de collagène ne serait pas augmentée. Par contre, les chondrocytes semblent synthétiser proportionnellement plus de collagène de type I par rapport au collagène total (30 à 45 % contre 5 à 15 % en l'absence d'ascorbate). La synthèse de glycosaminoglycanes, quant à elle, n'est pas modifiée (102).

Enfin, l'acide ascorbique stimulerait aussi la prolifération et la maturation chondrocytaire en stimulant l'expression phénotypique de protéines caractéristiques de l'hypertrophie et de la maturation chondrocytaire comme le collagène de type X (108), et en augmentant l'activité de la phosphatase alcaline, enzyme impliquée dans la maturation cellulaire (102, 106).

III.2.2. Etudes *in vitro*

III.2.2.1. Effets de l'association chondroïtine/glucosamine/manganèse/ascorbate sur la synthèse et la dégradation des protéoglycanes

Lippiello (70) a étudié *in vitro* les effets de l'association de glucosamine (150 µg/ml), de sulfate de chondroïtine (140 µg/ml) et de manganèse ascorbate (200 µg/ml) sur la synthèse et la dégradation des protéoglycanes sur des chondrocytes bovins grâce à l'utilisation de sulfate marqué. Les cultures ont été exposées au traitement pendant 4 heures. L'incorporation de sulfate 35 dans les glycosaminoglycanes a montré une différence significative dans toutes les cultures par rapport au groupe placebo (glucosamine : +33% ; chondroïtine : +33% ; association glucosamine/chondroïtine : +94 %). Cette étude a aussi montré qu'il y avait une véritable synergie entre la glucosamine et la chondroïtine, puisque l'effet obtenu lorsque les

deux molécules sont associées était supérieur à celui que l'on aurait obtenu en additionnant simplement les deux effets ($p < 0,003$).

En ce qui concerne la dégradation des protéoglycanes, les auteurs ont observé, par rapport au groupe témoin, une inhibition significative de la libération de sulfate 35 en présence de l'association glucosamine/chondroïtine/manganèse ascorbate (-25 %, $p < 0,001$) et en présence de sulfate de chondroïtine (-21%, $p < 0,003$). Par contre, aucune différence n'a été notée pour les groupes glucosamine et manganèse ascorbate.

Cette étude *in vitro* montre donc un effet supérieur de l'association glucosamine/chondroïtine par rapport à l'utilisation seule d'un principe actif. Il est important de noter l'effet synergique obtenu dans la synthèse des protéoglycanes. Cependant, le choix d'une concentration de glucosamine à 150 µg/ml reste à discuter étant donné que dans les différentes études pharmacocinétiques sur cette molécule, jamais une telle concentration plasmatique n'a été atteinte.

Dans une autre étude (69), 12 chiens d'un poids compris entre 9 et 11 kg ont reçu une gélule de Cosequin® deux fois par jour pendant 30 jours (soit 1000 mg/j de glucosamine, 800 mg/j de chondroïtine, 152 mg/j de manganèse ascorbate), c'est-à-dire deux fois la dose recommandée par le fabricant. Un prélèvement sanguin a été effectué avant la première administration puis 12 heures après la dernière administration. Du cartilage d'origine bovine a été prélevé et mis en culture, puis exposé à du sulfate 35 pour marquer les protéoglycanes. Il a ensuite été mis en incubation avec le sérum prélevé sur les chiens et de la glucosamine marquée. Les activités de synthèse et de dégradation ont été mesurées (incorporation de la glucosamine dans les glycosaminoglycanes de la matrice d'une part et libération de sulfate 35 d'autre part), ainsi que la concentration en glycosaminoglycanes (figure 22). Entre J0 et J30, la concentration en glycosaminoglycanes est passée de 127 à 174 µg/ml, soit une augmentation significative de 37% ($p < 0,005$). Les activités de synthèse ont elles aussi été augmentées de façon significative (+50% ; $p < 0,02$), tandis que la dégradation de la matrice a diminué de 59% ($p < 0,055$).

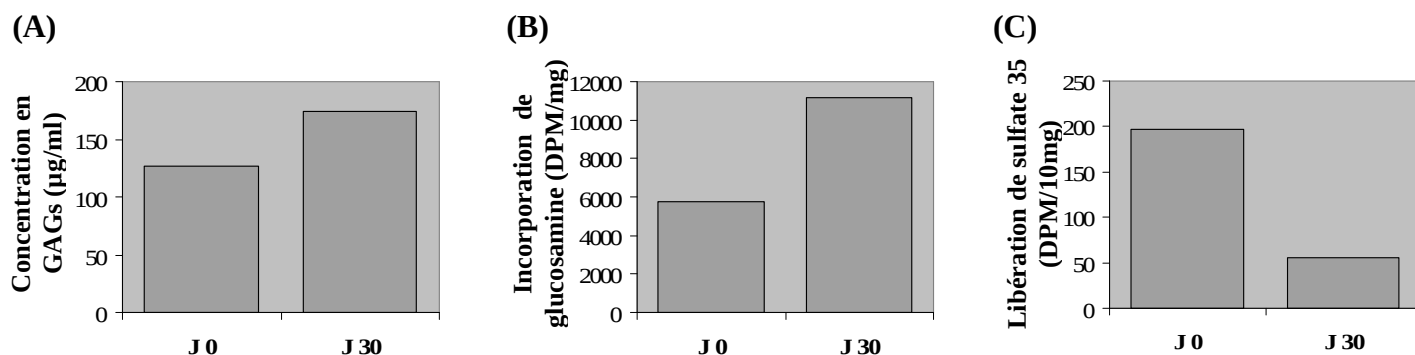


Figure 22 : Evolution de la concentration en GAG (A), des activités de synthèse (B) et des activités de dégradation (C) de chondrocytes en culture incubés avec du sérum de chiens traités au Cosequin® pendant 30 jours, entre J0 et J30 (d'après 69).

Les chondrocytes exposés au sérum d'animaux traités au Cosequin® pendant 30 jours présentent donc une capacité de synthèse augmentée associée à une diminution de la dégradation de la matrice cartilagineuse.

III.2.2.2. Effets de l'association chondroïtine/glucosamine/manganèse/ascorbate sur du cartilage soumis à des conditions défavorables

L'association chondroïtine/glucosamine/manganèse/ascorbate stimulerait aussi la réponse métabolique « protectrice » des chondrocytes, améliorant ainsi les capacités du cartilage à se réparer et à se régénérer. Lipiello (68) a utilisé dans cette étude le Cosamin®DS, mélange de chlorhydrate de glucosamine (500 mg/g), de sulfate de chondroïtine (400 mg/g) et de manganèse ascorbate (76 mg/g). Il a reproduit *in vitro* plusieurs environnements défavorables reproduisant des conditions de stress articulaire similaires à celles d'une articulation arthrosique. Une culture de chondrocytes d'origine bovine a été soumise à l'action d'enzymes de dégradation de la matrice (pronase, stromélysine, hyaluronidase et chondroïtine ABC lyase), une autre à une compression mécanique. Les activités synthétiques ont ensuite été mesurées grâce à l'incorporation de sulfate marqué.

L'ABC lyase et la hyaluronidase ont exercé un effet inhibiteur sur les activités de synthèse du cartilage, et cet effet n'a pas été modifié par la présence de Cosamin®DS. La pronase a été à l'origine d'une augmentation des synthèses en protéoglycanes, effet qui s'est trouvé renforcé en présence de Cosamin®DS selon une relation dose-dépendante à partir d'une concentration de 100 µg/ml de Cosamin®DS (figure 23). A l'inverse de la pronase, la stromélysine a inhibé la synthèse des protéoglycanes de façon dose-dépendante et cet effet a été contré par le Cosamin®DS à la concentration de 100 µg/ml (figure 24).

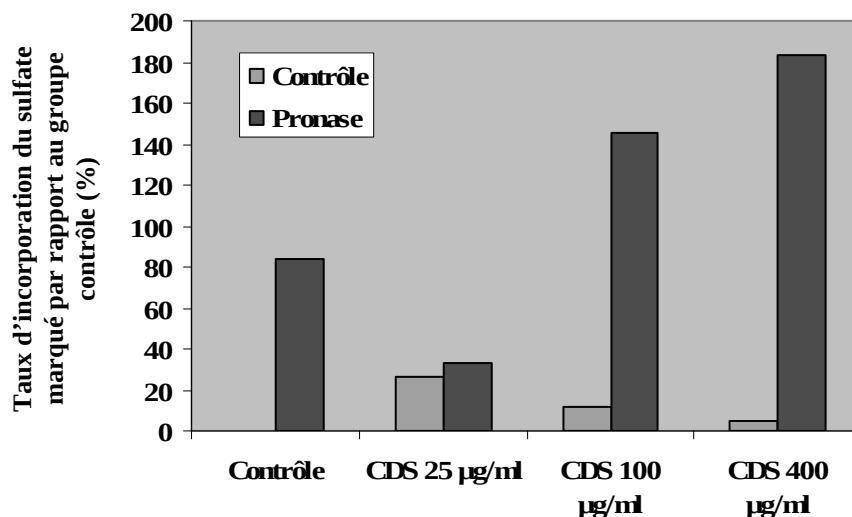


Figure 23 : Effet du Cosamin®DS (association de chlorhydrate de glucosamine, de sulfate de chondroïtine et de manganèse ascorbate au concentrations respectives de 500, 400 et 76 mg/g) à différentes concentrations sur l'incorporation du sulfate marqué par des explants de cartilage bovin pré-exposés à 50 U de pronase pendant 3 heures (d'après 68).

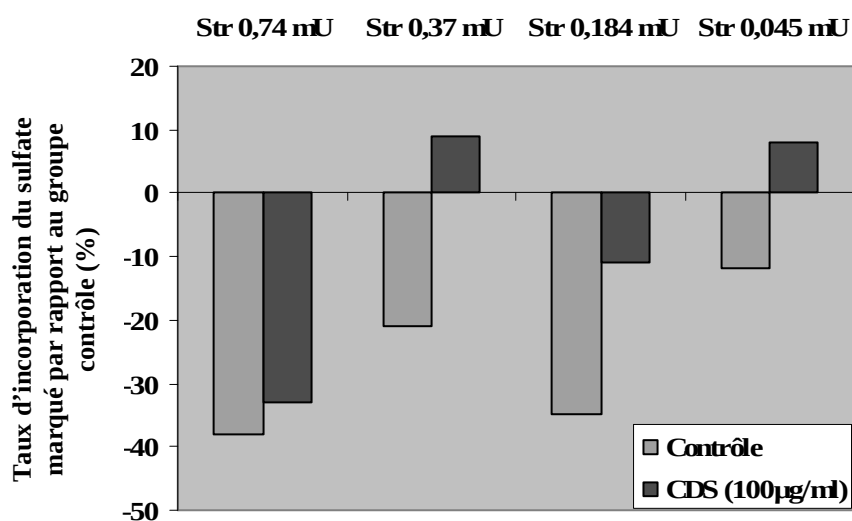


Figure 24 : Effet du Cosamin®DS (association de chlorhydrate de glucosamine, de sulfate de chondroïtine et de manganèse ascorbate au concentrations respectives de 500, 400 et 76 mg/g) à la concentration de 100 µg/ml sur l'incorporation du sulfate marqué par des explants de cartilage bovin pré-exposés à des doses variables de stromélysine pendant 2 heures (d'après 68).

La compression mécanique a été à l'origine d'une inhibition des synthèses en protéoglycanes dans les explants issus de jeunes animaux (diminution des synthèses de 65 %), effet non modifié par la présence de Cosamin®DS. Par contre, sur les explants d'animaux âgés, elle a généré une augmentation des synthèses de 40 % par rapport au contrôle, et cet effet a encore été augmenté de 1000 % par la présence de Cosamin®DS (figure 25).

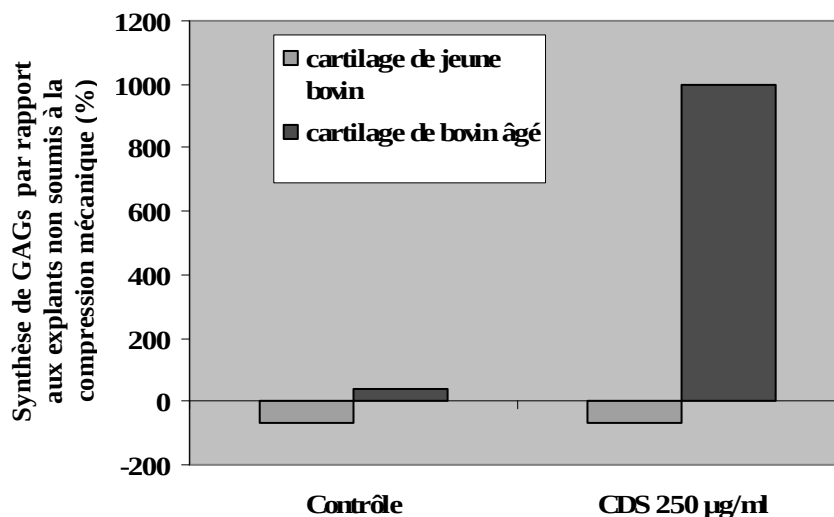


Figure 25 : Effet d'une pré-exposition de 10 jours au Cosamin®DS (association de chlorhydrate de glucosamine, de sulfate de chondroïtine et de manganèse ascorbate au concentrations respectives de 500, 400 et 76 mg/g) à la concentration de 250 µg/ml sur l'activité de synthèse des GAGs dans des explants de cartilage bovin jeunes ou âgés soumis à une compression mécanique pendant 24 heures (d'après 68).

III.2.3. Etudes *in vivo*

III.2.3.1. Chez le rat

Chez le rat, un modèle d'arthrite rhumatoïde a été induit en injectant 300 µg de collagène de type II bovin en intra-péritonéal (12). Un groupe de 24 rats a reçu 10 jours avant l'administration de collagène un traitement à base de chlorhydrate de glucosamine (250 mg/rat, soit 1400 à 1600 mg/kg), de sulfate de chondroïtine (200 mg/rat, soit 1150 à 1300 mg/kg), de manganèse (5 mg/rat, soit 29 à 32 mg/kg) et d'ascorbate (30 mg/rat, soit 180 à 210 mg/kg), le tout par voie orale deux fois par jour jusqu'à 6 semaines après induction de l'arthrite. Un groupe contrôle de 12 rats a aussi été constitué. L'indice d'arthrite a été évalué deux fois à J35 et J42 après immunisation, en observant l'inflammation sur les articulations (articulation enflée, rouge, douloureuse). Un indice histologique a aussi été évalué à la fin de l'étude par un anatomopathologiste.

La prévalence de la maladie a été moins importante dans le groupe traité que dans le groupe contrôle à partir de J30 ($p < 0,001$). L'indice d'arthrite mesuré à J35 et J42 a été significativement moins élevé dans le groupe traitement par rapport au groupe contrôle

($p < 0,05$). De plus, les rats du groupe traitement ont montré une sévérité moyenne de l'indice histologique significativement plus faible que les rats du groupe contrôle.

Malgré l'apparition de l'arthrite chez tous les rats, le traitement administré a diminué la sévérité de la maladie et a permis un rétablissement plus rapide.

Cependant, les doses administrées dans cette étude sont énormes : elles représentent 30 à 40 fois la dose recommandée chez le chien par le fabricant. Il faut donc prendre ces résultats avec précaution. Les effets observés dans cette étude ne seront peut-être plus visibles lorsque ce traitement sera administré à la dose recommandée.

III.2.3.2. Chez le lapin

Lippiello (70) a étudié les effets *in vivo* du Cosamin®DS sur des lapins chez qui les ligaments croisés antérieur et postérieur ont été préalablement sectionnés et le ménisque médial retiré. Un groupe de 12 lapins a reçu un régime supplémenté avec du Cosamin®DS (375 mg/kg/j de chlorhydrate de glucosamine, 300 mg/kg/j de sulfate de chondroïtine, 7,5 mg/kg/j de manganèse et 49,5 mg/kg/j d'ascorbate), et trois groupes contrôles de 6 lapins chacun ont reçu soit du chlorhydrate de glucosamine (375 mg/kg/j), soit du sulfate de chondroïtine (300 mg/kg/j), soit du manganèse ascorbate (7,5 mg/kg/j de manganèse et 49,5 mg/kg/j d'ascorbate). Un groupe contrôle sans traitement de 12 lapins a aussi été constitué. Les traitements ont été administrés trois jours après l'intervention chirurgicale, et ce pendant 16 semaines. Les lésions cartilagineuses de l'extrémité distale du fémur ont ensuite été évaluées histologiquement. La sévérité des lésions a été mesurée de deux manières : d'une part la proportion de surface articulaire remaniée, d'autre part le score de Mankin qui permet de classer les lésions en trois catégories selon leur sévérité: léger (1-3), modéré (4-7), sévère (>7). Lorsqu'on compare les groupes traitements au groupe placebo, seul le groupe Cosamin®DS a obtenu des résultats significativement supérieurs ($p < 0,05$), et cela pour les deux variables. De plus, seuls les animaux du groupe Cosamin®DS n'ont pas présenté de lésion sévère (figure 26). Dans les groupes glucosamine, chondroïtine et placebo la même proportion d'animaux ont présenté des lésions sévères (entre 67 et 83%).

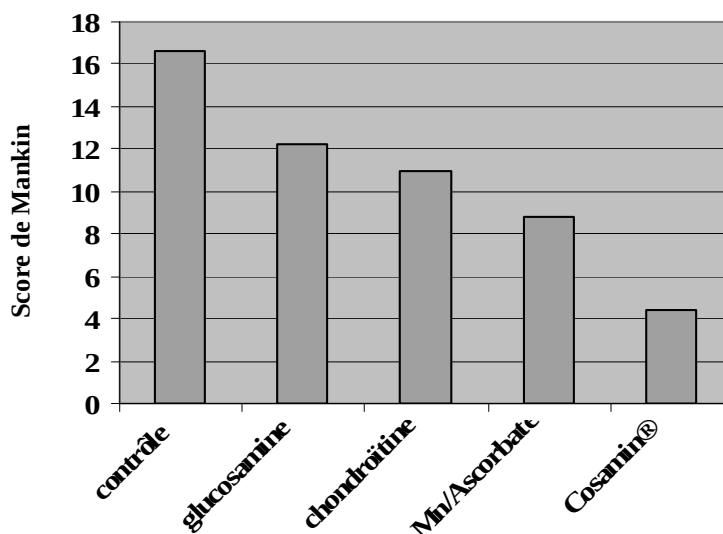


Figure 26 : Score de Mankin obtenus sur l'extrémité distale du fémur de suite à la section des ligaments croisés chez cinq groupes de lapins ayant reçu pendant 16 semaines soit un placebo (groupe contrôle), soit du chlorhydrate de glucosamine (375 mg/kg/j), soit du sulfate de chondroïtine (300 mg/kg/j), soit du manganèse ascorbate (7,5 mg/kg/j de manganèse et 49,5 mg/kg/j d'ascorbate), soit les trois associés (groupe Cosamin®DS) (d'après 70).

