



HAL
open science

Les nutraceutiques dans la gestion du chien arthrosique : analyse critique de la littérature

Valentine Muller

► To cite this version:

Valentine Muller. Les nutraceutiques dans la gestion du chien arthrosique : analyse critique de la littérature. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03830830

HAL Id: dumas-03830830

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03830830v1>

Submitted on 27 Oct 2022

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

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

Année 2022

LES NUTRACEUTIQUES DANS LA GESTION DU CHIEN ARTHROSIQUE : ÉTUDE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRIINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 03 juin 2022

par

Valentine, Marie, Julie MULLER

sous la direction de

Mathieu MANASSERO

JURY

| | | |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Président du jury : | M. Grégory JOUVION | Professeur à l'EnvA |
| Directeur de thèse : | M. Mathieu MANASSERO | Professeur à l'EnvA |
| Examineur : | M. Matthias KOHLHAUER | Maître de Conférences à l'EnvA |

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

| | | | | |
|-----|-------------------|------------|---------------------------|-------|
| M | Adjou | Karim | Professeur | DPASP |
| M | Audigié | Fabrice | Professeur | DEPEC |
| M | Bellier | Sylvain | Professeur | DSBP |
| M | Blaga | Radu | Maître de conférences HDR | DPASP |
| M | Blot | Stephane | Professeur | DEPEC |
| M | Boulouis | Henri-Jean | Professeur émérite | DSBP |
| Mme | Chahory | Sabine | Professeur | DEPEC |
| M | Chateau | Henry | Professeur | DSBP |
| Mme | Chetboul | Valerie | Professeur | DEPEC |
| Mme | Crevier-Denoix | Nathalie | Professeur | DSBP |
| M | Degueurce | Christophe | Professeur | DSBP |
| M | Denoix | Jean-Marie | Professeur | DEPEC |
| M | Desquilbet | Loïc | Professeur | DSBP |
| Mme | Dufour | Barbara | Professeur émérite | DPASP |
| M | Eloit | Marc | Professeur | DSBP |
| M | Fayolle | Pascal | Professeur émérite | DEPEC |
| M | Fédérighi | Michel | Professeur | DPASP |
| M | Fontbonne | Alain | Professeur | DEPEC |
| Mme | Gilbert | Caroline | Professeur | DSBP |
| M | Grandjean | Dominique | Professeur | DEPEC |
| Mme | Grimard-Ballif | Bénédicte | Professeur | DPASP |
| Mme | Haddad-Hoang Xuan | Nadia | Professeur | DPASP |
| M | Jouvion | Gregory | Professeur | DSBP |
| M | Kohlhauer | Matthias | Maître de conférences HDR | DSBP |
| Mme | Le Poder | Sophie | Professeur | DSBP |
| M | Manassero | Mathieu | Professeur | DEPEC |
| Mme | Maurey-Guéneq | Christelle | Maître de conférences HDR | DEPEC |
| M | Millemann | Yves | Professeur | DPASP |
| M | Perrot | Sébastien | Maître de conférences HDR | DSBP |
| Mme | Pilot-Storck | Fanny | Professeur | DSBP |
| M | Ponter | Andrew | Professeur | DPASP |
| Mme | Rivière | Julie | Maître de conférences HDR | DPASP |
| Mme | Robert | Céline | Professeur | DSBP |
| M | Tiret | Laurent | Professeur | DSBP |
| M | Tissier | Renaud | Professeur | DSBP |
| M | Verwaerde | Patrick | Professeur | DEPEC |
| Mme | Viateau | Véronique | Professeur | DEPEC |