Cependant, de la même manière que l'étude mentionnée précédemment chez le rat, le Cosamin®DS a été administré avec une posologie 10 fois supérieure aux recommandations du fabricant. Il est donc difficile de conclure à une réelle efficacité de ce produit en pratique en ce qui concerne la protection du cartilage suite à un traumatisme.

III.2.3.3. Chez le chien

III.2.3.3.1. Effet anti-inflammatoire sur une synovite aigue

L'effet du Cosequin® a été étudié chez des chiens chez qui une synovite aigue a été induite à l'aide d'injections de chymopapaine dans l'articulation du carpe (3 injections à J1, J3 et J5) (19). La dose de Cosequin® administrée n'est pas donnée mais il est mentionné qu'elle est supérieure à la dose recommandée par le fabricant. 32 chiens ont été divisés en 4 groupes :

- le groupe 1 (8 chiens) a reçu du Cosequin® 3 semaines avant l'induction de la synovite, et le traitement a été prolongé jusqu'à J48,
- le groupe 2 (8 chiens) n'a rien reçu avant l'induction de la synovite, puis a reçu du Cosequin® jusqu'à J48,

- le groupe 3 (8 chiens) n'a rien reçu avant l'induction de la synovite, puis a reçu du Cosequin® associé à de la S-adenosyl-L-méthionine (molécule à activité analgésique et anti-inflammatoire) jusqu'à J48,
- le groupe 4 (8 chiens) n'a reçu aucun traitement.

L'inflammation a été évaluée grâce à la scintigraphie nucléaire au technetium 99, réalisée à J13, J20, J27, J34, J41 et J48. La sévérité de la boiterie a aussi été mesurée chaque jour après induction de la synovite (à partir de J6). A J6, tous les chiens présentaient une boiterie de soutien.

Les chiens du groupe 1 ont présenté entre J12 et J24 une diminution significative de la boiterie par rapport aux 3 autres groupes réunis. A partir de J32 aucun chien n'a plus présenté de boiterie (figure 27). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes 2, 3 et 4.

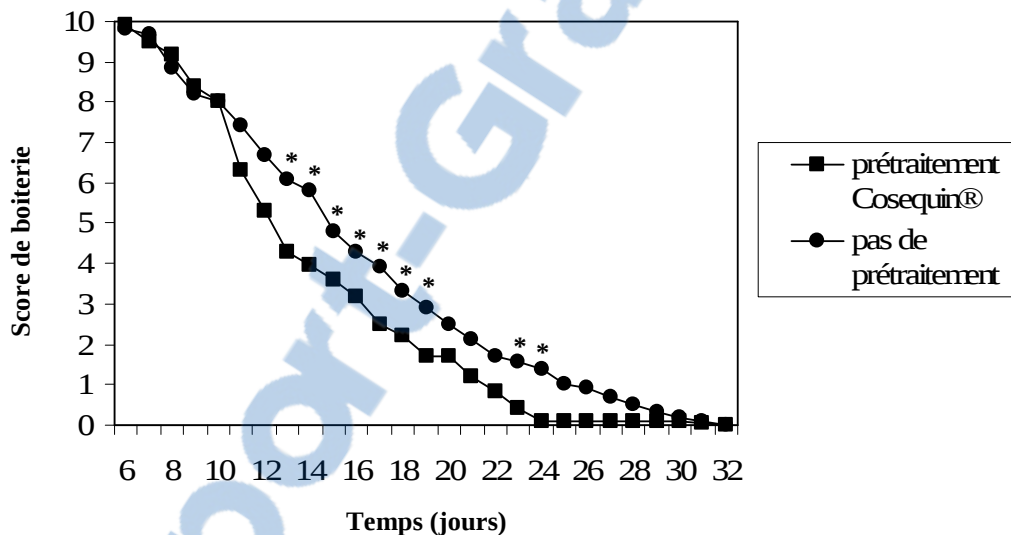


Figure 27 : Comparaison des scores de boiterie obtenus chez deux groupes de chiens suite à l'induction d'une synovite aigue par injection de chymopapaïne dans le carpe. Un groupe a reçu un prétraitement au Cosequin® pendant les 3 semaines précédant l'induction, et l'autre n'a pas reçu de traitement avant l'induction (*=valeurs significativement différentes entre les groupes) (d'après 19).

En ce qui concerne l'analyse scintigraphique, il a été observé que l'inflammation des tissus mous était beaucoup moins importante ($p < 0,01$) chez les chiens du groupe 1 par rapport aux trois autres groupes à J48. L'activité de l'os quant à elle a été significativement plus élevée chez les chiens des groupes 2, 3 et 4 par rapport au groupe 1 à J41 et J48 ($p < 0,05$). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes 2, 3 et 4.

La diminution significative de l'activité dans les tissus mous (J48) et dans l'os (J41 et J48) chez les chiens ayant reçu un traitement au Cosequin® trois semaines avant l'induction de la synovite laisse penser qu'un traitement préventif peut avoir un effet protecteur contre la synovite. On peut donc supposer qu'un traitement au long cours avec un chondroprotecteur tel que le Cosequin® permettrait de diminuer la réponse inflammatoire lors des épisodes aigus de synovite chez des chiens atteints de maladie arthrosique. Dans cette étude, il est mentionné que la dose administrée est supérieure à la dose recommandée. Il serait donc intéressant de savoir si ces effets sont aussi obtenus après un traitement réalisé à la posologie indiquée par le fabricant.

III.2.3.3.2. Effets cliniques et histologiques

Dans une étude de Hulse (50), 16 chiens adultes entre 25 et 35 kg, divisés en quatre groupes, ont subi une section du ligament croisé crânial sur un membre pelvien choisi au hasard, l'autre servant de contrôle. Le lendemain, les groupes II (n=5) et IV (n=3) ont reçu un traitement à base de Cosequin® à raison de deux fois la dose recommandée par le fabricant (3 gélules deux fois par jour pendant 30 jours, soit 3000 mg/j de glucosamine, 2400 mg/j de chondroïtine et 60 mg/j de manganèse ascorbate, puis 2 gélules deux fois par jour pendant 4 mois, soit 2000 mg/j de glucosamine, 1600 mg/j de chondroïtine et 40 mg/j de manganèse ascorbate). Quatre semaines après l'intervention, 10 chiens (groupes I et II) ont subi une ligamentoplastie, alors que les 6 autres (groupes III et IV) ont subi une simple arthrotomie pour servir de contrôle. A la fin de l'étude la stabilité de l'articulation a été évaluée par le mouvement de tiroir et les articulations disséquées pour un examen morphologique et histopathologique (score de Mankin).

Les chiens ayant reçu le Cosequin® ont développé moins d'arthrose que les autres, et chez eux le score de Mankin moyen s'est révélé être inférieur de 50 % à celui obtenu chez les chiens sans traitement. De plus, le Cosequin® a permis de conserver une mobilité articulaire quasi-normale, puisque le mouvement de tiroir a été similaire à celui observé sur le membre controlatéral, contrairement au groupe sans traitement, chez qui une fibrose et un épaississement de la capsule ont été à l'origine d'une diminution significative de l'amplitude du mouvement de tiroir ($p=0,05$).

III.2.3.3.3. Effets sur la synthèse des protéoglycanes

Un autre article (53) présente l'analyse du liquide synovial prélevé sur les grassetts de ces chiens à 4 moments : J0, 1 mois, 3 mois et 5 mois. Le but était de rechercher d'une part la quantité totale de glycosaminoglycanes, d'autre part la présence des épitopes 3B3 et 7D4 par un test ELISA. Ces épitopes sont des marqueurs de formes altérées de sulfate de chondroïtine nouvellement synthétisé au début de la maladie arthrosique.

À un mois, aucune différence significative n'a été observée entre les chiens traités et les chiens non traités sur le liquide synovial des grassetts opérés. Par contre, des quantités significativement plus élevées d'épitopes 7D4 et de glycosaminoglycanes dans le liquide synovial des grassetts opérés ont été notées par rapport aux grassetts non opérés.

À trois mois, les quantités d'épitopes 3B3 et 7D4 étaient significativement plus élevées dans le liquide synovial des grassetts opérés chez les chiens traités au Cosequin® par rapport aux chiens non traités ($p=0,029$ et $p=0,036$ respectivement). De plus, à 5 mois, la concentration synoviale en 7D4 dans les grassetts opérés est restée significativement plus élevée chez les chiens traités ($p=0,012$). La ligamentoplastie n'a pas d'effet sur la concentration en épitopes ou en glycosaminoglycanes dans ces articulations (figure 28).

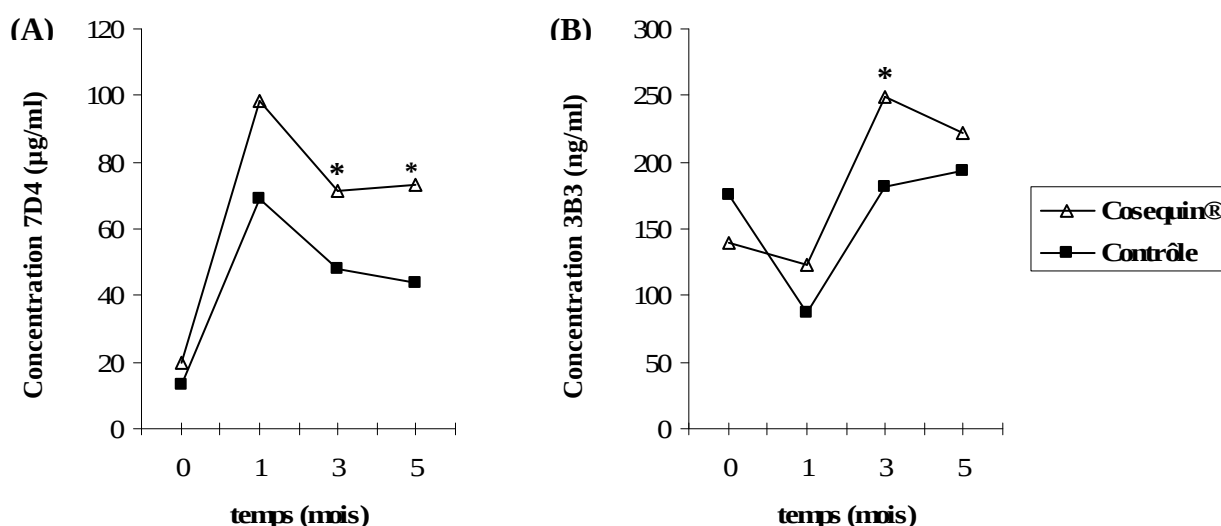


Figure 28 : Concentrations synoviales en épitopes 7D4 (A) et en 3B3 (B) après section du ligament croisé antérieur chez deux groupes de chiens, l'un ayant suivi un traitement au Cosequin® pendant les 5 mois suivant l'intervention, l'autre n'ayant suivi aucun traitement. *Différences significatives ($p<0,05$) entre le groupe Cosequin® et le groupe contrôle (d'après 53).

Le Cosequin® modifie donc les concentrations synoviales en épitopes 3B3 et 7D4, ce qui semble indiquer que l'association glucosamine/chondroïtine/manganèse/ascorbate agirait sur

le métabolisme de la matrice du cartilage articulaire *in vivo*. Il est cependant difficile de dire aujourd'hui si cet effet est réellement bénéfique ou pas, tant que nous ne disposons pas de données plus complètes sur la signification de ces épitopes.

III.2.3.3.4. Comparaison avec deux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Une étude a comparé les effets du Cosequin® à ceux de deux anti-inflammatoires (carprofène et méloxicam) chez des chiens atteints d'arthrose du coude, du genou ou de la hanche (82). 68 chiens ont participé à l'étude jusqu'à la fin, parmi lesquels 19 dans le groupe Cosequin®, 16 dans le groupe méloxicam, 16 dans le groupe carprofène et 17 dans le groupe placebo. Les chiens ont été évalués à J0, J30 et J60 de trois manières : évaluation subjective par le propriétaire, examen orthopédique par le chirurgien et évaluation objective de la démarche par un plateau de marche. Des analyses hématologiques et biochimiques ont aussi été réalisées.

Le Cosequin® a été administré à la dose recommandée par le fabricant (3 gélules/jour pendant 30 jours puis 2 gélules/jour pendant 30 jours pour les chiens entre 20 et 45 kg ; 4 gélules/jour pendant 30 jours puis 3 gélules/jour pendant 30 jours pour les chiens de plus de 45 kg). Il en est de même pour le carprofène (2,2 mg/kg deux fois par jour pendant 60 jours) et le méloxicam (0,2 mg/kg le premier jour puis 0,1 mg/kg/j pendant 59 jours).

Aucune modification hématologique ou biochimique n'a été observée dans aucun des groupes.

Les chiens traités au Cosequin® n'ont montré aucune amélioration dans les paramètres observés.

Les chiens traités au carprofène ont montré à J60 une amélioration significative de la démarche mesurée par le plateau de marche, sans toutefois observer de retour à la normale. Une amélioration significative a aussi été relevée dans l'examen orthopédique du chirurgien à J30. Cependant, les propriétaires n'ont noté aucun progrès.

Dans le groupe traité au méloxicam, une amélioration significative de la démarche (avec retour à la normale pour l'arthrose du genou) a été mesurée par le plateau de marche à J60. De plus, à J30, l'évaluation subjective des propriétaires et l'examen du chirurgien ont conclu à une amélioration significative.

En terme d'évaluation subjective du propriétaire, seul le méloxicam a donc été perçu comme efficace dans le traitement de l'arthrose. Le Cosequin® n'a montré aucune efficacité. Dans les études mentionnées précédemment, ce complément alimentaire était toujours utilisé à une dose supérieure à celle recommandée par le fabricant. Peut-être donc que la dose

recommandée est insuffisante et que, chez les chiens présentant une arthrose sévère, de plus grandes quantités sont nécessaires pour atteindre la dose thérapeutique. Peut-être aussi que deux mois sont insuffisants pour voir les effets de ce produit, qui doit être utilisé dans le cadre d'un traitement au long cours.

III.2.3.3.5. Présentation d'un cas clinique

Un cas clinique sur l'utilisation du Cosequin® chez un Dogue Allemand de un an souffrant de coxarthrose bilatérale a été présenté dans une revue (49). Ce chien a été présenté à l'université de l'Oklahoma pour une diminution de l'amplitude de marche bilatérale, une fibrose des quadriceps, une démarche chaloupée intermittente et une hyperextension du tarse. A l'examen orthopédique, le vétérinaire a observé une douleur à la palpation des hanches et une diminution de mobilité des articulations coxofémorales. Les radiographies des hanches ont révélé une bonne congruence des articulations, mais une ostéophytose périarticulaire bilatérale et une sclérose de la plaque osseuse sous-chondrale modérée bilatérale. Ce chien a été mis sous Cosequin® à raison de 3 gélules par jour (dose initiale recommandée par le fabricant), soit 1500 mg/j de glucosamine, 1200 mg/j de chondroïtine, 30 mg/j de manganèse et 198 mg/j d'ascorbate. Le suivi clinique a été réalisé à 3 semaines, 4 mois et 6 mois. Plusieurs critères ont été évalués, parmi lesquels l'intensité de la boiterie, la circonférence des cuisses, l'amplitude des articulations et la fonction articulaire grâce à un plateau de marche ultramoderne. Pendant cette période, une diminution de la boiterie a été observée et celle-ci est passée du grade III (boiterie franche au pas) au grade I/II (boiterie subtile non visible au pas et décelable au trot/boiterie modérée au trot). La circonférence des cuisses a aussi suivi une évolution favorable puisqu'elle a augmenté de 3,8 cm à gauche et de 3,2 cm à droite (figure 29).

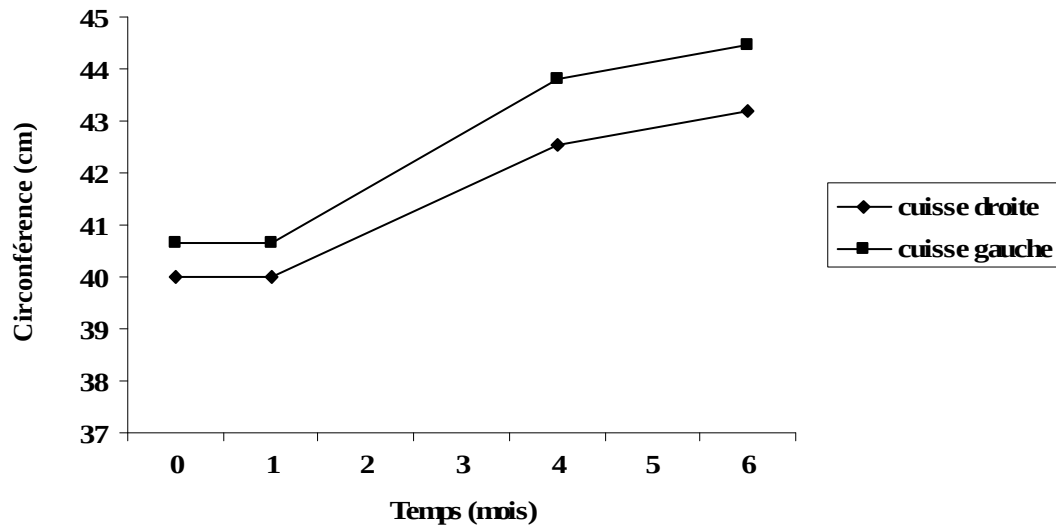


Figure 29 : Evolution de la circonférence des cuisses au cours du temps chez un chien d'un an souffrant de coxarthrose bilatérale et traité avec une association de glucosamine, de chondroïtine, de manganèse et d'ascorbate aux doses respectives de 1500, 1200, 30 et 198 mg/j (d'après 49).

La goniométrie a aussi révélé une amélioration de l'amplitude des mouvements de la hanche avec une augmentation de l'extension de 40° et une augmentation de l'abduction de 15° à gauche et de 50° à droite (figure 30).

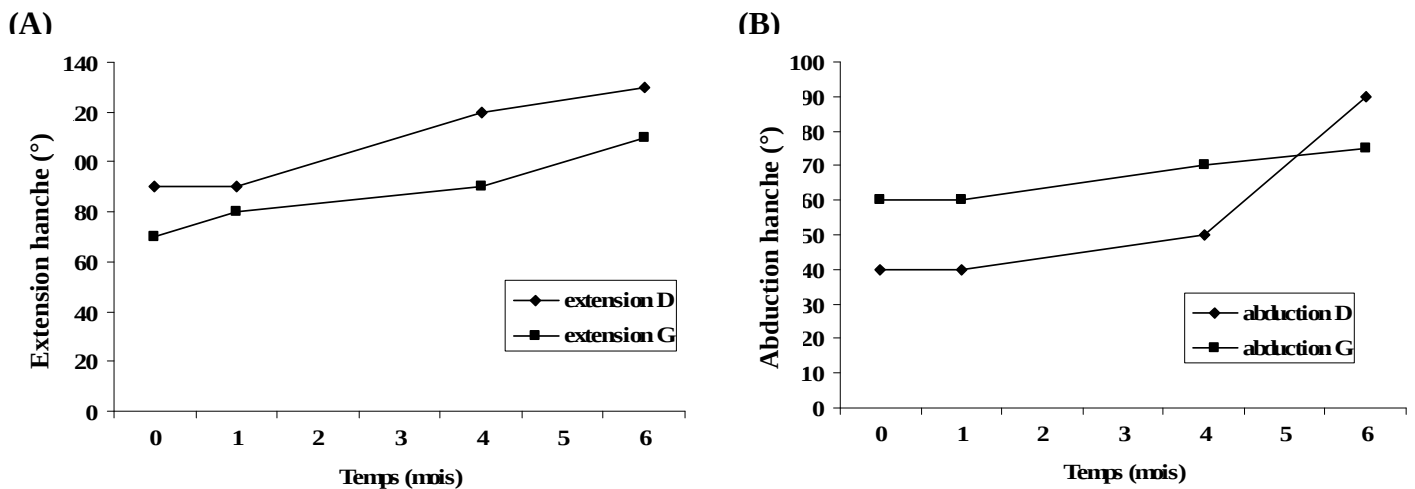


Figure 30 : Evolution des amplitudes articulaires de la hanche au cours du temps chez un chien d'un an souffrant de coxarthrose bilatérale et traité avec une association de glucosamine, de chondroïtine, de manganèse et d'ascorbate aux doses respectives de 1500, 1200, 30 et 198 mg/j (d'après 49).

De plus, le plateau de marche a mis en évidence une augmentation significative de la charge sur les membres pelviens de 44 Newton ($p < 0,001$).

Enfin, les radiographies prises au bout de 6 mois ont montré que l'arthrose était toujours présente avec une ostéophytose périarticulaire et une sclérose sous-chondrale.

Cette étude met donc en évidence une nette amélioration clinique chez ce jeune chien atteint de dysplasie coxo-fémorale, le tout sans effet secondaire. La boiterie a diminué et la fonction articulaire s'est améliorée, permettant un renforcement musculaire de ses membres pelviens. Cependant, même si tous les résultats semblent favorables, seule la mesure de la charge portée sur les membres pelviens est significativement plus élevée à la fin de l'étude. De plus, cette étude porte sur un chien de un an et, chez ces jeunes adultes, une amélioration clinique est visible sans traitement sur une période de 18 mois (8). Pour valider ces résultats, il serait donc nécessaire de réaliser une autre étude sur de jeunes chiens atteints d'arthrose secondaire à une dysplasie de la hanche, mais cette fois avec contrôle placebo.

II.2.4. Tolérance

Les études effectuées *in vivo* chez le chien n'ont montré aucun effet secondaire attribuable au Cosequin® (19, 82). Cependant, l'étude réalisée auprès de vétérinaires américains a révélé que 20 % d'entre eux avaient déjà observé des effets secondaires chez les animaux, majoritairement de type trouble gastro-intestinal (4).

Les effets hématologiques et biochimiques ont été observés chez 10 chiens entre 9 et 11 kg ayant reçu du Cosequin® pendant 30 jours à raison de deux gélules matin et soir (2000 mg/j de glucosamine, 1600 mg/j de chondroïtine et 40 mg/j de manganèse et 240 mg/j d'ascorbate), soit quatre fois la dose journalière recommandée (77). 3 chiens ont composé le groupe contrôle. Des prélèvements sanguins ont été effectués à J1 (avant la première administration), J3, J14 et J30. Aucun chien n'a été malade pendant l'étude.

Une diminution significative de l'hématocrite ($p < 0,01$) et de l'hémoglobine ($p < 0,05$) ont été observées à J3 et J14 chez les chiens ayant reçu le traitement par rapport aux valeurs à J1 (figure 31). Cependant à J30 ces valeurs n'étaient plus significativement différentes par rapport à J1 et elles sont restées dans l'intervalle de référence tout au long de l'étude.

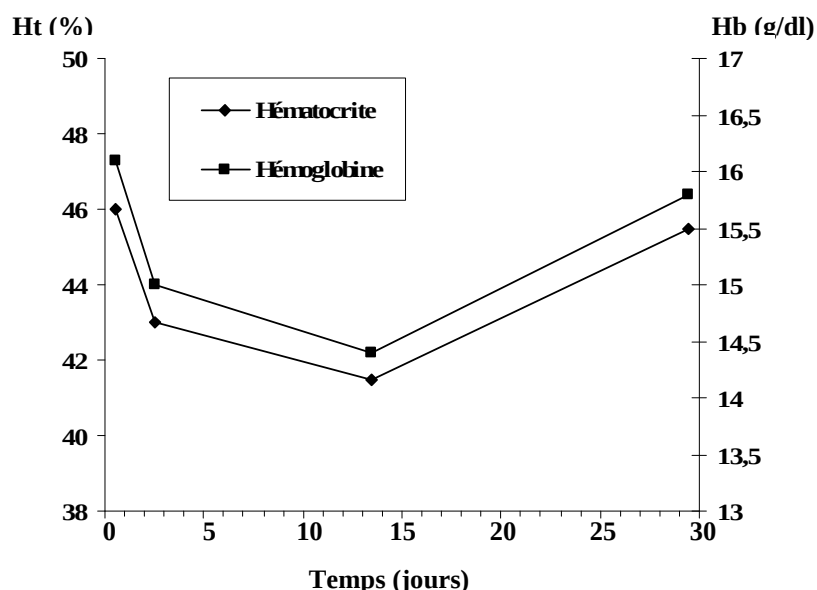


Figure 31 : Evolution de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez 10 chiens entre 9 et 11 kg ayant reçu du Cosequin® pendant 30 jours à raison de 2000 mg/j de glucosamine, 1600 mg/j de chondroïtine et 40 mg/j de manganèse et 240 mg/j d'ascorbate, soit 4 fois la dose journalière recommandée (d'après 77).

Il a aussi été observé une diminution significative ($p < 0,01$) des leucocytes à J3 et à J14 par rapport à J1 (figure 32), peut-être due à un effet anti-inflammatoire du produit.

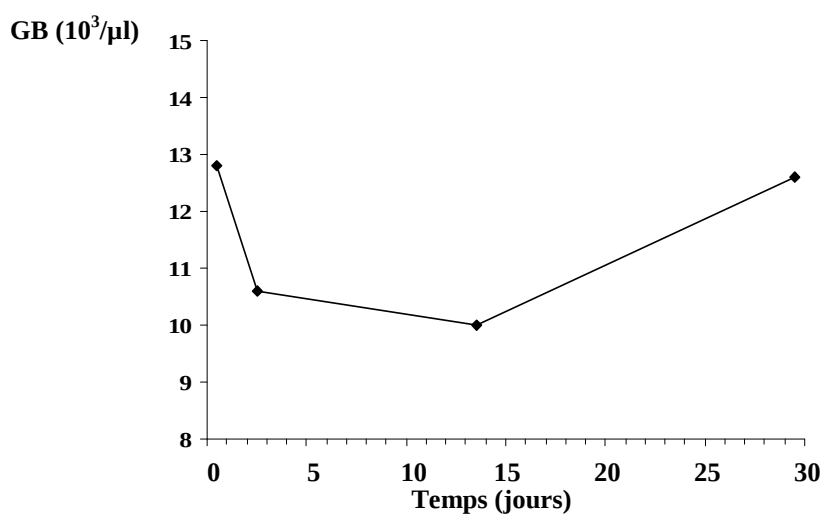


Figure 32 : Evolution du taux de leucocytes chez 10 chiens entre 9 et 11 kg ayant reçu du Cosequin® pendant 30 jours à raison de 2000 mg/j de glucosamine, 1600 mg/j de chondroïtine et 40 mg/j de manganèse et 240 mg/j d'ascorbate, soit 4 fois la dose journalière recommandée (d'après 77).

Les temps de coagulation ont été mesurés mais les valeurs sont restées sensiblement les mêmes au cours de l'étude.

Une diminution significative ($p < 0,02$) de la numération plaquettaire a été mesurée à J14 et à J30, tout en restant dans l'intervalle de référence. De plus, à J30, cette mesure était

significativement plus basse que dans le groupe contrôle. Le temps de saignement quant à lui n'a pas été modifié.

Les paramètres biochimiques mesurés (glucose, urée, créatinine, albumine, globulines, phosphore, calcium, sodium, potassium, chlorure, CO₂ total, cholestérol, lipase, phosphatase alcaline, ALAT, ASAT) n'ont pas subi de modification significative au cours de l'étude.

Le Cosequin®, administré à raison de 4 fois la dose recommandée par le fabricant pendant un mois, a donc été à l'origine de modifications hématologiques mineures (diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes) puisque les valeurs sont toujours restées dans les intervalles de référence. Cependant, cette étude a été réalisée sur une durée de un mois et ce produit est destiné à un usage prolongé. Des études portant sur une durée plus longue seraient donc intéressantes pour confirmer son innocuité.

III.3. Association du sulfate de chondroïtine et du chlorhydrate de glucosamine à d'autres molécules

III.3.1. Quercetine, vitamines C et E

Une spécialité italienne (Condrostress®) a été étudiée chez des chiens ayant subi une rupture du ligament croisé antérieur (31). Cette spécialité contient du chlorhydrate de glucosamine (300 mg/comprimé), du sulfate de chondroïtine de faible poids moléculaire (100 mg/comprimé), de la quercetine (120 mg/comprimé) et des vitamines C (70 mg/comprimé) et E (50 mg/comprimé). La quercetine est un bioflavonoïde, substance présente dans de nombreuses plantes, connue pour ses effets anti-oxydant et anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo*. De plus, elle empêche la mort cellulaire des chondrocytes suite au stress oxydatif présent lors d'arthrose. La vitamine E, quant à elle, joue, comme la vitamine C, un rôle anti-oxydant. 10 chiens ont participé à l'étude. Moins de 15 jours avant l'admission, ils ont présenté une rupture du ligament croisé antérieur. Une ligamentoplastie a été réalisée, puis 5 d'entre eux ont reçu un traitement au Condrostress® (2 comprimés/kg/j) pendant 60 jours. Les autres ont servi de contrôle.

A J0, J60 et J90, une ponction de liquide synovial a été réalisée, et des métabolites marqueurs de l'état inflammatoire, dégénératif et oxydatif de l'articulation ont été quantifiés, parmi lesquels le lactate, l'alanine, les groupements N-acétyl des glycoprotéines et le glucose. Le lactate, l'alanine et les groupements acétyl des glycoprotéines ont suivi la même tendance : 90

jours après l'intervention, les concentrations en ces métabolites dans le liquide synovial étaient significativement plus basses chez les chiens ayant reçu le traitement chondroprotecteur que chez les chiens n'ayant subi que la ligamentoplastie ($p < 0,001$ pour le lactate, $p < 0,05$ pour l'alanine et les groupements acétyl) (figures 33A, 33B et 33C).

En ce qui concerne le glucose, les chiens ayant subi la ligamentoplastie seule ont vu sa concentration dans le liquide synovial diminuer légèrement entre J0 et J90. Chez les chiens ayant reçu en plus le Condrostress®, cette concentration a augmenté légèrement entre J0 et J60, puis a subi une forte augmentation jusqu'à J90. A la fin de l'étude, la concentration chez ces chiens était quasiment deux fois supérieure à celle obtenue dans le groupe contrôle (figure 33D).

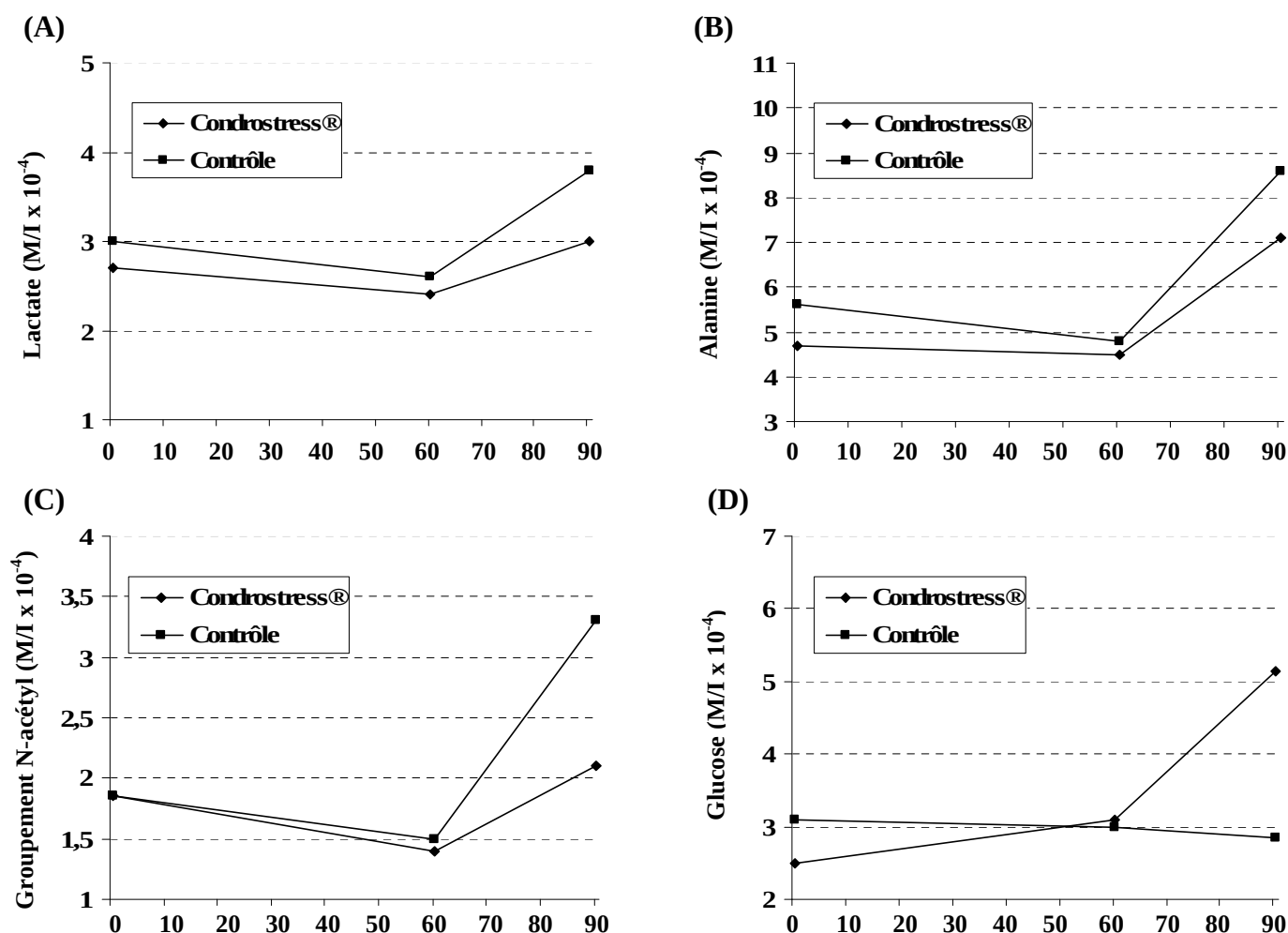


Figure 33 : Evolution des concentrations synoviales en lactate (A), alanine (B), groupement N-acétyl des glycoprotéines (C) et glucose (D) chez des chiens ayant subi une rupture du ligament croisé crânial puis traités soit par ligamentoplastie seule (groupe contrôle), soit par ligamentoplastie associée à un traitement par voie orale (groupe Condrostress®) à base de chlorhydrate de glucosamine (600 mg/kg/j), de sulfate de chondroïtine de faible poids moléculaire (200 mg/kg/j), de quercétine (240 mg/kg/j) et de vitamines C (140 mg/kg/j) et E (100 mg/kg/j) (d'après 31).

L'augmentation du lactate et la diminution du glucose sont des signes de l'hypoxie et de l'acidose intra-articulaires, liées au métabolisme anaérobie qui se met en place lors du processus inflammatoire. Les résultats obtenus sont donc en faveur d'un rôle anti-inflammatoire du chondroprotecteur étudié, puisqu'il induit une augmentation moindre du lactate par rapport au contrôle, et une forte augmentation du glucose. Les groupements N-acétyl des glycoprotéines sont un marqueur indirect de la dégradation de la matrice cartilagineuse. Le Condrostress® permettrait donc de limiter cette dégradation. Enfin, l'alanine est un marqueur de la production de radicaux libres. Le fait que le Condrostress® limite la formation de ce métabolite suggère sa capacité à diminuer le stress oxydatif présent lors d'arthrose, conséquence de la surproduction de radicaux libres.

Cependant, les doses utilisées ici sont encore très supérieures à ce que l'on administre en pratique canine, puisqu'elles représentent près de 15 fois la posologie recommandée. Ces résultats ne sont donc pas représentatifs d'une utilisation de ce produit en pratique canine.

III.3.2. N acétyl-D-glucosamine, vitamine C et sulfate de zinc

Une autre spécialité (Synoquin®SA) a été étudiée en comparaison avec un anti-inflammatoire, le carprofène dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle et avec contrôle positif (75). Cette spécialité contient 475 mg/g de chlorhydrate de glucosamine, 350 mg/g de chondroïtine sulfate, 50 mg/g de N-acétyl-D-glucosamine, 50 mg/g d'acide ascorbique et 30 mg/g de sulfate de zinc.

42 chiens avec des signes cliniques de boiterie chronique, d'ankylose et de douleur articulaire et avec des signes radiologiques évidents d'arthrose des hanches ou des coudes ont été inclus dans l'étude ; 35 d'entre eux sont restés jusqu'à la fin. Le traitement a été administré pendant 70 jours.