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

| | | | | |
|-----|--------------------|-------------|-------------------------------|-------|
| M | Arné | Pascal | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Barassin | Isabelle | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Benchekroun | Ghita | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Bertoni | Lelia | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Bolnot | Francois | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Canonne-Guibert | Morgane | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Chevallier | Lucie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Cochet-Faivre | Noëlle | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Constant | Fabienne | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Cordonnier-Lefort | Nathalie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Crepeaux | Guillemette | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | De Paula Reis | Alline | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Decambron | Adeline | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Delsart | Maxime | Maître de conférences associé | DPASP |
| M | Desbois | Christophe | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Deshuillers | Pierre | Maître de conférences | DSBP |
| M | Gauthier | Michel | Maître de conférences associé | DPASP |
| Mme | Guétin-Poirier | Valentine | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Jacquet | Sandrine | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Lagrée | Anne-Claire | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Le Roux | Delphine | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Legrand | Chantal | Maître de conférences associé | DSBP |
| Mme | Marignac | Genevieve | Maître de conférences | DSBP |
| M | Mauffré | Vincent | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Mtimet | Narjès | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Mespoulhès-Rivière | Céline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Mortier | Jérémy | Maître de conférences associé | DEPEC |
| M | Nudelmann | Nicolas | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Pignon | Charly | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Polack | Bruno | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Ravary-Plumioën | Béangère | Maître de conférences | DPASP |
| M | Reyes-Gomez | Edouard | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Risco-Castillo | Véronica | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Rose | Hélène | Maître de conférences associé | DSBP |

Remerciements

**Au Docteur Grégory Jouvion,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Chaleureux remerciements.

**Au Docteur Mathieu Manassero,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,**

A l'origine de ce sujet et qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,
Pour ses précieux conseils, sa disponibilité et le temps passé à la relecture de ce travail,
Toute ma reconnaissance.

**Au Docteur Matthias Kohlhauer,
Maître de conférence HDR à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse,
Sincères remerciements.

A l'équipe d'anatomie pathologique d'Alfort,

Pour leurs encouragements et leurs attentions mais aussi pour leurs taquineries,

A mes parents et à ma famille,

Qui m'ont accompagné et soutenu pendant ce long chemin,
Sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

A mes chers amis,

Pour tous ces moments passés ensemble et à tous ceux venir.
Je vous promets des remerciements en bonne et due forme.

A Baptiste,

Pour cette place toute particulière que tu as dans mon cœur.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Table des matières..... | 1 |
| Liste des abréviations..... | 3 |
| Liste des figures..... | 5 |
| Liste des tableaux..... | 7 |
| Introduction..... | 9 |
| 1. Arthrose : présentation clinique et bonnes pratiques actuelles..... | 11 |
| 1.1. Profils lésionnel et clinique de l'arthrose chez le chien..... | 12 |
| 1.1.1. <i>Classification et facteurs de prédisposition</i> | 12 |
| 1.1.2. <i>Etiopathogénie</i> | 12 |
| 1.1.2.1. Interactions entre cartilage et membrane synoviale : inflammation et destruction du cartilage..... | 13 |
| 1.1.2.2. Atteinte de l'os sous-chondral et formation d'ostéophytes et d'entésophytes..... | 14 |
| 1.1.2.3. Génèse de la douleur..... | 15 |
| 1.1.3. <i>Lésions</i> | 15 |
| 1.1.4. <i>Expression clinique</i> | 16 |
| 1.1.5. <i>Examens complémentaires</i> | 18 |
| 1.2. Prise en charge multimodale de l'arthrose..... | 18 |
| 1.2.1. <i>Traitement hygiénique</i> | 19 |
| 1.2.1.1. Gestion du poids et restriction alimentaire..... | 19 |
| 1.2.1.2. Rééducation physique..... | 19 |
| 1.2.2. <i>Traitement médical</i> | 20 |
| 1.2.2.1. Gestion de la douleur..... | 20 |
| 1.2.2.1.1. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens..... | 20 |
| 1.2.2.1.2. L'amantadine..... | 22 |
| 1.2.2.1.3. Le tramadol..... | 23 |
| 1.2.2.1.4. Le cannabidiol..... | 24 |
| 1.2.2.1.5. Les anticorps monoclonaux..... | 24 |
| 1.2.2.2. Chondroprotecteurs par voie parentérale..... | 25 |
| 1.2.2.3. Viscosupplémentation..... | 25 |
| 1.2.2.4. Thérapies cellulaires..... | 26 |
| 1.2.2.4.1. Les cellules souches mésenchymateuses..... | 26 |
| 1.2.2.4.2. Le plasma riche en plaquettes..... | 26 |
| 1.2.2.5. Acides gras injectables..... | 27 |
| 1.2.3. <i>Traitement chirurgical</i> | 27 |
| 2. Place des nutraceutiques dans la gestion de l'arthrose chez le chien : étude critique de la littérature..... | 29 |
| 2.1. Présentation des nutraceutiques les plus couramment employés dans la gestion de l'arthrose chez le chien..... | 30 |
| 2.1.1. <i>Définition d'un nutraceutique</i> | 30 |
| 2.1.2. <i>Classification des nutraceutiques les plus couramment employés</i> | 31 |
| 2.1.2.1. Glycosaminoglycanes..... | 31 |
| 2.1.2.1.1. Glucosamine..... | 32 |
| 2.1.2.1.2. Chondroïtine sulfate..... | 39 |
| 2.1.2.1.3. Combinaison de glucosamine et de chondroïtine sulfate..... | 48 |
| 2.1.2.1.4. Acide hyaluronique..... | 49 |
| 2.1.2.2. Dérivés de protéines et d'acides aminés..... | 52 |
| 2.1.2.2.1. Dérivés du collagène de type II..... | 52 |
| 2.1.2.2.2. S-adénylméthionine..... | 61 |
| 2.1.2.3. Lipides et vitamines liposolubles..... | 64 |
| 2.1.2.3.1. Acides gras polyinsaturés oméga-3..... | 64 |
| 2.1.2.3.2. Vitamine E..... | 78 |