16 chiens ont reçu le Synoquin®SA à raison de 2 g/j en deux prises pour les chiens de moins de 20 kg, 3 g/j en deux prises pour les chiens de 20 à 40 kg et 4 g/j en deux prises pour les chiens de plus de 40 kg pendant les six premières semaines. Ensuite, la dose journalière a été diminuée d'un tiers pendant les quatre semaines suivantes.

19 chiens ont reçu le carprofène à la dose de 2 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours puis une fois par jour.

Les chiens ont été réexaminés par leur vétérinaire à J14, J42, J70 et J98. La sévérité des signes cliniques a été évaluée grâce à un système de score clinique (boiterie, mobilité articulaire, douleur à la palpation, appui sur le membre concerné, score clinique général).

Les animaux du groupe Synoquin®SA ont montré à J70 une amélioration significative ($p<0,001$) des scores de douleur, d'appui et d'état général par rapport à J0. Cependant, la boiterie et la mobilité articulaire n'ont pas été améliorées.

Dans le groupe carprofène, les cinq paramètres ont été améliorés de façon significative, mais à différents moments. La boiterie a présenté une amélioration significative à J70 ($p<0,001$), la mobilité articulaire entre J14 et J70 ($p<0,001$), la douleur à J42 ($p=0,003$), l'appui entre J14 et J98 ($p<0,001$) et l'état général de J42 à J70.

A J70, le groupe carprofène a présenté une réduction moyenne des scores de boiterie, de mobilité articulaire, d'appui et d'état général supérieure au groupe Synoquin® SA, mais pas de manière significative. Ces résultats ne montrent donc pas de supériorité du carprofène par rapport au Synoquin®SA. Par contre, les résultats montrent que l'effet du chondroprotecteur est plus long à se mettre en place que pour l'anti-inflammatoire. En effet, les améliorations des paramètres observés étaient majoritairement visibles à J42 dans le groupe carprofène, alors qu'elles sont apparues à J70 dans le groupe Synoquin®SA.

Enfin, il est important de mentionner une des limites de cette étude qui est l'évaluation subjective des paramètres cliniques lors de l'établissement des scores.

IV. La moule verte de Nouvelle-Zélande (*Perna canaliculus*)

La moule verte de Nouvelle-Zélande, aussi appelée moule aux orles verts, de son nom latin *Perna canaliculus*, est un mollusque bivalve trouvé de façon endémique en Nouvelle-Zélande. Depuis toujours, la population locale se nourrit de ce mollusque, réputé bon pour la santé, et souffrirait moins d'arthrose que le reste de la population. Aujourd'hui, la moule verte est élevée dans des parcs d'aquaculture. 70 % des moules pêchées sont congelées et 10 % sont vendues vivantes pour la consommation. Les 20 % restants sont transformées en poudre, vendue comme complément alimentaire dans l'industrie pharmaceutique. (28)

Les recherches concernant les propriétés thérapeutiques de ce produit ont commencé dans les années 60, lorsque la recherche contre le cancer s'est intéressée aux produits d'origine marine. Lors de ces études, des extraits de moule verte ont été testés chez des patients atteints de cancer sans résultat positif. Par contre, les patients qui souffraient aussi de maladie articulaire ont rapporté une amélioration de leur condition avec une diminution de la douleur et une augmentation de la mobilité. Ces résultats ont donc amené à s'intéresser aux propriétés de ce composé.

IV.1. Fabrication, formes galéniques et composition des extraits de moule verte

Il existe en médecine humaine principalement deux préparations commerciales de moule verte de Nouvelle-Zélande : la poudre lyophilisée stabilisée (SEATONE®) et l'extrait lipidique, obtenu par extraction supercritique à partir de la poudre stabilisée (LYPRINOL®) (78).

En médecine vétérinaire, le LYPROFLEX® est le principal médicament contenant des extraits lyophilisés de moule verte.

La fabrication de Seatone® se fait avec des moules vertes matures, c'est-à-dire âgées de 18 mois. Les moules sont pêchées et transportées vivantes dans des camions réfrigérés jusqu'à l'usine de transformation. Elles sont ensuite transférées dans un local de stockage réfrigéré puis transformées grâce à un procédé d'extraction unique. Les extraits liquides sont ensuite

immédiatement lyophilisés. L'extrait sec est alors réduit en poudre et encapsulé dans des gélules.

Les analyses ont montré que les extraits de moule verte lyophilisés contiennent des glycosaminoglycanes, des acides gras oméga-3, des acides aminés, des vitamines et des minéraux. Les extraits lyophilisés contiennent moins d'acides gras oméga-3 que les extraits lipidiques, mais ils contiennent d'autres nutriments, parmi lesquels des protéines complexes, des glycosaminoglycanes, des vitamines, des minéraux et des acides aminés, qui peuvent avoir un effet bénéfique sur la santé de l'articulation (18).

En 1982, les chercheurs étudiant les extraits de moule verte ont observé des variations considérables entre les lots en ce qui concerne l'activité anti-inflammatoire, conséquence d'une mauvaise stabilité des extraits. En 1983, un de ces chercheurs a développé une méthode brevetée de stabilisation des extraits lyophilisés, utilisant de l'acide tartarique. Des expériences *in vivo* chez le rat ont montré que les extraits stabilisés, administrés par voie orale pendant 4 jours, étaient radicalement plus efficaces que les extraits non stabilisés dans l'inhibition de l'inflammation suite à l'induction expérimentale d'une polyarthrite. (45)

En 1993, une méthode unique a été développée pour obtenir un extrait riche en lipides de moule verte de Nouvelle-Zélande, le Lyprinol®. Cet extrait montrait une activité anti-inflammatoire considérable. Sa composition a été étudiée par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse, et a révélé qu'il était composé d'une combinaison unique de triglycérides, d'esters de stérols, d'acides gras libres, de lipides polaires et de caroténoïdes. Le Lyprinol® est obtenu par extraction supercritique des extraits lyophilisés stabilisés, utilisant du dioxyde de carbone liquéfié. Il représente 4 à 5 % du poids des extraits lyophilisés de moule verte. Il ne contient pas de résidus de solvant, de métal lourd, de sel, de glucide ou de protéine. (45)

Le mélange complexe d'acides gras polyinsaturés de longue chaîne de *Perna canaliculus* semble contribuer à son activité anti-inflammatoire. Dans le Lyprinol® obtenu à partir des extraits secs, la concentration de ces acides gras est multipliée par 20, conséquence directe de la procédure d'extraction supercritique utilisée pour extraire ces lipides (78).

IV.2. Mode d'action des extraits de moule verte

IV.2.1. Mise en évidence de l'effet anti-inflammatoire des extraits de moule verte chez le rat *in vivo*

IV.2.1.1. Extraits lyophilisés

IV.2.1.1.1. Administration par voie parentérale

L'activité anti-inflammatoire des extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande a été étudiée chez le rat suite à l'induction d'un œdème des coussinets plantaires par injection de κ -carragénine dans une étude de Miller et Ormrod (80).

Des lots de 6 rats ont été constitués. Trois d'entre eux ont reçu une injection de 1500 mg/kg d'extraits de moule par voie intrapéritonéale, soit 4 heures avant induction de l'œdème, soit 2 heures avant, soit au moment de l'induction. Un groupe témoin positif a reçu 200 mg/kg d'aspirine par voie orale et un groupe contrôle a reçu une injection de solution saline par voie intrapéritonéale.

Deux heures après induction de l'œdème, une diminution significative de l'œdème ($p < 0,01$) a été observée dans les 3 groupes traitements et dans le groupe témoin positif. Il n'a pas semblé que le délai entre l'injection des extraits de moule et l'induction de l'œdème avait d'influence sur la réduction de l'inflammation. Quatre heures après injection de κ -carragénine, la diminution de l'œdème était plus importante chez les rats ayant reçu les extraits de moule verte que chez ceux traités à l'aspirine ($p < 0,01$).

Cinq lots ont aussi reçu les extraits de moule verte aux doses de 1000, 750, 500, 250 et 100 mg/kg, deux heures avant l'injection de κ -carragénine. Les trois premiers lots ont présenté une diminution significative de l'œdème deux heures et quatre heures après l'injection ($p < 0,01$). Le lot ayant reçu les extraits de moule verte à la dose de 100 mg/kg a présenté une diminution significative de l'œdème quatre heures après injection ($p < 0,05$), mais cet effet n'a pas été observé à deux heures. Le lot ayant reçu 250 mg/kg d'extraits n'a pas présenté de diminution de l'inflammation, ni à deux heures, ni à quatre heures post-injection.

Dans une autre expérience, les effets cumulatifs des extraits de moule verte ont été étudiés. Trois lots ont reçu 200 mg/kg/j d'extraits de moule verte, soit pendant les 3 jours précédant

l'induction de l'œdème, soit pendant 2 jours, soit un jour avant. Chez ces 3 lots, la dernière injection a été réalisée deux heures avant l'induction de l'œdème. Un quatrième lot n'a reçu qu'une injection de 200 mg/kg d'extraits de moule verte deux heures avant l'injection de κ -carragénine. Un lot témoin a reçu des injections de solution saline en intrapéritonéal pendant les trois jours précédant l'induction. L'administration séquentielle d'extraits de moule verte a permis une diminution significative de la réponse inflammatoire chez les lots traités un à trois jours avant l'induction de l'œdème ($p < 0,01$).

Les extraits de moule verte injectés en intrapéritonéal à la dose de 1500 mg/kg exercent donc une activité anti-inflammatoire chez le rat similaire à la prise orale de 200 mg/kg d'aspirine. L'efficacité de doses inférieures (200 mg/kg/j) administrées de façon répétée montre l'effet cumulatif du principe actif.

IV.2.1.1.2. Administration orale

Dans l'expérience de Miller et Ormrod présentée précédemment (80), les effets d'une administration orale d'extraits de moule verte ont aussi été observés. Quatre lots de 6 rats ont été constitués. Les deux premiers ont reçu 1500 mg/kg d'extraits de moule par voie orale, soit 2 heures avant l'injection de κ -carragénine, soit au moment de l'induction de l'œdème. Le troisième a reçu 200 mg/kg d'aspirine (témoin positif), et le dernier 2 ml de soluté physiologique (groupe contrôle). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traités aux extraits de moule et le groupe contrôle. L'inflammation était significativement diminuée dans le groupe témoin positif.

Dans une autre expérience, deux lots de 6 rats ont reçu respectivement 750 et 350 mg/kg d'extraits de moule verte par voie orale quotidiennement pendant les 14 jours précédant l'injection de κ -carragénine. Un lot témoin négatif a reçu 2 ml/j de solution saline par voie orale, et un lot témoin positif a reçu 200 mg/kg d'aspirine au moment de l'induction de l'œdème. L'administration cumulée des extraits de moule verte n'a pas permis de diminuer l'inflammation dans les deux lots de traitement.

L'utilisation des extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande comme anti-inflammatoire par voie orale semble donc inappropriée chez le rat.

IV.2.1.2. Extraits lipidiques

Dans un article de Singh et al (107), les effets *in vivo* d'un extrait lipidique obtenu par extraction supercritique sur CO₂ liquéfié de poudre stabilisée de moule verte de Nouvelle-Zélande ont été étudiés chez le rat.

Des lots de 8 rats ont été constitués, chez lesquels une arthrite a été induite par injection sous-cutanée de germes tués de *Mycobacterium tuberculosis* (J0). Les rats ont reçu différents traitements, soit de manière thérapeutique pendant 5 jours, de J10 à J14 (huile d'olive 850 mg/kg/j pour le groupe contrôle, acides gras libres d'extraits de moule verte 30 mg/kg/j, extraits lipidiques de moule verte 50 et 100 mg/kg/j, piroxicam 2 mg/kg/j), soit de manière prophylactique pendant 15 jours, de J0 à J14 (huile d'olive 850 mg/kg/j, extraits lipidiques de moule verte 100 mg/kg/j). Tous les traitements ont été administrés par voie sous-cutanée. Les rats ont ensuite été sacrifiés pour analyses sérologiques et anatomopathologiques.

Administrés de façon thérapeutique, les extraits lipidiques de moule verte de Nouvelle-Zélande n'ont pas diminué l'œdème des membres postérieurs. Par contre, l'administration prophylactique a entraîné une diminution significative de l'inflammation de 34 %. Elle a aussi entraîné une diminution de l'œdème des membres antérieurs de 60 % et une amélioration de l'état général de 52 %. L'administration des acides gras a diminué l'inflammation des membres postérieurs à hauteur de 74 % et a amélioré l'état général de 52 %, effets équivalents à ceux obtenus avec le piroxicam.

L'histologie splénique réalisée après sacrifice des rats a révélé une infiltration marquée par des cellules inflammatoires (granulocytes neutrophiles et éosinophiles), ainsi qu'un dépôt précoce de fibrine par les fibroblastes chez les rats ayant reçu l'huile d'olive. Les rates des rats traités pendant 15 jours avec les extraits lipidiques de moule verte ont aussi présenté quelques modifications liées à l'inflammation (infiltration modérée par des neutrophiles et léger dépôt de fibrine), mais beaucoup moins importantes que celles du lot contrôle. Enfin, les rates des lots ayant reçu les acides gras et le piroxicam ont montré une histologie quasi-normale.

Dans une étude de Whitehouse (118), une expérience a consisté à incorporer le Lyprinol® en tant qu'adjuvant à l'agent inducteur d'arthrite, en l'occurrence la suspension de *Mycobacterium tuberculosis*. L'addition de Lyprinol® à raison de 20 mg/rat a permis d'empêcher le développement de l'arthrite chez les rats. Cette propriété est rare et seulement connue pour quelques médicaments comme la cyclosporine.

IV.2.2. Mécanisme d'action des effets anti-inflammatoires des extraits de moule verte

IV.2.2.1. Extraits lyophilisés

Une étude de Miller et Wu (81) suggère que les propriétés anti-inflammatoires des extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande seraient dues au même mécanisme d'action que certains AINS, c'est-à-dire à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Ces agents sont connus pour retarder l'ovulation et prolonger la gestation. Dans cette étude, deux groupes de 20 couples de rats ont été constitués. Le groupe contrôle a reçu pendant 30 jours un régime alimentaire normal ; le groupe traitement a reçu quant à lui un régime alimentaire supplémenté en extraits lyophilisés de moule verte, à raison de 12,5 grammes d'extraits par kilogramme de nourriture. Les rats ont été mis en couples à la suite de ces 30 jours de régime. Dans une première expérience, les gestations ont été menées à terme et le temps de gestation a été noté, ainsi que le poids des petits à 4 jours. Dans une seconde expérience, les couples ne sont restés que 24 heures ensemble, et des césariennes ont été effectuées à 21 jours afin de mesurer le poids et la taille des 80 premiers petits de chaque groupe.

Dans la première expérience, toutes les femelles du groupe contrôle ont mis bas, et 16 d'entre elles dans les 27 jours suivant l'accouplement. Dans le groupe traitement, 11 femelles ont mis bas dans la même période. Une femelle n'a pas été gestante et les mises-bas ont été étalées jusqu'à 71 jours après l'accouplement. La différence entre les deux groupes concernant le délai de parturition était significative ($p < 0,05$). En ce qui concerne le poids des petits à 4 jours, aucune différence n'a été observée entre le groupe contrôle et le groupe traitement. Ceci suggère que l'augmentation du temps de gestation chez les femelles ayant reçu les extraits de moule verte permet un développement complet et normal des petits.

La deuxième expérience a permis de montrer que le poids et la taille des fœtus de 21 jours était plus faible dans le groupe traitement que dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Par contre aucun effet tératogène n'a été observé sur ces fœtus, ni dans le groupe traitement, ni dans le groupe contrôle.

Ces expériences montrent que les extraits de moule verte exercent bien une activité lorsqu'ils sont administrés quotidiennement par voie orale chez le rat pendant un mois. Cette étude est donc en contradiction avec celle de Miller et Ormrod (80) qui n'avait pas montré d'effet lors de prise orale d'extraits de moule verte chez le rat. Ici, il est suggéré que ces extraits

contiendraient une substance active à l'origine d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines ou d'une altération de cette synthèse. Mais il faut tout de même prendre en considération le fait que l'augmentation de durée de gestation pourrait être due à d'autres mécanismes que l'inhibition des prostaglandines, ce qui remettrait en cause un effet anti-inflammatoire des extraits de moule verte.

IV.2.2.2. Extraits lipidiques

Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit, par la voie de la lipo-oxygénase, à la formation de leucotriène B₄ (LTB₄), un puissant agent chimiotactique responsable de l'augmentation du nombre de leucocytes sur le site de l'inflammation, et d'acide 5-hydroxyéicosatétraénoïque (5-HETE). Dans une étude de Halpern (45), des granulocytes neutrophiles humains ont été prélevés puis incubés avec différentes concentrations de Lyprinol®, avant d'être stimulés avec de l'acide arachidonique et du calcium ionophore pour activer la voie de la lipo-oxygénase. Les métabolites ont ensuite été extraits et quantifiés par chromatographie en phase liquide à haute performance. Une incubation *in vitro* de courte durée (10 minutes) de Lyprinol® avec des neutrophiles humains a été à l'origine d'une inhibition significative de la production de LTB₄ et de 5-HETE, avec 50 % de l'inhibition obtenue pour une concentration de Lyprinol® comprise entre 20 et 50 µg/ml.

Nous venons de voir que le Lyprinol® exerce une inhibition de la voie de la lipo-oxygénase sur des granulocytes neutrophiles humains *in vitro*. Une inhibition de la synthèse de prostaglandine E₂ par des macrophages humains activés a aussi été observée *in vitro*, suggérant une inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase (45).

Dans une étude de McPhee et al (78), des enzymes cyclo-oxygénases d'origine ovine ont été utilisées. Le Lyprinol® a exercé une forte action inhibitrice concentration-dépendante sur les COX-1 et 2, supérieure à celle de l'indométhacine, un AINS anti-COX, à des concentrations similaires. Il ne semble pas y avoir d'inhibition préférentielle de la COX-1 ou de la COX-2. De plus, le Lyprinol® à la concentration de 1 µg/ml a inhibé l'activité des COX-1 (61 %) et 2 (62 %), avec un effet plus marqué que les huiles de poisson à la même concentration (COX-1, 13 % ; COX-2, 15 %). Les huiles de poissons contiennent majoritairement des triglycérides, alors que le Lyprinol® est particulièrement riche en acides gras libres.

Dans une autre expérience, les métabolites des cyclo-oxygénases ont été mesurés par spectrométrie de masse/chromatographie gazeuse. Lorsque les enzymes ont été incubées en présence d'acide arachidonique, il en a résulté la production de produits de prostaglandines. L'incubation des COX, en présence de Lyprinol® seul, a aussi permis la production de métabolites de prostaglandines. Le principe actif présent dans le Lyprinol® agirait donc comme un inhibiteur compétitif des COX.

Ces expériences montrent donc que le Lyprinol® exerce une activité anti-inflammatoire *in vitro* en inhibant les voies de la lipo-oxygénase et de la cyclo-oxygénase. Il serait intéressant de voir si ces effets sont reproductibles *in vivo*.

IV.2.3. Nature du principe actif

Il existe plusieurs hypothèses quant à la nature du principe actif contenu dans l'extrait de moule verte : les glycosaminoglycanes, le glycogène, une fraction protéique, les acides gras polyinsaturés.

IV.2.3.1. Les glycosaminoglycanes

D'après une étude de Jung (55), les quantités de glycosaminoglycanes trouvés dans les extraits de moule verte sont infimes et parfois même indécélables. Il en vient donc à la conclusion que les propriétés des extraits de moule verte ne peuvent pas être attribuées à la présence de glycosaminoglycanes.

IV.2.3.2. Un composé macromoléculaire associé à une fraction protéique

Dans une étude de Couch et al (30), les extraits lyophilisés de moule verte (Seatone®) ont subi plusieurs traitements pour donner des fractions dont l'activité anti-inflammatoire a été étudiée. La produit brut, correspondant au Seatone®, a été appelé ORA-C (pour oedema reducing agent – crude fraction). Puis, le Seatone® a été laissé dans une solution tampon alcaline à 4°C pendant 10 heures, qui a ensuite été centrifugée à 2×10^4 g pendant 20 minutes. Le surnageant, un produit insoluble dans l'eau, a été lyophilisé pour donner la première fraction, nommée ORA-F₁. Cette fraction représentait 45 % du poids de ORA-C. ORA-F₁ a

ensuite été dialysé, et le restant lyophilisé pour donner ORA-F₂, correspondant à 16 % du poids de ORA-C. Un échantillon dénaturé de ORA-F₁ a été obtenu en mettant une partie de ORA-F₁ à l'autoclave à 156°C pendant une heure. Un autre échantillon a subi un traitement à la trypsine pour induire une protéolyse.

Deux groupes de 6 rats ont reçu en intrapéritonéal soit ORA-C (300 mg/kg), soit ORA-F₁ (150 mg/kg) 48, 24 et 2 heures avant induction d'un œdème des coussinets plantaires par injection de κ -carragénine. Un groupe contrôle de 6 rats a reçu des injections de solution saline. Les résultats ont montré que, quatre heures après l'induction, on observait une diminution significative de l'œdème dans les deux groupes traitements ($p < 0,01$). Aucune différence significative n'a été observée entre ces deux groupes. Lorsque le traitement était injecté par voie intramusculaire, l'activité anti-inflammatoire était toujours significative ($p < 0,01$), mais une différence significative entre les voies d'injection a été observée, en faveur de la voie intra-péritonéale.

Ensuite, un lot de 6 rats a reçu de nouveau ORA-F₁, tandis que deux autres lots ont reçu soit la fraction dénaturée par la chaleur, soit la fraction traitée à la trypsine. Tous les échantillons ont été injectés 48, 24 et 2 heures avant induction en intra-péritonéal à la dose de 300 mg/kg. Les deux groupes ayant reçu les fractions dénaturée ou traitée à la trypsine ont présenté une diminution faible mais significative de l'œdème ($p < 0,01$). ORA-F₁ a aussi permis une diminution de l'œdème, significativement supérieure à celle obtenue par les fractions traitées ($p < 0,01$). Cette expérience, qui montre que la trypsine inhibe fortement l'activité anti-inflammatoire, suggère que les propriétés des extraits de moule verte seraient liées à une fraction protéique.

Dans une troisième expérience, quatre lots de 6 rats ont été utilisés. Le premier, groupe contrôle, a reçu une solution saline en intra-péritonéal, le second a reçu 500 mg/kg d'ORA-F₁, le troisième 500 mg/kg d'ORA-F₂ et le quatrième 185 mg/kg d'ORA-F₂ (correspondant à la dose relative de la fraction ORA-F₂ par rapport à ORA-F₁). Dans les trois groupes de traitement l'inflammation a été significativement diminuée. Les groupes 2 et 4 ont présenté une diminution de l'inflammation similaire, mais lorsque ORA-F₂ a été administré à la dose de 500 mg/kg il a exercé une activité anti-inflammatoire largement supérieure.

Ces expériences ont donc permis d'extraire 84 % de substance inactive des extraits lyophilisés de moule verte grâce à un traitement en deux étapes, la dialyse ayant permis une purification de la première fraction obtenue. La fraction ORA-F₂ a présenté la même efficacité que le Seatone® lorsqu'il était administré à la dose relative au poids du produit brut, ORA-F₂

représentant 16 % du poids du produit original. Ces expériences suggèrent que la partie active des extraits lyophilisés des extraits de moule verte serait un composé macromoléculaire, soit de nature protéique, soit lié à une protéine.

IV.2.3.3. Le glycogène

D'après une étude de Miller et al (79), le composé macromoléculaire à l'origine de l'activité anti-inflammatoire des extraits de moule verte, trouvé dans une précédente étude (29), pourrait être le glycogène.

Ainsi, le glycogène a été extrait des extraits lyophilisés et administré chez des rats par voie veineuse à différentes doses (de 5 mg à 25 mg/rat), après induction d'un œdème des coussinets plantaires par injection de κ -carragénine. Une diminution dose-dépendante de l'œdème a été observée chez les rats ayant reçu l'injection de glycogène. La mobilisation des granulocytes neutrophiles sur le lieu de l'inflammation a aussi été considérablement réduite.

Le glycogène a ensuite été traité avec une protéinase. Cette action a résulté en une perte de ses propriétés anti-inflammatoires.

Cette expérience suggère donc que les propriétés anti-inflammatoires des extraits lyophilisés de moule verte de Nouvelle-Zélande seraient liées à la présence de glycogène associé à un composé protéique.

IV.2.3.4. Les acides gras polyinsaturés

Aujourd'hui, la plupart des auteurs s'accordent à dire que les propriétés des extraits de moule verte seraient dues aux acides gras polyinsaturés oméga-3 qu'elle contient. L'expérience de Singh et al (107) mentionnée précédemment (IV.2.1.2.) montre que la fraction des acides gras libres, issue du Lyprinol®, administrée à la dose de 30 mg/kg, exerce une activité anti-inflammatoire supérieure à celle du produit brut à la dose de 100 mg/kg chez le rat après induction d'une arthrite par un adjuvant.

McPhee et al (78) ont séparé le Lyprinol® en différentes fractions afin de reconstituer les différentes classes de lipides qui le composent. Ces fractions ont été incubées en présence de cyclo-oxygénases ovines. La fraction des acides gras libres, qui représentaient 54 % des lipides présents dans le Lyprinol®, a exercé la plus grande activité inhibitrice de toutes les

fractions obtenues (COX-1, 78 % ; COX-2, 70 %). La fraction des triglycérides a inhibé les enzymes à hauteur d'environ 50 %. Les esters de stérols, les stérols et les phospholipides quant à eux n'ont pas inhibé la COX-1 de façon significative, mais ont légèrement inhibé la COX-2 (22 %, 23 % et 32 % respectivement). Ces résultats suggèrent que l'activité inhibitrice serait principalement due aux acides gras libres présents dans le Lyprinol®, qui agiraient comme inhibiteurs compétitifs des COX.

Dans une étude de Whitehouse (118), les acides gras du Lyprinol® ont été séparés par chromatographie en phase reverse. Les fractions ont été mises en incubation avec des granulocytes neutrophiles humains, stimulés par addition d'acide arachidonique et de calcium ionophore pour induire la production de leucotriènes. Parmi ces fractions, quatre ont fortement inhibé la synthèse de LTB₄ et de 5-HETE par les neutrophiles humains activés. Ces fractions actives contenaient des acides gras polyinsaturés avec 4, 5 et 6 doubles liaisons.

Treschow et al (109) ont isolé la classe des acides gras libres du Lyprinol®. Des techniques élaborées de chromatographie en phase liquide à haute performance ont permis de séparer les acides gras selon le nombre d'atomes de carbone et le degré de saturation. L'activité anti-inflammatoire de ces acides gras polyinsaturés a été mesurée par la production de leucotriènes *in vitro* après incubation avec des granulocytes neutrophiles humains stimulés. Cette étude a permis d'isoler quatre acides gras oméga-3 polyinsaturés susceptibles d'exercer une activité anti-inflammatoire. Tous ces acides gras sont des analogues structuraux. Le principal d'entre eux est l'acide 7, 11, 14, 17-éicosatétraénoïque (C20:4). Cet acide gras est un isomère structural de l'acide arachidonique, ce qui laisse penser que lui et ses analogues structuraux agiraient comme inhibiteurs compétitifs de l'acide arachidonique dans les voies de la lipo-oxygénase et de la cyclo-oxygénase. Cette hypothèse avait déjà été mentionnée dans une étude de McPhee et al (76).

IV.3. Effets cliniques

IV.3.1. Chez l'homme

IV.3.1.1. Extraits lyophilisés de moule verte de Nouvelle-Zélande (Seatone®)

De nombreux essais cliniques ont été réalisés chez l'homme, chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou d'arthrose, avec des résultats parfois contradictoires.

Une étude de Audeval et Bouchacourt (6) a montré une efficacité clinique des extraits de moule verte lyophilisés chez l'homme atteint de gonarthrose. Dans cette étude randomisée en double aveugle avec contrôle placebo, les 53 patients ont pu poursuivre l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant la durée de l'étude. Les patients les plus sévèrement atteints ont été exclus de l'étude. Le groupe traitement a reçu des extraits de moule verte pendant 6 mois (dose inconnue). Les patients ont été évalués cliniquement au début de l'étude puis une fois par mois. Après six mois de traitement, quatre critères (évaluation de la douleur par l'échelle visuelle analogique, évaluation globale du patient et du médecin, fonction articulaire) sur les dix évalués ont suivi une évolution favorable dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo avec une amélioration significative ($p < 0,01$), alors qu'un critère seulement (ankylose matinale) a été significativement amélioré dans le groupe placebo par rapport au groupe traitement ($p < 0,01$).

Une autre étude de Gibson en double aveugle contre placebo (41, 42, 44) a été réalisée sur 38 patients atteints d'arthrose parmi lesquels cinq ont quitté l'essai. Les patients ont reçu pendant 3 mois soit les extraits lyophilisés de moule verte, soit le placebo ; ensuite tous les patients ont été traités aux extraits de moule verte pendant 3 mois. La dose administrée était de 1050 mg d'extraits de moule verte par jour. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a pu être poursuivie. A 3 mois, le traitement a été jugé satisfaisant par 6 patients sur les 16 ayant reçu les extraits de moule verte (soit 37,5 % des patients), alors que dans le groupe placebo 3 patients sur 22 ont été satisfaits (soit 13,6 % des patients). La douleur selon l'échelle visuelle analogique, l'indice fonctionnel et le temps pour parcourir une distance de 15 mètres sont trois paramètres qui ont été améliorés de façon significative ($p < 0,01$, $p < 0,025$ et $p < 0,025$).

respectivement) après 3 mois de traitement aux extraits de moule verte. Seule l'ankylose matinale est restée sensiblement la même.

A 6 mois de traitement, 15 patients sur les 38 de l'étude ont ressenti une amélioration de leur condition (soit 39 % des patients).

Cependant, plusieurs études randomisées avec contrôle placebo n'ont pas montré de différence significative entre les extraits de moule verte et le placebo. Ainsi, une étude de Cobb et Ernst (28) réalisée en 2006 répertorie tous les essais cliniques sur les extraits de moule verte réalisés chez l'homme dans le cadre d'arthrite rhumatoïde ou d'arthrose, de 1975 à 2006. Seuls les essais cliniques randomisés en double aveugle avec contrôle placebo ont été considérés comme exploitables. Six essais ont donc été conservés, parmi lesquels deux seulement ont montré une efficacité des extraits de moule verte : les deux essais mentionnés précédemment. Les quatre autres n'ont pas montré d'efficacité de ce produit par rapport au placebo. Cependant, ces études portent sur des patients atteints d'arthrite rhumatoïde, et non pas d'arthrose.

Parmi ces études, l'étude pilote en double aveugle contre placebo de Highton et McArthur en 1975 (48) sur 6 patients (parmi lesquels 5 ont terminé l'étude) atteints d'arthrite rhumatoïde s'est déroulée sur 12 semaines avec 6 semaines de traitement aux extraits de moule verte et 6 semaines de placebo. C'est une étude en double aveugle et en cross-over, c'est-à-dire que l'ordre des traitements était aléatoire pour chaque patient. La dose administrée n'a pas été mentionnée. Les patients ont dû arrêter tout traitement anti-inflammatoire 14 jours avant le début de l'essai, mais la prise de paracétamol était autorisée. A la fin de l'étude, aucune différence significative n'est apparue entre les extraits de moule verte et le placebo. Les patients n'ont pas exprimé de préférence pour l'un des deux traitements. Cette étude regroupait un faible nombre de patients, mais d'après les auteurs ce nombre aurait été suffisant pour voir une efficacité du traitement. Ainsi, selon eux, une étude à plus grande échelle ne serait pas nécessaire. Il aurait été cependant intéressant de connaître la dose administrée.

Cobb et Ernst mentionnent aussi l'essai de Huskisson (51) dans lequel 26 patients atteints d'arthrite rhumatoïde reçoivent alternativement 900 mg/j d'extraits de moule verte pendant quatre semaines, puis un placebo pendant quatre semaines ou l'inverse, l'ordre étant aléatoire. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements pour les cinq paramètres observés (douleur, ankylose matinale, indice articulaire, taille de l'articulation proximale

interphalangienne et consommation d'analgésiques). 10 patients ont préféré les extraits de moule verte, 9 ont préféré le placebo et 7 n'ont pas eu de préférence.

Cette étude ne montre donc pas de supériorité des extraits de moule verte par rapport au placebo, mais une durée de traitement de quatre semaines semble un peu courte pour montrer une efficacité du produit.

Deux autres études randomisées en double aveugle avec contrôle placebo n'ont pas montré d'efficacité des extraits de moule verte dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde chez l'homme. Dans l'étude de Caughey et al (21), 47 patients atteints d'arthrite rhumatoïde ont été divisés en deux groupes. Pendant les 6 premières semaines, un groupe a pris les extraits de moule verte associés à un anti-inflammatoire non-stéroïdien, le naproxène, et le second groupe a pris un placebo associé au naproxène. Pendant les 6 semaines suivantes, l'administration de naproxène a été arrêtée. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes dans les 6 premières semaines de traitement. Après l'arrêt du naproxène, beaucoup de patients ont quitté l'étude, principalement à cause d'une douleur trop importante. Les taux d'abandons ont été similaires dans les deux groupes, avec 15 abandons sur 22 patients dans le groupe traitement (68 %) et 15 sur 19 dans le groupe placebo (79 %).

Dans l'étude de Larkin et al (59), 35 patients ont reçu soit des extraits de moule verte, soit un placebo pendant une durée de 6 mois, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des analgésiques étant autorisée. A la fin de l'essai, 13 patients sur les 20 du groupe traitement et 12 sur les 15 du groupe placebo avaient quitté l'étude. Un nombre significatif de patients (30 %) du groupe traitement ont estimé à la fin de l'étude que leur condition articulaire avait empiré avec les extraits de moule verte, alors que personne n'a eu ce sentiment dans le groupe placebo.

Il n'y a donc pas aujourd'hui de certitude concernant l'efficacité des extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande lors d'administration orale chez l'homme dans le traitement de l'arthrose et de l'arthrite rhumatoïde. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si les extraits de moule verte peuvent être utilisés comme thérapeutique dans le cadre de maladies articulaires.

IV.3.1.2. Extraits lipidiques de moule verte de Nouvelle-Zélande (Lyprinol®)

Dans une étude multicentrique coréenne (25), 60 patients atteints d'arthrose de la hanche ou du genou ont reçu 2 capsules de Lyprinol® matin et soir pendant deux mois (soit 200 mg/j). 6 patients ont été exclus de l'étude pour diverses raisons (non-respect du protocole, absence au rendez-vous de contrôle, maladie intercurrente), 11 se sont arrêtés au bout de quatre semaines seulement et les 43 autres ont poursuivi le traitement pendant les 8 semaines de l'essai. L'efficacité du traitement a été mesurée à 4 et 8 semaines de traitement par différents paramètres (douleur selon l'échelle visuelle analogique, indice fonctionnel de Lequesne, évaluation globale du patient et évaluation globale du médecin).

Les patients ont présenté une diminution significative de la douleur et de l'indice fonctionnel de Lequesne à 4 et 8 semaines par rapport à la valeur de départ ($p < 0,05$), avec une réduction significative aussi entre les semaines 4 et 8 ($p < 0,05$).

Après 4 semaines de traitement, 57 % des patients ont perçu une amélioration de leur condition, taux identique à celui noté par les médecins. Parmi les 43 patients qui ont terminé les deux mois de traitement, 87 % ont déclaré que leur condition s'était améliorée à la fin de l'essai clinique. Les médecins ont observé quant à eux un taux d'amélioration de 90 % à 8 semaines de traitement. L'administration prolongée de Lyprinol® donnerait donc de meilleurs résultats chez les patients arthrosiques.

Enfin, aucun effet secondaire n'a été observé chez les patients.

Cette étude semble donc montrer une très bonne efficacité des extraits lipidiques de moule verte de Nouvelle-Zélande dans le traitement de l'arthrose chez l'homme, cependant elle ne comporte pas de contrôle placebo. Les patients connaissaient la nature du produit qui leur était donné et il est donc possible que tous ces effets soient uniquement dus à un effet placebo.