| | |
|--|-----|
| 2.1.2.4. Terpènes et polyphénols | 82 |
| 2.1.2.4.1. Acides boswelliques | 82 |
| 2.1.2.4.2. Curcuminoïdes | 88 |
| 2.1.2.5. Autres composés | 94 |
| 2.1.2.5.1. Acide ascorbique | 94 |
| 2.1.2.5.2. Acide salicylique | 95 |
| 2.1.2.5.1. Alcaloïdes | 95 |
| 2.1.2.5.1. Bromélaïne | 95 |
| 2.1.2.5.2. Gallate d'épigallocatechine | 95 |
| 2.1.2.5.1. Harpagosides | 96 |
| 2.1.2.5.2. Méthylsulfonylméthane | 96 |
| 2.1.2.5.3. Parthénolide | 96 |
| 2.1.2.5.4. Phytostérols | 97 |
| 2.1.2.5.5. Tanins concentrés et flavonoïdes | 97 |
| 2.2. Matériel et méthode : utilisation de l' « Evidence-Based Veterinary Medecine » et de la méthode de Vandeweerd <i>et al.</i> | 98 |
| 2.2.1. Principes de l' « Evidence-Based Veterinary Medecine » | 98 |
| 2.2.2. Présentation de la méthode de Vandeweerd <i>et al.</i> | 99 |
| 2.2.3. Stratégie de recherche et critères d'inclusion et d'exclusion | 101 |
| 2.2.4. Mise en œuvre et adaptation de la méthode de Vandeweerd <i>et al.</i> | 102 |
| 2.2.4.1. Sur le choix des articles et le classement des nutraceutiques et de leur combinaison | 102 |
| 2.2.4.2. Sur la méthode d'évaluation | 102 |
| 2.3. Résultats | 104 |
| 2.3.1. Publications sélectionnées | 104 |
| 2.3.2. Précisions sur les scores de qualité | 114 |
| 2.3.3. Conclusions sur le niveau de preuve global | 115 |
| 2.4. Discussion | 120 |
| Conclusion | 123 |
| Liste des références bibliographiques | 125 |

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : Liste des spécialités disponibles en France contenant des nutraceutiques indiqués dans la gestion de l'arthrose | 147 |
| Annexe 2 : Liste des principales gammes alimentaires sèches disponibles en France indiquées dans la gestion de l'arthrose | 161 |
| Annexe 3 : Synthèse des principaux éléments d'intérêt concernant les nutraceutiques étudiés partie 2. | 163 |
| Annexe 4 : Grille de notation permettant de juger de la qualité d'un article dans sa version originale (Vandeweerd <i>et al.</i> , 2012a) | 171 |
| Annexe 5 : Grille de notation permettant de juger de la qualité d'un article dans sa version traduite (d'après Vandeweerd <i>et al.</i> , 2012a) | 173 |
| Annexe 6 : Méthodes d'évaluation des signes cliniques employées dans les essais cliniques sélectionnés et classés selon la méthode de Vandeweerd <i>et al.</i> | 175 |
| Annexe 7 : Détails des points de qualité accordés selon la méthode de Vandeweerd <i>et al.</i> à chaque article sélectionné | 179 |
| Annexe 8 : Calcul d'une ration chez le chien arthrosique à partir d'un aliment de petfood et de la quantité d'oméga-3 administrée | 189 |