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle avec contrôle placebo (60), 80 patients souffrant de gonarthrose clinique et radiologique ont reçu pendant 6 mois soit du Lyprinol® soit un placebo. Une semaine avant le début de l'étude, les patients ont arrêté tout traitement anti-inflammatoire non stéroïdien et ont commencé un traitement analgésique à base de paracétamol à raison de 2 grammes par jour, pouvant monter jusqu'à 4 grammes par jour si besoin. Le traitement au Lyprinol® a été administré à raison de 2 capsules deux fois par jour pendant deux mois, puis une capsule deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude. Les patients

ont été évalués à J0 puis à 2, 4, 8, 12, 18 et 24 semaines. Les paramètres cliniques mesurés étaient : la douleur selon l'échelle visuelle analogique, l'évaluation globale du patient et du médecin, et une version chinoise validée du score d'Oxford pour le genou (COKS) (la détermination du score d'Oxford pour le genou est présentée en annexe 5). Des analyses hématologiques et urinaires ont aussi été réalisées afin de vérifier la bonne tolérance du traitement.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne la prise de paracétamol.

Une diminution significative de la douleur a été rapportée dans les deux groupes, avec une amélioration significativement supérieure dans le groupe traitement à partir de la semaine 8, après réajustement des doses de paracétamol utilisées par les patients.

L'évaluation globale du patient a suivi une amélioration significative dans les deux groupes à partir de la semaine 4, avec une diminution du score significativement supérieure dans le groupe Lyprinol® par rapport au groupe placebo aux semaines 12 ($p=0,035$) et 18 ($p=0,04$).

L'évaluation globale du médecin et le COKS ont aussi suivi une évolution favorable dans les deux groupes, et aucune différence significative n'a été observée entre le Lyprinol® et le placebo.

Les analyses biochimiques et hématologiques n'ont pas révélé d'anomalie, aucune différence n'a été notée entre les deux groupes de traitements. En ce qui concerne les effets secondaires, un patient du groupe Lyprinol® a présenté des nausées.

Cette étude montre donc que le Lyprinol®, lorsqu'il est administré sur une durée de 6 mois, est bien toléré et associé à une diminution de la douleur et à une amélioration de la condition du patient d'après son évaluation personnelle. Cependant elle ne montre pas de supériorité du Lyprinol® par rapport au placebo en ce qui concerne l'évaluation globale du médecin et le score d'Oxford pour le genou.

IV.3.1.3. Comparaison extraits lyophilisés/extraits lipidiques

Une étude a comparé les effets des extraits lipidiques de moule verte de Nouvelle-Zélande par rapport aux extraits lyophilisés (43). 60 patients ont participé à l'étude, parmi lesquels 30 souffraient d'arthrose et 30 d'arthrite rhumatoïde. Les patients ont reçu soit 1150 mg/j d'extraits lyophilisés, soit 210 mg/j d'extraits lipidiques pendant 3 mois, puis tous ont reçu les extraits lipidiques pendant les 3 mois suivants.

Des améliorations significatives ($p < 0,05$) de l'indice articulaire, de l'ankylose matinale et de l'indice fonctionnel ont été obtenues à 3 mois dans les deux groupes de traitements et chez tous les patients. Chez les patients arthrosiques ayant reçu les extraits lyophilisés, on a aussi observé une diminution significative de la douleur sur l'échelle visuelle analogique à 3 mois. Cette étude suggère que les extraits de moule verte présentent une efficacité clinique, mais il manque un contrôle placebo. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les extraits lipidiques et les extraits lyophilisés. Cependant, une autre limite de cette étude est le faible nombre de patients qui ne permet peut-être pas de voir de différence entre les deux préparations.

IV.3.2. Chez le chien

L'efficacité d'un extrait lyophilisé de moule verte (équivalent du Seatone®) a été étudiée chez des chiens atteints d'arthrose clinique dans un essai clinique en double aveugle avec contrôle placebo (95). Le groupe traitement était composé de 43 chiens, le groupe placebo de 38 chiens. Le traitement a été administré pendant 56 jours à raison de 375 mg/j pour les chiens de moins de 15 kg, 625 mg/j pour les chiens de 16 à 20 kg, 750 mg/j pour les chiens de 21 à 25 kg, 1000 mg/j pour les chiens de 26 à 45 kg, et 1125 mg/j pour les chiens de plus de 45 kg (soit entre 20 et 45 mg/kg/j en moyenne). A la fin de cette période, ce traitement a été administré aux chiens des deux groupes pendant encore 56 jours.

Une évaluation clinique des chiens par le même vétérinaire a été effectuée à J0, J28, J56 et J112, au cours de laquelle un score est attribué grâce à l'évaluation de cinq paramètres (boiterie, douleur, mobilité articulaire, appui sur la patte et capacité à tenir debout sans appui sur le membre controlatéral). Des prises de sang ont été réalisées à J0 et J56 pour analyse hématologique et biochimique (calcium, phosphates, sodium, potassium, CO₂ total, chlorure, urée, créatinine, bilirubine, cholestérol, protéines totales, albumine, globulines, PAL, ALAT, ASAT, amylase, lipase). Une évaluation de l'état général du chien a aussi été faite par les propriétaires à J0, J26, J52 et J112.

A J28, aucune différence sur l'évaluation clinique du vétérinaire n'a été notée entre les deux groupes, par contre, à J56, une différence significative en faveur du groupe traitement a été observée ($p = 0,018$). Dans le groupe traitement, aucune différence significative entre les évaluations cliniques effectuées à J56 et J112 n'a été notée. Par contre, dans le groupe

placebo, on a observé une amélioration significative à J112 (après les 56 jours de traitement aux extraits de moule verte) par rapport à J56 ($p=0,018$).

Enfin, les analyses hématologiques et biochimiques ont montré une bonne tolérance du traitement.

Les extraits de moule verte auraient donc une efficacité sur le long terme dans l'amélioration des signes cliniques de l'arthrose chez le chien.

Une autre étude de Bui et Bierer (18) a testé les effets d'extraits lyophilisés de moule verte supplémentés dans la nourriture (régime sec) à raison de 0,3 % du poids sec pendant 6 semaines (soit une prise de 45 mg/kg d'extraits de moule verte si on considère qu'un chien mange 15 g/kg/j de matière sèche). C'est un essai clinique en double aveugle réalisé sur 31 chiens atteints d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde, 14 étant dans le groupe traitement et 17 dans le groupe contrôle. Un score d'arthrite a été établi par un vétérinaire à J0 et à 6 semaines en tenant compte de la mobilité, de la douleur, de l'œdème, des crépitements et de la réduction de l'amplitude articulaire.

Après 6 semaines, 50 % des chiens du groupe traitement ont présenté une amélioration du score d'arthrite de 30 % et plus. Un seul a vu son score augmenter. A 6 semaines, la diminution moyenne du score total d'arthrite était significativement plus importante dans le groupe traitement que dans le groupe contrôle ($p<0,05$) (figure 34). Parmi les paramètres observés, seuls la douleur et l'œdème ont montré une amélioration significative dans le groupe traitement par rapport au groupe contrôle ($p<0,05$).

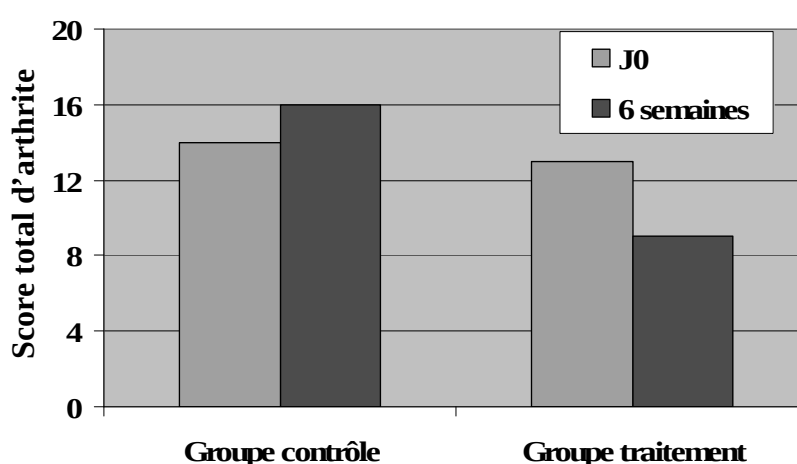


Figure 34 : Score total d'arthrite à J0 et à 6 semaines chez des chiens atteints d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde ayant reçu pendant 6 semaines soit un régime standard (groupe contrôle), soit un régime supplémenté à hauteur de 0,3 % du poids sec avec des extraits lyophilisés de moule verte de Nouvelle-Zélande (groupe traitement) (d'après 18).

Cette étude montre donc une efficacité des extraits de moule verte sur la douleur et l'inflammation liées aux maladies articulaires chez le chien lorsqu'il est ajouté à la nourriture dans le cadre d'un régime sec. Cependant, la mobilité n'a pas été améliorée après 6 semaines de traitement, ni l'amplitude articulaire.

L'effet d'un régime supplémenté en extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande ou en sulfate de chondroïtine a aussi été étudié chez le chien arthrosique dans une étude en double aveugle avec contrôle placebo (35). 70 chiens ont été divisés en 3 groupes. Le premier groupe (21 chiens) a reçu 22 mg/kg/j de sulfate de chondroïtine, le second (18 chiens) 11 mg/kg/j d'extraits lyophilisés de moule verte de Nouvelle-Zélande, et le troisième (19 chiens) un placebo. Les suppléments ont été mélangés au régime normal des chiens pendant 12 semaines. L'évaluation clinique des chiens a été effectuée d'un côté par les propriétaires et de l'autre par le vétérinaire grâce à des questionnaires standardisés, au début et à la fin de l'étude.

58 chiens ont terminé l'étude. L'évaluation des vétérinaires a montré une bonne concordance avec celle des propriétaires. Aucune amélioration clinique n'a pu être observée avec les traitements proposés. Une légère amélioration des symptômes a été notée dans les trois groupes, y compris dans le groupe placebo. Contrairement à l'étude de Bui et Bierer (18), cette étude ne montre donc pas d'efficacité d'un traitement aux extraits de moule verte supplémentés dans la ration, mais il est important de noter la différence de posologie entre les deux études, puisque dans l'étude de Bui et Bierer la dose administrée était quatre fois supérieure à celle mentionnée ici.

IV.4. Tolérance

Chez l'homme, dans l'étude de Gibson et Gibson (43), deux patients ont eu des effets secondaires : l'un d'entre eux a souffert de rétention d'eau et l'autre de nausées. Les études menées chez le chien n'ont pas mis en évidence d'effet secondaire (18, 35, 95). L'étude de Pollard (95) a même montré une bonne tolérance des extraits de moule verte chez le chien, puisque les analyses hématologiques et biochimiques n'ont pas montré de modification majeure après 112 jours de traitement.

De plus, une supplémentation à l'aide d'extraits de moule verte permet de diminuer les besoins en anti-inflammatoires non stéroïdiens et présente des propriétés gastroprotectives,

comme le montre l'étude de Rainsford et Whitehouse (96). Dans cette étude, un œdème des coussinets a été induit chez des rats par une injection de κ -carragénine une heure après un traitement aux extraits de moule verte et/ou à l'acide acétylsalicylique. La moule verte a montré une activité anti-inflammatoire modeste, agissant de façon synergique avec de faibles concentrations d'acide acétylsalicylique. Ainsi, deux heures après induction de l'œdème, une diminution significative de l'inflammation était observée lorsque les extraits de moule verte à la dose de 600 mg/kg étaient associés à l'acide acétylsalicylique aux doses de 50 et 100 mg/kg par rapport à l'utilisation seule d'acide acétylsalicylique. Lorsque l'acide acétylsalicylique a été administré à la dose de 150 mg/kg, cet effet synergique avec les extraits de moule verte n'a plus été observé (figure 35).

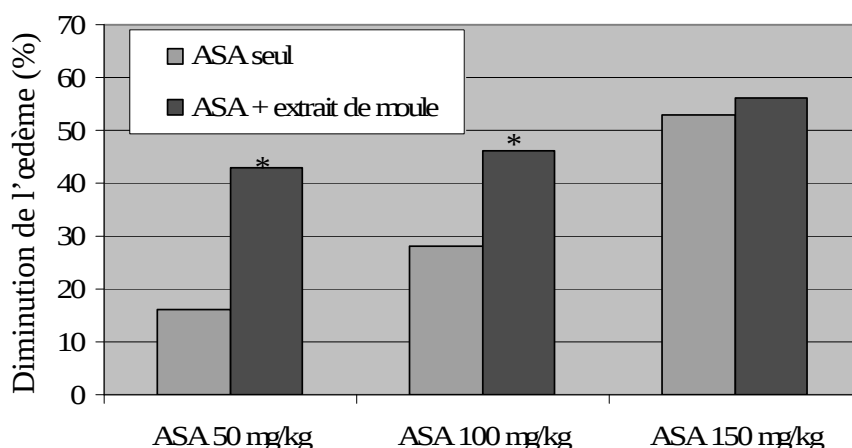


Figure 35 : Action synergique anti-inflammatoire de l'extrait de moule à la dose de 600 mg/kg et de l'acide acétylsalicylique (ASA) aux doses de 50 et 100 mg/kg deux heures après induction d'un œdème des coussinets chez le rat. (* différence significative ($p < 0,05$) entre l'acide acétylsalicylique seul et l'acide acétylsalicylique associé à l'extrait de moule) (d'après 96).

De plus, les extraits de moule verte ont aussi permis de protéger la muqueuse gastrique des lésions créées par l'acide acétylsalicylique.

Ainsi, une supplémentation de 500 mg/kg d'extraits lyophilisés de moule verte chez le rat diminuerait de façon significative le nombre de lésions de la muqueuse gastrique créées par 150 mg/kg d'acide acétylsalicylique. Cependant, cette dose reste très largement supérieure à celle administrée en pratique.

V. Synthèse

Les glycosaminoglycanes (sulfate de chondroïtine et glucosamine) sont des composants essentiels du cartilage articulaire. *In vitro*, ils exercent un effet bénéfique sur le cartilage en stimulant la synthèse des protéoglycanes, permettant ainsi la formation d'une matrice extracellulaire de bonne qualité, et en inhibant les facteurs de dégradation du cartilage, exerçant une action chondroprotectrice. De plus, les études pharmacocinétiques montrent une bonne absorption de ces molécules par voie orale et un tropisme pour le cartilage articulaire. Ces résultats ont donc suscité de nombreux espoirs concernant une efficacité de ces molécules *in vivo* dans le traitement de l'arthrose. Pourtant, malgré de nombreux essais cliniques plutôt favorables chez l'homme, une controverse existe quant à leur validité scientifique. Un essai clinique récent réalisé avec une méthodologie stricte (27) n'a pas montré de supériorité du placebo par rapport au sulfate de chondroïtine ou au chlorhydrate de glucosamine dans l'amélioration des signes cliniques chez des patients atteints d'arthrose du genou. Dans cette étude, il était cependant suggéré que ces molécules puissent exercer un effet favorable sur les arthroses sévères. De plus, d'après une méta-analyse de 2006 (34) il semblerait que le sulfate de chondroïtine et la glucosamine sous forme sulfate ou chlorhydrate n'exerceraient pas d'effet bénéfique sur les patients souffrant d'arthrose débutante ; par contre, elle ne remet pas en cause un éventuel effet favorable dans le cas d'arthrose avancée, hypothèse qui reste tout de même encore à explorer. Enfin, même si l'amélioration des signes cliniques ne semble être visible que chez les patients souffrant d'arthrose sévère, une étude a montré que le sulfate de glucosamine permettrait de limiter la progression de la maladie de façon significative chez l'homme atteint de gonarthrose débutante, au vu des images radiologiques, alors qu'aucun effet favorable n'est observé sur les articulations atteintes plus sévèrement (17).

Tous les essais cliniques concernant le sulfate de chondroïtine et la glucosamine ont été réalisés chez l'homme. En médecine vétérinaire le produit sur lequel on a le plus d'information est une association de ces deux molécules, la glucosamine étant sous forme chlorhydrate, avec du manganèse et de l'ascorbate (Cosequin®). D'après les études *in vitro*, il semblerait que le sulfate de chondroïtine et le chlorhydrate de glucosamine exerceraient un effet synergique. *In vitro*, le Cosequin® stimule la synthèse des protéoglycanes et prévient la dégradation du cartilage. La plupart des essais cliniques réalisés chez le chien avec ce complément alimentaire ont montré une efficacité du Cosequin® par rapport au placebo, mais

ce produit était utilisé à des doses supérieures aux recommandations du fabricant. Une comparaison du Cosequin® (utilisé ici aux doses recommandées) à deux anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a montré aucune efficacité de ce produit, et il s'est révélé inférieur aux AINS (82). De la même manière que pour le sulfate de chondroïtine et la glucosamine, le doute persiste sur une réelle efficacité de ce produit.

Enfin, il existe encore peu d'études sur les extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande. Nous avons vu que les procédés de fabrication jouaient un rôle important dans l'activité de ces extraits. Il existe plusieurs hypothèses concernant le principe actif contenu dans ces produits, mais il semblerait que l'activité de ces extraits soit principalement due à la présence d'acides gras oméga-3. Il est désormais acquis que la teneur en glycosaminoglycanes de ces compléments alimentaires est trop faible pour qu'ils soient à l'origine de leurs propriétés. Cependant, nous n'avons pas d'information concernant le mode de préparation des extraits utilisés en médecine vétérinaire, leur mécanisme d'action reste donc encore inconnu. De nombreuses expériences chez le rat ont montré que les extraits étudiés exerçaient une activité anti-inflammatoire qui pourrait avoir un effet bénéfique sur l'arthrose. Les extraits de moule verte semblent donc être un traitement symptomatique plus qu'étiologique. De fait, il est difficile de parler de chondroprotecteurs au sens strict du terme pour ces produits. Enfin, les essais cliniques ne donnent pas tous les mêmes résultats quant à leur efficacité chez l'homme et chez le chien. D'autres études seront donc nécessaires pour déterminer si l'utilisation de ces compléments alimentaires dans le cas d'arthrose est appropriée.

Conclusion

La connaissance du processus physiopathologique de l'arthrose est une étape indispensable à la recherche d'un traitement étiologique. Les modifications subies par le cartilage arthrosique aboutissent à une teneur moindre en glycosaminoglycanes et à des synthèses anormales. Les connaissances actuelles permettent donc de penser qu'un apport en glycosaminoglycanes pourrait être bénéfique pour les articulations atteintes.

Ainsi, de nombreux essais *in vitro* ont montré une action favorable du sulfate de chondroïtine et de la glucosamine sur le cartilage. De plus, les études pharmacologiques tendent à montrer une bonne absorption de ces molécules et un tropisme pour le cartilage articulaire.