Liste des abréviations

| | |
|--------------|--|
| ADAMTS | A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs |
| ADME | Absorption, Distribution, Métabolisation, Élimination |
| AG | Acide Gras |
| AH | Acide Hyaluronique |
| AINS | Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSES | Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| ARNm | Acide Ribonucléique messenger |
| CB | Cannabinoïde |
| CBPI | Canine Brief Pain Inventory |
| CD44 | Cluster de Différenciation 44 |
| CH | Collagène de type II Hydrolysé |
| Chir | Induit chirurgicalement |
| CND | Collagène de type II Non Dénaturé |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials (Standards fusionnés dans la rédaction d'essais thérapeutiques) |
| COX | Cyclo-Oxygénase |
| Cp | Comprimé |
| CPC | Chair de <i>Perna Canaliculus</i> |
| CS | Chondroïtine Sulfate |
| CSOM | Client-Specific Outcome Measure of disability |
| Da | Dalton |
| DL50 | Dose Létale médiane |
| EFSA | European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité des aliments) |
| EP | Prostaglandin E2 receptor |
| ERK | Extracellular signal-Regulated Kinases |
| EBVM | Evidence-Based Veterinary Medicine (Médecine vétérinaire basée sur les preuves) |
| FAE | Follicle Associated Epithelium (Épithélium associé aux follicules) |
| FACE | Fluorophore-Assisted Carbohydrate Electrophoresis |
| FDA | Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) |
| GAG | Glycosaminoglycane |
| GalNAc | N-Acétyl-Galactosamine |
| GALT | Gut-Associated Lymphoid Tissue (Tissu lymphoïde associé au tube digestif) |
| GH | Glucosamine Hydrochloride |
| GlcA | Acide Glucuronique |
| GRAS | Generally Recognized as Safe (Généralement reconnus comme sûrs) |
| GS | Glucosamine Sulfate |
| HAS | Hyaluronane Synthase |
| HP | Huile de Poisson |
| HVAS | Hudson Visual Analog Scale |
| ICAM | Intercellular Adhesion Molecule |
| IGF | Insulin Growth Factor |
| IkB α | nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells Inhibitor, alpha |
| IL | Interleukine |
| IRAK1 | Interleukin 1 Receptor Associated Kinase |
| ISA | Insaponifiables de Soja et d'Avocat |
| LO | Lipoxygénase |
| LOAD | Liverpool Osteoarthritis in Dog |