Pourtant, malgré des essais cliniques plutôt favorables au départ, de plus en plus de scientifiques remettent en cause l'efficacité de ces produits. Il est vrai que la majorité des essais cliniques ont été financés par les laboratoires, ce qui peut constituer un biais dans l'interprétation des résultats. Des études plus récentes avec une méthodologie sans faille remettent aujourd'hui en cause les résultats obtenus auparavant. Ainsi, aujourd'hui, aucune certitude n'existe quant à l'efficacité ou à l'inefficacité de ces molécules. D'après quelques études récentes, il semblerait qu'elles n'apporteraient pas d'amélioration clinique dans les arthroses débutantes, et que les effets seraient plus visibles dans les arthroses sévères. Par contre, une étude sur la glucosamine suggère que cette molécule permettrait de limiter la progression de la maladie en début d'évolution, au vu des images radiologiques.

Les extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande ont un mécanisme d'action différent puisque qu'ils exercent une action symptomatique grâce à leur activité anti-inflammatoire. Ce ne sont donc pas des chondroprotecteurs à proprement parler, et les essais cliniques concernant ces compléments alimentaires amènent aussi à des résultats contradictoires.

Etant donné la bonne tolérance de ces produits, leur prescription ne semble pas présenter de risque particulier. Même si les scientifiques ne s'accordent pas sur l'utilité de ces produits, il peut être intéressant tout de même de les prescrire en pratique canine lors d'arthrose, associés ou non à un anti-inflammatoire non stéroïdien en fonction de l'intensité de la douleur. Le propriétaire doit cependant être prévenu des doutes concernant leur efficacité et du fait que ces compléments alimentaires doivent être pris au long cours, engendrant un coût important.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
Melle Julie, Sylviane , Renée FERNANDEZ
a été admis(e) sur concours en : 2002
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 14 Juin 2007
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

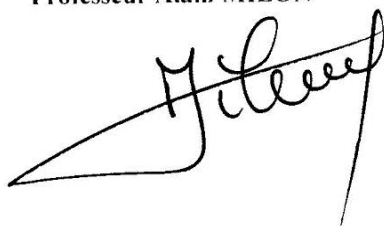
AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, André AUTEFAGE, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :
Melle Julie, Sylviane , Renée FERNANDEZ
intitulée :
« Les chondroprotecteurs dans le traitement de l'arthrose chez le chien. Etude bibliographique »

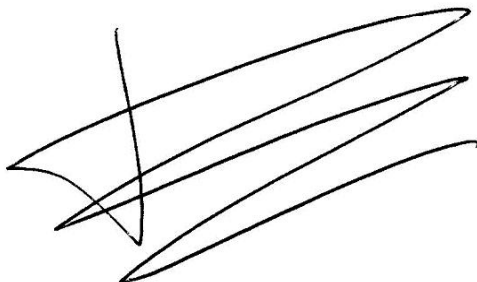
Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur André AUTEFAGE



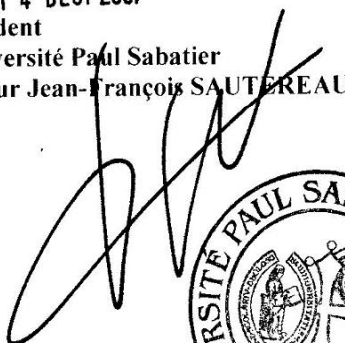
Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Paul BONNEVIALLE



Vu le : 14 DEC. 2007
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTÉREAU



Bibliographie

1. ADEBOWALE A, DU J, LIANG Z, LESLIE J et EDDINGTON N
The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs
Biopharm. Drug Dispos., 2002, **23**, 217-225

2. AGHAZADEH-HABASHI A, SATTARI S, PASUTTO F et JAMALI F
Single dose pharmacokinetics and bioavailability of glucosamine in the rat
J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2002, **5**, 2, 181-184

3. ALTMAN R, ABRAMSON S, BRUYERE O, CLEGG D, HERRERO-BEAUMONT G, MAHEU E et MOSKOWITZ R
Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine
Osteoarthritis Cartilage, 2006, **14**, 10, 963-966

4. ANDERSON M, SLATER M et HAMMAD T
Results of a survey of small-animal practitioners on the perceived clinical efficacy and safety of an oral nutraceutical
Prev. Vet. Med., 1999, **38**, 65-73

5. ASIMUS E
L'articulation : étude anatomique et physiologique
CES de Traumatologie Ostéo-Articulaire et Orthopédie Animale, 1994

6. AUDEVAL B et BOUCHACOURT P
Etude contrôlée, en double aveugle contre placebo, de l'extrait de moule *Perna canaliculus* (moule aux orles verts) dans la gonarthrose (Double blind, placebo-controlled study of the mussel *Perna canaliculus* (New Zealand green-lipped mussel) in arthritis of the knee)
Gaz. Méd. Fr., 1986, **93**, 38, 111-116

7. BARONE R
Caractères généraux des articulations
In : BARONE R
Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 2 : Arthrologie et myologie.
Lyon : Editions Vigot Frères, 1980, 3-21

8. BARR A, DENNY H et GIBBS C
Clinical hips dysplasia in growing dogs: the long-term results of conservative management
J. Small Anim. Pract., 1987, **28**, 243

9. BASALO I, CHAHINE N, KAPLUN M, CHEN F, HUNG C et ATESHIAN G
Chondroitin sulfate reduces the friction coefficient of articular cartilage
J. Biomech. (2006), doi:10.1016/j.jbiomech.2006.07.007

10. BASSLEER C, ROVATI L et FRANCHIMONT P
Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro
Osteoarthritis Cartilage, 1998, **6**, 427-434

11. BELLAMY N, BUCHANAN WW, GOLDSMITH CH, CAMPBELL J et STIT LWJ
Validation of WOMAC : a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee
J. Rheumatol., 1995, **15**, 1833-1840

12. BEREN J, HILL S, DIENER-WEST M et ROSE N
Effect of pre-loading oral glucosamine HCl/chondroitin sulfate/manganese ascorbate combination on experimental arthritis in rats
Exp. Biol. Med., 2001, **226**, 144-151

13. BLANCO FJ
Rôle de Chondrosulf 400 sur l'inhibition du monoxyde d'azote dans le cartilage
5^{ème} Congrès de l'OARSI, Barcelone, octobre 2000
Concours médical Paris, 2001, **123** (SEP ; NS), 8-10

14. BOLZE S, REEVES R, LINDBECK F, KEMP S et ELDERS J
Influence of manganese on growth, somatomedin and glycosaminoglycane metabolism
J. Nutr., 1985, **115**, 3, 352-358

15. BOUTRAND J-P
Etiopathogénie de l'arthrose : étude bibliographique.
Th.: Med.vet.: Lyon: 1994-LYON, 115

16. BREESE McCOY S et BRYSON J
High-dose glucosamine associated with polyuria and polydipsia in a dog
J. Am. Vet. Med. Assoc., 2003, **222**, 4, 431-432

17. BRUYERE O, HONORE A, ETHGEN O, ROVATI L, GIACOVELLI G, HENROTIN Y, SEIDEL L et REGINSTER J-Y
Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year prospective, placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate
Osteoarthritis Cartilage, 2003, **11**, 1, 1-5

18. BUI L et BIERER T
Influence of green-lipped mussels (*Perna canaliculus*) in alleviating signs of arthritis in dogs
Vet. Ther., 2001, **2**, 2, 101-111

19. CANAPP S, McLAUGHLIN R, HOSKINSON J, ROUSH J et BUTINE M
Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate
Am. J. Vet. Res., 1999, **60**, 12, 1552-1557

20. CARDIN A et WEINTRAUB H
Molecular modeling of protein-glycosaminoglycan interactions
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1989, **9**, 21-32)

21. CAUGHEY D, GRIGOR R, CAUGHEY E, YOUNG P, GOW P et STEWART A
Perna canaliculus in the treatment of rheumatoid arthritis
Eur. J. Rheumatol. Inflamm., 1983, **6**, 197-200
22. CHAN P, CARON J, ROSA G et ORTH M
Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E₂ in articular cartilage explants
Osteoarthritis Cartilage, 2005, **13**, 387-394
23. CHEVALIER X et CORVOL M
Métabolisme des protéoglycanes dans le cartilage articulaire : une cible d'action des chondroïtines sulfates
Congrès EULAR, Nice, juin 2000
Concours médical Paris, 2001, **123** (SEP ; NS), 5-6
24. CHEVALIER X et RICHETTE P
Cartilage articulaire normal : anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement
Encycl. Méd. Chir., Appareil locomoteur, 14-003-A-10, 2005, 12p
25. CHO S, JUNG Y, SEONG S, PARK H, BYUN K, LEE D, SONG E et SON J
Clinical efficacy and safety of Lyprinol®, a patented extract from New-Zealand green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) in patients with osteoarthritis of the hip and knee: a multicenter 2-month clinical trial
Allerg. Immunol., 2003, **35**, 6, 212-216
26. CLARK A, ROHRBAUGH A, OTTERNESS I et KRAUS V
The effects of ascorbic acid on cartilage metabolism in guinea pig articular cartilage explants
Matrix Biol., 2002, **21**, 175-184
27. CLEGG D, REDA D, HARRIS C, KLEIN M, O'DELL J, HOOPER M, BRADLEY J, BINGHAM C, WEISMAN M, JACKSON C, LANE N, CUSH J, MORELAND L, SCHUMACHER H, ODDIS C, WOLFE F, MOLITOR J, YOCUM D, SCHNITZER T, FURST D, SAWITZKE A, SHI H, BRANDT K, MOSKOWITZ R et WILLIAMS H
Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis
N. Engl. J. Med., 2006, **354**, 8, 795-808
28. COBB S et ERNST E
Systematic review of a marine nutraceutical supplement in clinical trials for arthritis: the effectiveness of the New Zealand green-lipped mussel: *Perna canaliculus*
Clin. Rheumatol., 2006, **25**, 275-284
29. CONTE A, VOLPI N, PALMIERI L, BAHOUS I et RONCA G
Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate.
Arzneimittelforschung, 1995, **45**, 8, 918-925
30. COUCH R, ORMROD D, MILLER T et WATKINS W
Anti-inflammatory activity in fractionated extracts of the green-lipped mussel
N. Z. Med. J., 1982, **95**, 720, 803-806

31. CROVACE A, LACITIGNOLA L et MIOLO A
Surgery plus chondroprotection for canine cranial cruciate ligament (CCL) rupture
Vet. Comp. Orthop. Traumatol., 2006, **19**, 4, 239-245

32. DEAL C et MOSKOWITZ R
Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis – The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate.
Rheum. Dis. Clin. North Am., **25**, 2, 379-395

33. DESBOIS J
Utilisation des anti-arthrosiques d'action lente chez les carnivores domestiques. Etude bibliographique.
Th.: Med.vet.: Nantes: 2003-NANTES, 123

34. DISTLER J et ANGUELOUCH A
Evidence-based practice: review of clinical evidence on the efficacy of glucosamine and chondroitin in the treatment of osteoarthritis
J. Am. Acad. Nurse Pract., 2006, **18**, 487-493

35. DOBENECKER B, BEETZ Y et KIENZLE E
A placebo-controlled double-blind study on the effect of nutraceuticals (chondroitin sulfate and mussel extract) in dogs with joint diseases as perceived by their owners
J. Nutr., 2002, **132**, 1690S-1691S

36. DODGE G et JIMENEZ S
Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes
Osteoarthritis Cartilage, 2003, **11**, 6, 424-432

37. EDDINGTON N et DU J
Determination of the chondroitin sulfate disaccharides in dog and horse plasma by HPLC using chondroitinase digestion, precolumn, derivatization, and fluorescence detection
Anal. Biochem., 2002, **306**, 252-258

38. FREYBERG R
The joints
In : SODEMAN WA and SODEMAN WA Jr
Pathologic physiology. Mechanisms of disease. Fourth edition
Philadelphia: WB SAUNDERS Company, 1967, 935-959

39. FRISBIE D, CROSS M et McILWRAITH C
A comparative study of articular cartilage thickness in the stifle of animal species used in human pre-clinical studies compared to articular cartilage thickness in the human knee
Vet. Comp. Orthop. Traumatol., 2006, **19**, 3, 142-146

40. GARNJANAGOONCHORN W, WONGEKALAK L et ENKAGUL A
Determination of chondroitin sulfate from different sources of cartilage
Chem. Eng. Process. (2006) doi:10.1016/j.cep.2006.05.019

41. GIBSON R et GIBSON S
Seatone in arthritis
Br. Med. J., 1981, **282**, 1795
42. GIBSON R et GIBSON S
Seatone in arthritis
Br. Med. J., 1981, **283**, 1472
43. GIBSON S et GIBSON R
The treatment of arthritis with a lipid extract of *Perna canaliculus*: a randomized trial
Complement. Ther. Med., 1998, **6**, 122-126
44. GIBSON R, GIBSON S, CONWAY W et CHAPPELL D
Perna canaliculus in the treatment of arthritis
Practitioner, 1980, **224**, 955-960
45. HALPERN G
Anti-inflammatory effects of a stabilized lipid extract of *Perna canaliculus* (Lyprinol®)
Allerg. Immunol., 2000, **32**, 7, 272-278
46. HATHCOCK J et SHAO A
Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate
Regul. Toxicol. Pharmacol., 2006, **47**, 2007, 78-83
47. HENROTIN Y, SANCHEZ C et BALLIGAND M
Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives.
Vet. J., 2005, **170**, 1, 113-123
48. HIGHTON T et McARTHUR A
Pilot study on the effect of New Zealand green mussel on rheumatoid arthritis
N. Z. Med. J., 1975, **81**, 261-262
49. HOFFMAN A
Treatment with Cosequin® of bilateral coxofemoral osteoarthritis in a great Dane
Compendium October 2001 Small Animal/Exotics 888-894
50. HULSE D, HART D, SLATTER M et BEALE B
The effect of Cosequin in cranial cruciate deficient and reconstructed stifle joints in dogs
Vet. Orthop. Soc., Proceeding 25th Annual Meeting, 1998
51. HUSKISSON E, SCOTT J et BRYANS R
Seatone is ineffective in rheumatoid arthritis
Br. Med. J., 1981, **282**, 1358-1359
52. JACKSON R, BUSCH S et CARDIN A
Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes
Physiol. Rev., 1991, **71**, 2, 481-539

53. JOHNSON S, HULSE D, HART R, KOCHEVAR D et CHU Q
Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis
Osteoarthritis Cartilage, 2001, **9**, 14-21
54. JOHNSTON S
Joint anatomy, physiology, and pathobiology
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 1997, **27**, 4, 699-723
55. JUNG S
Are glycosaminoglycans responsible for the therapeutic effect of mussel extract? A contribution to the current controversy
Tierarztl. Praxis. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere, 1998, **26**, 1, 7-10
56. KELLGREN JH et LAWRENCE JS
Radiological assessment of osteoarthritis
Ann. Rheum. Dis., 1957, **16**, 494-502
57. KELLY G
The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease
Alt. Med. Rev., 1998, **3**, 1, 27-39
58. LARGO R, ALVAREZ-SORIA M, DIEZ-ORTEGO I, CALVO E, SANCHEZ-PERNAUTE O, EGIDO J et HERRERO-BEAUMONT G
Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes
Osteoarthritis Cartilage, 2003, **11**, 4, 290-298
59. LARKIN J, CAPELL H et STURROCK R
Seatone in rheumatoid arthritis: a six-month placebo-controlled study
Ann. Rheum. Dis., 1985, **44**, 199-201
60. LAU C, CHIU P, CHU E, CHENG I, TANG W, MAN R et HALPERN G. (Page consultée le 30/11/2007). Treatment of knee osteoarthritis with Lyprinol®, lipid extract of the green-lipped mussel. A double-blind placebo-controlled study, [en ligne]. Adresse URL: http://www.lyprinolusa.com/studies/lyprinol/osteoarthritis/osteoarthritis_treatment.pdf
61. LEACH R
Role of manganese in the synthesis of mucopolysaccharides
Fed. Proc., 1967, **26**, 1, 118-120
62. LEACH R
Role of manganese in mucopolysaccharide metabolism
Fed. Proc., 1971, **30**, 3, 991-994

63. LEACH D et JACOBS K
Normal arthrology
In : WITHICK WG
Canine orthopedics. Second edition
Londres: LEA & FEBIGER, 1990, 42-58
64. LEACH R, MUENSTER A et WIEN E
Studies on the role of manganese in bone formation
Arch. Biochem. Biophys., 1969, **133**, 1, 22-28
65. LE BLAYE I
Pathogénie de l'arthrose
Le Point Vétérinaire, 2004, **35**, 251, Publi-rédactionnel / Supplément Le Point Vétérinaire
66. LEQUESNE M, MERY C, SAMSON M et GÉRARD P
Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee
Scand. J. Rheumatol., 1987, **65**, 85-89
67. LINDHAL U et HÖÖK M
Glycosaminoglycans and their binding to biological macromolecules
Ann. Rev. Biochem., 1978, **47**, 385-417
68. LIPIELLO L
Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress
Osteoarthritis Cartilage, 2003, **11**, 335-342
69. LIPPIELLO L, IDOURAINE A, McNAMARA P, BARR S et McLAUGHLIN R
Cartilage stimulatory and antiproteolytic activity is present in sera of dogs treated with a chondroprotective agent
Canine Pract., 1999, **24**, 1, 18-19
70. LIPPIELLO L, WOODWARD J, KARPMAN R et HAMMAD T
In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate
Clin. Orthop. Relat. Res., 2000, **381**, 229-240
71. MANKIN H et BRANDT K
Pathogenesis of osteoarthritis.
In : Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*, ed 5.
Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 1369
72. MARTEL-PELLETIER J.
Pathophysiology of osteoarthritis
Osteoarthritis Cartilage, 1999, **7**, 371-373
73. MARTEL-PELLETIER J, LAJEUNESSE D, MINEAU F, VENDITTOLI P-A, VERGES J, MONTELL E et PELLETIER J-P
Chondroitin sulfate exerts beneficial effects on the mechanisms leading to osteoarthritis subchondral bone remodelling
Osteoarthritis Cartilage, 2005, **13**, Suppl. 1, S161