| | |
|-------|--|
| LTB | Leucotriène |
| MAPK | Mitogen-Activated Protein Kinases |
| MMP | Matrix Metalloproteinases (Métalloprotéases matricielles) |
| mPGES | microsomal Prostaglandine E Synthase |
| MPK | MAPK phosphatase |
| MyD88 | Myeloid Differentiation primary response 88 |
| NA | Not Applicable (sans objet) |
| NAVNC | North American Veterinary Nutraceutical Council (Conseil nord-américain des nutraceutiques vétérinaires) |
| NDMA | N-Methyl-D-Aspartate |
| NF | Nuclear Factor |
| NGF | Nerve Growth Factor |
| NO | Nitric Oxide (Monoxyde d'azote) |
| O | Objectif |
| OPG | Ostéoprotégérine |
| PGE | Prostaglandine E |
| Prop | Propriétaire |
| PRP | Plasma Riche en Plaquettes |
| PO | <i>Per Os</i> |
| RANKL | Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand |
| SAMe | S-Adénosylméthionine |
| SED | Subepithelial dome (Dôme sous-épithélial) |
| SIMV | Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaire |
| SO | Semi-Objectif |
| SOCS3 | Suppressor Of Cytokine Signaling 3 |
| SOD | Superoxyde Dismutase |
| Sp | Développé spontanément |
| SPM | Specialized Pro-resolving Mediators |
| SUB | Subjectif |
| TGF | Transforming Growth Factor |
| TIMP | Tissue Inhibitor of Metalloproteinases |
| TLR | Toll-Like Receptors |
| TNF | Tumor Necrosis Factor |
| TRAF | Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor |
| TrkA | Tropomyosin receptor kinase A |
| VAS | Visual Analogue Scale (Echelle visuelle analogique) |
| Vet | Vétérinaire |
| Vit E | Vitamine E |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein |
| ω3 | Acide gras omega-3 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Pathogénie simplifiée de l'arthrose (d'après Henrotin <i>et al.</i> , 2008 ; Lorenz et Richter, 2006 ; Hashimoto <i>et al.</i> , 2008 ; Sophia Fox <i>et al.</i> , 2009 ; Fox et Millis, 2010 et Shakibaei <i>et al.</i> , 2011)..... | 14 |
| Figure 2 : Structure et des composants du cartilage articulaire (Neil <i>et al.</i> , 2005)..... | 31 |
| Figure 3 : Voie métabolique des hexosamines (Neil <i>et al.</i> , 2005) | 32 |
| Figure 4 : Structure de la glucosamine seule et sous forme de glucosamine hydrochloride et de glucosamine sulfate (Rovati, 2012)..... | 33 |
| Figure 5 : Représentation simplifiée de l'action de la glucosamine dans les évènements pathogéniques de l'arthrose (Neil <i>et al.</i> , 2005) | 37 |
| Figure 6 : Distribution de chondroïtine sulfate radiomarquée après prise par voie orale chez le rat (Conte <i>et al.</i> , 1995)..... | 43 |
| Figure 7 : Mécanisme d'action de la chondroïtine sulfate (modifié, d'après Du Souich, 2014) | 46 |
| Figure 8 : Structure de l'acide hyaluronique (Gupta <i>et al.</i> , 2019) | 49 |
| Figure 9 : Mécanisme anti-inflammatoire à répercussion systémique de l'acide hyaluronique sur les entérocytes (Oe <i>et al.</i> , 2015) | 51 |
| Figure 10 : Structure tridimensionnelle du collagène (Shoulders et Raines, 2009) | 52 |
| Figure 11 : Structure des fibrilles de collagène (Gelse, 2003)..... | 53 |
| Figure 12 : Comparaison de la structure au microscope électronique du collagène non dénaturé et hydrolysé (Bagchi <i>et al.</i> , 2002) | 54 |
| Figure 13 : Schématisation de la digestion du collagène non dénaturé sous forme soluble et insoluble (Xu <i>et al.</i> , 2021)..... | 56 |
| Figure 14 : Structure des plaques de Peyer (modifié, d'après Mowat, 2003) | 58 |
| Figure 15 : Mécanisme d'action du collagène de type II non dénaturé sur l'articulation (d'après Gencoglu <i>et al.</i> , 2020) | 59 |
| Figure 16 : Structure de la S-adénylméthionine (Chu <i>et al.</i> , 2013)..... | 61 |
| Figure 17 : Métabolisme de la S-adénylméthionine (Bottiglieri, 2002)..... | 62 |
| Figure 18 : Absorption et distribution des acides gras oméga-3 chez les monogastriques (modifié, d'après Schuchardt et Hahn, 2013) | 69 |
| Figure 19 : Voie métabolique des acides gras oméga-3 et -6 (Lopez, 2012b) | 73 |
| Figure 20 : Production de molécules pro-résolution de l'inflammation à partir du DHA et de l'EPA (Fredman et Serhan, 2011) | 73 |

| | |
|---|-----|
| Figure 21 : Structure chimique des acides furamiques F4 et F6 retrouvés dans la chair de moule <i>Perna canaliculus</i> (d'après Wakimoto <i>et al.</i> , 2011) | 75 |
| Figure 22 : Structure chimique des huit isomères de la vitamine E (Zaffarin <i>et al.</i> , 2020) | 79 |
| Figure 23 : Schématisation du rôle antioxydant de la vitamine E (d'après Bellier, 2017)..... | 80 |
| Figure 24 : Absorption et métabolisation de la curcumine (modifié, d'après Adiwidjaja <i>et al.</i> , 2017) | 91 |
| Figure 25 : Mécanisme d'action de la curcumine (Henrotin <i>et al.</i> , 2010)..... | 93 |
| Figure 26 : Pyramides des preuves (Vandeweerd <i>et al.</i> , 2012b)..... | 99 |
| Figure 27 : Sélection des articles inclus à partir des moteurs de recherche et des revues..... | 105 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Auteurs, méthodes de classement, interprétation et validité des grilles d'évaluation à destination du propriétaire les plus fréquemment employés dans les essais cliniques chez le chien arthrosique (d'après Hielm-Björkman et al., 2003 ; Gingerich et Strobel, 2003 ; Brown et al., 2007 ; Hielm-Björkman et al., 2009 ; Hercocock et al., 2009 ; Walton et al., 2013 et Brown, 2017)..... | 17 |
| Tableau 2 : Galénique, voie d'administration et posologie des principaux AINS sélectifs de la COX-2 disponible en France pour le traitement du chien arthrosique (d'après Fox et Millis, 2010 ; Schulz, 2012 et SIMV, 2021)..... | 21 |
| Tableau 3 : Structures des différentes unités disaccharides retrouvées majoritairement dans la chondroïtine sulfate (d'après Volpi, 2009)..... | 40 |
| Tableau 4 : Proportions des principales unités disaccharides retrouvées dans le cartilage de cinq espèces associées à la masse molaire et densité de charge moyennes de la CS du cartilage de ces espèces (d'après Volpi, 2007)..... | 40 |
| Tableau 5 : Séquences des principaux acides aminés libres, dipeptides et tripeptides retrouvés dans le plasma chez l'Homme après ingestion de collagène hydrolysé (d'après Iwai et al., 2005 et Walrand et al., 2008)..... | 57 |
| Tableau 6 : Structure, formule et masse molaire des deux principaux types d'acide gras polyinsaturés oméga 3 d'intérêt dans le traitement de l'arthrose (d'après Cholewski et al., 2018)..... | 65 |
| Tableau 7 : Proportions d'EPA et de DHA et formule chimique sous laquelle ils sont retrouvés dans l'huile de poisson et l'huile de krill (d'après Pickova, 2009 ; Pike et Jackson, 2010 ; Schuchardt et Hahn, 2013 ; Xie et al., 2019)..... | 66 |
| Tableau 8 : Proportions des différentes classes de constituants présents dans la chair de la moule <i>Perna canaliculus</i> (d'après Ulbricht et al., 2009 et Coulson et al., 2015)..... | 67 |
| Tableau 9 : Proportions des différents types de molécules constituant la fraction lipidique de la chair de moule <i>Perna canaliculus</i> (Murphy et al., 2002)..... | 67 |
| Tableau 10 : Modification des taux d'EPA et de DHA du plasma et de la membrane des érythrocytes suite à une complémentation en AG oméga-3 par alimentation supplémentée ou par addition d'huile de poisson dans la ration chez le chien (d'après Stoeckel et al., 2013, 2011)..... | 71 |
| Tableau 11 : Principales sources, galéniques, posologies et durées de traitement retrouvées dans les essais cliniques testant les acides gras oméga-3 par voie orale chez le chien arthrosique..... | 77 |
| Tableau 12 : Noms, structures et proportions approximatives dans la résine de <i>B. serrata</i> des principaux acides boswelliques d'intérêt (d'après Ammon, 2016 ; Poeckel et Werz, 2006 ; Sterk et al., 2004)..... | 83 |
| Tableau 13 : Présentation des principaux curcuminoïdes et de leurs proportions dans le curcuma (d'après Chin, 2016)..... | 89 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 14 : Formulation de la question PICO (d'après Schmidt, 2007 ; Vandeweerd <i>et al.</i> , 2012b) | 98 |
| Tableau 15 : Caractéristiques principales des essais cliniques sélectionnés et classés selon la méthode de Vanderweed et al..... | 106 |
| Tableau 16 : Critères péjoratifs ou positifs les plus souvent retrouvés dans l'évaluation de la qualité de rédaction des articles sélectionnés selon la méthode de Vandeweerd <i>et al.</i> | 115 |
| Tableau 17 : Classement des essais cliniques sélectionnés selon la méthode de Vandeweerd <i>et al.</i> | 116 |

Introduction

L'arthrose est un processus chronique caractérisé par une dégénérescence du cartilage articulaire entraînant par la suite des lésions à l'ensemble des composants structurels de l'articulation. Elle peut affecter n'importe quelle articulation. Chez les carnivores domestiques, elle est considérée comme secondaire et apparaît donc comme un aboutissement commun à toute affection articulaire. C'est une affection douloureuse et handicapante dans le quotidien des animaux atteints, parfois sévère au point de motiver une euthanasie (Innes, 2012). Elle concerne approximativement 20% des chiens adultes (Johnston, 1997). De plus, environ 45% des chiens de grande race y seraient génétiquement prédisposés (Gupta *et al.*, 2012).