74. MAZIERES B, HUCHER M et ZAIM M
Chondroitin sulfate in the treatment for knee osteoarthritis: a randomized, double blind, multicenter, placebo-controlled trial
Osteoarthritis Cartilage, 2005, **13**, Suppl. 1, S74
75. McCARTHY G, O'DONOVAN J, JONES B, McALLISTER H, SEED M et MOONEY C
Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis
Vet. J. (2006), doi: 10.1016/j.tvjl.2006.02.015
76. McLAUGHLIN R et ROUSH J
Medical therapy for patients with osteoarthritis.
Vet. Med., 2002, **97**, 2, 135-144
77. McNAMARA P, BARR S et ERB H
Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days
Am. J. Vet. Res., 1996, **57**, 9, 1390-1396
78. McPHEE S, HODGES L, WRIGHT P, WYNNE P, KALAFATIS N, HARNEY D et MACRIDES T
Anti-cyclooxygenase effects of lipid extracts from the New-Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*
Comp. Biochem. Physiol. B, 2007, **146**, 346-356
79. MILLER T, DODD J, ORMROD D et GEDDES R
Anti-inflammatory of glycogen extracted from *Perna canaliculus* (NZ green-lipped mussel)
Agents Actions, 1993, **38**, C139-142
80. MILLER T et ORMROD D
The anti-inflammatory activity of *Perna canaliculus* (NZ green-lipped mussel)
N. Z. Med. J., 1980, **92**, 187-193
81. MILLER T et WU H
In vivo evidence for prostaglandin inhibitory activity in New Zealand green-lipped mussel extract
N. Z. Med. J., 1984, **97**, 355-357
82. MOREAU M, DUPUIS J, BONNEAU N et DESNOYERS M
Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis
Vet. Rec., 2003, **152**, 323-329
83. MORREALE P, MANOPULO R, GALATI M, BOCCANERA L, SAPONATI G et BOCCHI L
Comparaison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and Diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis
J. Rheumatol., 1996, **23**, 8, 1385-1391

84. MÜLLER-FAßBENDER H, BACH G, HAASE W, ROVATI L et SETNIKAR I
Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee
Osteoarthritis Cartilage, 1994, **2**, 61-69
85. NEIL K, CARON J et ORTH M
The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals
J. Am. Vet. Med. Assoc., 2005, **226**, 7, 1079-1088
86. NISHIMOTO S, TAKAGI M, WAKITANI S, NIHIRA T et YOSHIDA T
Effect of chondroitin sulfate and hyaluronic acid on gene expression in a three-dimensional culture of chondrocytes
J. Biosci. Bioeng., 2005, **100**, 1, 123-126
87. PALMIERI L, CONTE A, GIOVANNINI L, LUALDI P et RONCA G
Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in the experimental animal.
Arzneimittelforschung, 1990, **40**, 3, 319-323
88. PAVELKA K, GATTEROVA J, OLEJAROVA M, MACHACEK S, GIACOVELLI G et ROVATI L
Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis – A 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study
Arch. Intern. Med., 2002, **162**, 2113-2123
89. PECLY I, MELO-FILHO N et MOURÃO P
Effects of molecular size and chemical structure on renal and hepatic removal of exogenously administered chondroitin sulfate in rats
Biochim. Biophys. Acta, 2006, **1760**, 865-876
90. PERSIANI S, RODA E, ROVATI L, LOCATELLI M, GIACOVELLI G et RODA A
Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man
Osteoarthritis Cartilage, 2005, **13**, 12, 1041-1049
91. PERTUISET E
Efficacité thérapeutique des chondroïtines sulfates dans l'arthrose
Méta-analyse différenciée du Chondrosulf®
Mise au point sur la structure, la sulfatation et le mode d'action
Rev. Rhum. [Ed. Fr.], 2002, **69**, Suppl. 4, 157-170
92. PINALS R
Mécanismes de la destruction articulaire, de la douleur et du handicap dans l'arthrose
Drugs, 1996, **52**, Suppl. 3, 14-20
93. PIPERNO M, HELLIO LE GRAVERAND MP, CONROZIER T, BOCHU M, MATHIEU P et VIGNON E
Quantitative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views
Osteoarthritis Cartilage, 1998, **6**, 252-259

94. PIPERNO M, REBOUL P, HELLIO LE GRAVERANT M, PESCHARD M, ANNEFELD M, RICHARD M et VIGNON E
Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes *in vitro*
Osteoarthritis Cartilage, 2000, **8**, 3, 207-212
95. POLLARD B, GUILFORD WG, ANKENBAUER-PERKINS KL et HEDDERLEY D
Clinical efficacy and tolerance of an extract of green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) in dogs presumptively diagnosed with degenerative joint disease
N. Z. Vet. J., 2006, **54**, 3, 114-118
96. RAINSFORD K et WHITEHOUSE M
Gastroprotective and anti-inflammatory properties of green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) preparation
Arzneimittelforschung, 1980, **30**, 12, 2128-2132
97. REGINSTER J-Y et HENROTIN Y
Conception actuelle du traitement de l'arthrose.
Revue de la médecine générale, 2000, **177**, 382-391
98. REGINSTER J-Y, DEROISY R, ROVATI L, LEE R, LEJEUNE E, BRUYERE O, GIACOVELLI G, HENROTIN Y, DACRE J et GOSSETT C
Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial
Lancet, 2001, **357**, 251-256
99. REICHENBACH S, STERCHI R, SCHERER M, TRELLE S; BÜRGU E, BÜRGU U, DIEPPE P et JÜNI P
Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip
Ann. Intern. Med., 2007, **146**, 580-590
100. RINDONE JP, HILLER D, COLLACOTT E, NORDHAUGEN N et ARRIOLA G
Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee
West. J. Med., 2000, **172**, 91-94
101. RONCA F, PALMIERI L, PANICUCCI P et RONCA G
Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate.
Osteoarthritis Cartilage, 1998, **6**, suppl A, 14-21
102. RONZIERE MC, ROCHE S, GOUTTENOIRE J, DEMARTEAU O, HERBAGE D et FREYRIA AM
Ascorbate modulation of bovine chondrocyte growth, matrix protein gene expression and synthesis in three-dimensional collagen sponges
Biomaterials, 2003, **24**, 851-861
103. SETNIKAR I, GIACCHETTI C et ZANOLO G
Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man
Arzneimittelforschung, 1986, **36** (I), 729-735

104. SETNIKAR I et ROVATI L
Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate
Arzneimittelforschung, 2001, **51** (II), 699-725
105. SHANKAR R, ZHU J et BARON A
Glucosamine infusion in rats mimics the β -cell dysfunction of non-insulin-dependent diabetes mellitus
Metabolism, 1998, **47**, 5, 573-577
106. SHAPIRO I, LEBOY P, TOKUOKA T, FORBES E, DeBOLT K, ADAMS S et PACIFICI M
Ascorbic acid regulates multiple metabolic activities of cartilage cells
Am. J. Clin. Nutr., 1991, **54**, Suppl. 6, S1209-S1213
107. SINGH M, HODGES L, WRIGHT P, CHEAH D, WYNNE P, KALAFATIS N et MACRIDES T
The CO₂-SFE crude lipid extract and the free fatty acid extract from *Perna canaliculus* have anti-inflammatory effects on adjuvant-induced arthritis in rats
Comp. Biochem. Physiol. B, 2007, doi: 10.1016/j.cbpb.2007.09.015
108. SULLIVAN T, USCHMANN B, HOUGH R et LEBOY P
Ascorbate modulation of chondrocytes gene expression is independent of its role in collagen secretion
J. Biol. Chem., 1994, **269**, 36, 22500-22506
109. TRESCHOW A, HODGES L, WRIGHT P, WYNNE P, KALAFATIS N et MACRIDES T
Novel anti-inflammatory ω -3 PUFAs from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*
Comp. Biochem. Physiol. B, 2007, **147**, 645-656
110. UEBELHART D
Chondrosulf 400 administré pendant deux ans: évolution radiologique chez des patients souffrant de gonarthrose
Congrès EULAR, Prague, juin 2001
Concours médical Paris, 2001, **123** (SEP ; NS), 13-15
111. UEBELHART D, MALAISE M, MARCOLONGO R, DE VATHAIRELL F, PIPERNO M, MAILLEUX E, FIORAVANTI A, MATOSO L et VIGNON E
Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo
Osteoarthritis Cartilage, 2004, **12**, 269-276
112. UEBELHART D, THONAR EJ, DELMAS PD, CHANTRAINE A et VIGNON E
Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study
Osteoarthritis Cartilage, 1998, **6**, suppl. A., 39-46

113. UEBELHART D, THONAR EJ, ZHANG J et WILLIAMS JM
Protective effect of exogenous chondroitine 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit
Osteoarthritis Cartilage, 1998, **6**, suppl. A, 6-13
114. VAN DER KRAAN P et VAN DEN BERG W
Review – Osteophytes: relevance and biology
Osteoarthritis Cartilage, 2007, **15**, 237-244
115. VOLPI N.
Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers.
Osteoarthritis Cartilage, 2002, **10**, 768-777
116. VOLPI N
Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers
Osteoarthritis Cartilage, 2003, **11**, 433-441
117. WASSERMAN R, KALLFELZ R et LUST G
Bones, joints, and synovial fluid
In : Eds SWENSON M et REECE W
Dukes' physiology of domestic animals. Eleventh edition
Ithaca and London: CORNELL UNIVERSITY PRESS, 1993, 536-572
118. WHITEHOUSE M, MACRIDES T, KALAFATIS N, BETTS W, HAYNES D et BROADBENT J
Anti-inflammatory activity of a lipid fraction (Lyprinol®) from the New-Zeland green-lipped mussel
Inflammopharmacology, 1997, **5**, 3, 237-246
119. WOOK K, CURTIS C, POWELL G et WUSTEMAN F
The metabolic fate of chondroitin 4-[³⁵S]sulphate in the rat
Biochem. Soc. Trans., 1973, **1**, 4, 840-842
120. WOOD K, CURTIS C, POWELL G et WUSTEMAN F
The metabolic fate of intravenously injected peptide-bound chondroitin sulphate in the rat
Biochem. J., 1976, **158**, 39-46

Annexes

ANNEXE 1 : Détermination de l'indice algofonctionnel de Lequesne pour la gonarthrose (66)

Douleur ou gêne	La nuit	Non	0
		Seulement en remuant ou selon la posture	1
		Même immobile	2
	Lors du dérouillage matinal	Moins d’une minute	0
		De 1 à 15 minutes	1
		Plus de 15 minutes	2
	Rester debout augmente-t-il la douleur ?	Non	0
		Oui	1
	Lorsque vous marchez	Non	0
		Seulement après une certaine distance	1
		Très rapidement et de façon croissante	2
	Pour vous relever d’un siège sans l’aide d’un bras	Non	0
Oui		1	
Périmètre de marche maximale	Aucune limitation		0
	Limité mais supérieur à 1 km		1
	Environ 1 km soit 15 minutes		2
	500 à 900 m		3
	300 à 500 m		4
	100 à 300 m		5
	Moins de 100 m		6
	Une canne ou une béquille nécessaire		+1
	Deux cannes ou béquilles nécessaires		+2
Difficultés dans la vie quotidienne	Aucune difficulté=0	Monter un étage	0 à 2
	Petite difficulté=0,5	Descendre un étage	0 à 2
	Difficulté moyenne=1	Vous accroupir	0 à 2
	Grande difficulté=1,5	Marcher en terrain irrégulier	0 à 2
	Impossibilité=2		
TOTAL			

ANNEXE 2 : Détermination de l'indice algofonctionnel de Lequesne pour la coxarthrose (66)

Douleur ou gêne	La nuit	Non	0
		Seulement en remuant ou selon la posture	1
		Même immobile	2
	Lors du dérouillage matinal	Moins d'une minute	0
		De 1 à 15 minutes	1
		Plus de 15 minutes	2
	Rester debout augmente-t-il la douleur ?	Non	0
		Oui	1
	Lorsque vous marchez	Non	0
		Seulement après une certaine distance	1
		Très rapidement et de façon croissante	2
	Votre hanche vous gêne-t-elle si vous restez assis longtemps ?	Non	0
		Oui	1
Périmètre de marche maximale	Aucune limitation		0
	Limité mais supérieur à 1 km		1
	Environ 1 km soit 15 minutes		2
	500 à 900 m		3
	300 à 500 m		4
	100 à 300 m		5
	Moins de 100 m		6
	Une canne ou une béquille nécessaire		+1
	Deux cannes ou béquilles nécessaires		+2
Difficultés dans la vie quotidienne	Aucune difficulté=0	Mettre vos chaussettes par devant	0 à 2
	Petite difficulté=0,5	Ramasser un objet à terre	0 à 2
	Difficulté moyenne=1	Monter ou descendre un étage	0 à 2
	Grande difficulté=1,5	Sortir d'une voiture ou d'un fauteuil profond	0 à 2
TOTAL			

ANNEXE 3 : Critères radiologiques de Kellgren et Lawrence (56)

Critère radiologique	Grade
Radiographie normale	0
Pincement de l'interligne articulaire avec ou sans ostéophyte	1
Ostéophytes, absence ou faible pincement articulaire	2
Ostéophytes de moyenne importance, pincement articulaire, sclérose, déformation possible	3
Gros ostéophytes, pincement marqué de l'interligne articulaire, sclérose sévère, déformation	4

ANNEXE 4 : Détermination de l'indice de WOMAC (11)

Douleur : quelle est l'importance de la douleur?

1. Lorsque vous marchez sur une surface plane?
2. Lorsque vous montez ou descendez les escaliers?
3. La nuit, lorsque vous êtes au lit?
4. Lorsque vous vous levez d'une chaise ou vous asseyez?
5. Lorsque vous vous tenez debout?

Raideur

1. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous vous levez le matin?
2. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous bougez après vous être assis, couché ou reposé durant la journée?

Fonction : quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :

1. Descendre les escaliers?
2. Monter les escaliers?
3. Vous relever de la position assise?
4. Vous tenir debout?
5. Vous pencher en avant?
6. Marcher en terrain plat?
7. Entrer et sortir d'une voiture?
8. Faire vos courses?
9. Enfiler collants ou chaussettes?
10. Sortir du lit?
11. Enlever vos collants ou vos chaussettes?
12. Vous étendre sur le lit?
13. Entrer ou sortir d'une baignoire?
14. Vous asseoir?
15. Vous asseoir et vous relever des toilettes?
16. Faire le ménage " à fond " de votre domicile?
17. Faire l'entretien quotidien de votre domicile?

Cotation : nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4

ANNEXE 5 : Détermination du score d'Oxford pour le genou

1. Décrivez la douleur que vous ressentez habituellement au niveau du genou	Pas de douleur	1
	Très légère	2
	Légère	3
	Modérée	4
	Sévère	5
2. Avez-vous des difficultés pour vous laver et vous sécher à cause de votre genou ?	Jamais	1
	Très peu	2
	Difficulté modérée	3
	Grande difficulté	4
	Impossible	5
3. Avez-vous des difficultés à entrer et sortir de la voiture ou lors de l'utilisation des transports en commun à cause de votre genou?	Jamais	1
	Très peu	2
	Difficulté modérée	3
	Grande difficulté	4
	Impossible	5
4. Combien de temps pouvez-vous marcher avant que la douleur au genou ne devienne trop importante?	Pas de douleur/ >60 minutes	1
	16-60 minutes	2
	5-15 minutes	3
	<5 minutes	4
	Impossible	5
5. Après un repas (assis à table), est-il douloureux pour vous de vous lever de votre chaise à cause de votre genou?	Non	1
	Légèrement douloureux	2
	Modérément douloureux	3
	Très douloureux	4
	Insupportable	5
6. Boitez-vous quand vous marchez, à cause de votre genou?	Jamais ou rarement	1
	Parfois ou juste au début	2
	Souvent	3
	La plupart du temps	4
	Tout le temps	5
7. Pouvez-vous vous agenouiller et vous relever ensuite?	Oui, facilement	1
	Avec peu de difficulté	2
	Difficilement	3
	Très difficilement	4
	Non	5
8. Etes-vous gêné par la douleur la nuit quand vous êtes au lit ?	Jamais	1
	De temps en temps	2
	Régulièrement	3
	La plupart des nuits	4
	Toutes les nuits	5

9. La douleur vous gêne-t-elle dans votre travail ?	Non	1
	Légèrement	2
	Modérément	3
	Beaucoup	4
	Enormément	5
10. Avez-vous déjà eu l'impression que votre genou allait soudainement « céder » ou se dérober ?	Jamais ou rarement	1
	Parfois ou juste au début	2
	Souvent	3
	La plupart du temps	4
	Tout le temps	5
11. Pouvez-vous faire les courses seul ?	Oui, facilement	1
	Avec peu de difficulté	2
	Difficilement	3
	Très difficilement	4
	Non	5
12. Pouvez-vous descendre des escaliers ?	Oui, facilement	1
	Avec peu de difficulté	2
	Difficilement	3
	Très difficilement	4
	Non	5

Toulouse, 2008

NOM : FERNANDEZ

Prénom : Julie

TITRE : Les chondroprotecteurs dans le traitement de l'arthrose chez le chien. *Etude bibliographique.*

RESUME : Ce travail consiste en une synthèse bibliographique des données actuelles concernant trois chondroprotecteurs majeurs utilisés en médecine vétérinaire : le sulfate de chondroïtine, la glucosamine et les extraits de moule verte de Nouvelle-Zélande. Ces substances suscitent depuis quelques années un intérêt grandissant dans le traitement de l'arthrose chez l'homme et les carnivores domestiques, car elles permettraient un traitement au long terme en agissant directement sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie.

Après avoir rappelé la pathogénie de l'arthrose, l'auteur présente l'état actuel des connaissances concernant la pharmacologie, le mode d'action et l'efficacité de ces produits chez l'homme et chez le chien. Malgré les bons résultats obtenus *in vitro*, les essais cliniques apportent des résultats contradictoires et les doutes persistent quant à l'efficacité de ces substances dans le traitement de l'arthrose.

MOTS-CLES : ARTHROSE, CHIEN, CANIDES, CHONDROPROTECTEURS, CHONDROÏTINE, GLUCOSAMINE, GLYCOSAMINOGLYCANS, *PERNA CANALICULUS*

ENGLISH TITLE : Chondroprotective agents in the treatment of osteoarthritis in the dog. *A review.*

ABSTRACT : This study consists in a review of three majors chondroprotective agents used in veterinary medicine: chondroitin sulfate, glucosamine and green-lipped mussel extracts. These compounds have had a growing interest for a few years in the management of osteoarthritis in men and domestic animals, as they would allow a long-term treatment in acting directly on the disease's mechanisms.

After a reminding of pathogeny of osteoarthritis, the author presents current knowledges about pharmacology, mechanism of action and efficacy of these agents in the man and dog. Despite the good results obtained in vitro, clinical trials have had contradictory results and there are still doubts about the efficacy of those substances in the management of osteoarthritis.

KEYWORDS : OSTEOARTHRITIS, DOG, CHONDROPROTECTIVE AGENTS, CHONDROITIN, GLUCOSAMINE, GLYCOSAMINOGLYCANS, *PERNA CANALICULUS*