Malgré ces constatations, l'arsenal thérapeutique disponible contre l'arthrose ne propose pas de réponse idéale. Une approche multimodale, associant traitement hygiénique et médical, est préconisée à ce jour. Le traitement hygiénique, gestion du poids et physiothérapie, présente des avantages sur le long cours et vise principalement à contrer les effets néfastes de l'obésité et à maintenir la masse musculaire de l'animal. Le traitement médical propose de multiples options ayant pour objectif de traiter les symptômes, tels que la douleur liée à l'inflammation, ou plus rarement les lésions, mais ne s'avère efficace dans la plupart des situations que sur le court terme. Il peut être coûteux, contraignant et, dans le pire des cas, avoir de graves effets secondaires (Johnston *et al.*, 2008 ; Innes, 2012 ; Schulz, 2012 ; Fox, 2017).

Une demande de solution plus simple d'accès, moins risquée, dont les résultats sont visibles à moyen terme et pouvant être employée sur le long court a émergé. L'alimentation, en tant que réponse à ces exigences, a semblé pouvoir correspondre. Il s'agit ici d'une alimentation spécifique allant au-delà des simples effets nutritionnels et reposant sur de vrais principes actifs, ayant été nommés nutraceutiques (Ameye et Chee, 2006 ; Aronson, 2017).

Chaque principe actif présent dans un médicament doit faire ses preuves avant de pouvoir obtenir une autorisation de mise sur le marché. Les nutraceutiques ne sont pas soumis à telles restrictions, pourtant, il est essentiel pour un clinicien avant de prescrire un traitement de s'assurer que celui-ci est sans danger et efficace (Comblain *et al.*, 2016). Le domaine des nutraceutiques étant vaste et encore peu étudié, ce travail se propose donc de faire un état des connaissances actuelles sur les nutraceutiques ayant des allégations d'indication dans le traitement de l'arthrose du chien. Après une courte présentation de l'arthrose et de ses options thérapeutiques actuelles, les données pharmacologiques desdits nutraceutiques seront exposées. Puis, les essais cliniques les mettant à l'épreuve seront analysés selon une méthode d'Evidence-Based Veterinary Medicine afin de mettre en évidence si leur qualificatif de principe actif est étayé par de véritables preuves.

1. Arthrose : présentation clinique et bonnes pratiques actuelles

1.1. Profils lésionnel et clinique de l'arthrose chez le chien

1.1.1. Classification et facteurs de prédisposition

L'arthrose peut être classée en deux catégories : primitive et secondaire. L'arthrose primitive est idiopathique tandis que l'arthrose secondaire apparaît suite à une affection généralement identifiable. L'arthrose primitive est considérée comme exceptionnelle, voire inexistante chez le chien. L'arthrose secondaire, faisant suite à une arthropathie, est donc la forme d'arthrose la plus fréquente chez le chien (Innes, 2012 ; Schulz, 2012).

Chaque individu a une susceptibilité intrinsèque à développer de l'arthrose, à laquelle se surajoute des facteurs locaux au niveau de l'articulation (Innes, 2012). Tous les formats, tailles et races de chien peuvent être atteints bien que les chiens de taille grande à géante ont tendance à présenter des formes plus sévères et plus précoces (Fox, 2017).

Plusieurs facteurs de prédisposition sont de nos jours bien connus chez l'Homme et de mieux en mieux caractérisés chez le chien : les facteurs génétiques, l'âge, la surcharge pondérale, le sexe masculin, la stérilisation et certains facteurs environnementaux tels que le niveau d'exercice, l'alimentation et le milieu de vie (Jerosch, 2011 ; Innes, 2012).

1.1.2. Etiopathogénie

Il est rappelé que le cartilage articulaire n'est ni vascularisé ni innervé chez l'adulte et est constitué de chondrocytes, incapables de se répliquer, entourés d'une matrice cartilagineuse composée approximativement, en considérant uniquement la masse sèche, de 60% de collagène, principalement de type II, et de 22 à 38% de protéoglycanes (Sophia Fox *et al.*, 2009 ; Fox, 2017 ; Xia *et al.*, 2017). Chacune de ces molécules sera détaillée plus précisément par la suite (*cf.* partie 2.1.2.1 et 2.1.2.2.1).

L'un des points clefs de la pathogénie arthrosique est de comprendre que cette atteinte concerne l'ensemble de l'articulation. Les lésions arthrosiques initiales concernent le cartilage mais sa dégradation progressive impacte par la suite la capsule synoviale, les tendons, les ligaments et l'os sous-chondral (Innes, 2012 ; Schulz, 2012 ; Fox, 2017).

Les lésions cartilagineuses initiales peuvent être provoquées par n'importe quelle atteinte entraînant une lésion directe du cartilage ou une contrainte mécanique anormale ou excessive sur la surface articulaire : anomalie de développement, instabilité articulaire, défaut d'aplomb, traumatisme ou immobilisation prolongée. Parmi les causes les plus fréquentes seront citées la dysplasie de la hanche, la dysplasie du coude, la rupture d'un ligament croisé crânial, l'ostéochondrose, la nécrose aseptique des têtes fémorales, un mauvais alignement d'abouts osseux suite à une fracture, une arthrite septique ainsi qu'un défaut d'origine congénitale ou métabolique de formation du cartilage ou des os (Innes, 2012 ; Craig *et al.*, 2016).

De plus, contrairement à ce qui a pu être auparavant supposé, l'arthrose est bel et bien un processus inflammatoire. Cependant cette inflammation est locale et intermittente, elle ne se traduit pas par une augmentation du taux sanguin de globules blancs (Innes, 2012 ; Fox, 2017).

Enfin, il est à noter que la pathogénie exacte de l'arthrose n'est pas encore totalement élucidée et reste sujet à débat.

1.1.2.1. Interactions entre cartilage et membrane synoviale : inflammation et destruction du cartilage

Les premiers acteurs semblant impliqués précocément dans la pathogénie arthrosique sont les chondrocytes. Ces derniers sont responsables du maintien de la matrice cartilagineuse en assurant un équilibre entre la synthèse et la dégradation de ses composants sous l'influence de cytokines, facteurs de croissance et stimuli mécaniques. En cas d'arthrose, cet équilibre serait déplacé en faveur du catabolisme, entraînant une dégradation des protéoglycanes et des fibrilles de collagène et ainsi une perte des propriétés visco-élastiques du cartilage (Craig *et al.*, 2016). Les fragments moléculaires issus de cette dégradation, tels que les fragments de collagène de type II ou de fibronectine, sembleraient eux-mêmes responsables de l'initiation de la dégradation cartilagineuse ainsi que de son maintien, médiée par l'inflammation (Lorenz et Richter, 2006).

En effet, l'inflammation participerait activement à la destruction du cartilage via la diffusion de cytokines cataboliques, et en particulier d'IL-1, de TNF- α et d'IL-6, au sein du liquide du synovial. Ces cytokines, produites par les chondrocytes ainsi que par les fibroblastes et les macrophages de la membrane synoviale auraient de multiples effets par voie autocrine et paracrine sur l'ensemble de l'articulation. Principalement, elles provoquent, via l'activation de la voie de signalisation du NF- κ B, une augmentation de l'expression génétique de plusieurs enzymes chez les chondrocytes et les synoviocytes (Henrotin *et al.*, 2005 ; Lorenz et Richter, 2006 ; Hashimoto *et al.*, 2008 ; Sophia Fox *et al.*, 2009 ; Shakibaei *et al.*, 2011 ; Fox, 2017) :

- **Des MMPs** (en particulier -1, -3 et -13) **et des ADAMTS** (notamment -4 et -5) : enzymes responsables de la dégradation des éléments de la matrice extracellulaire cartilagineuse tels que les protéoglycanes et le collagène de type II.
- **De la COX-2** : engendrant l'augmentation de la synthèse de prostaglandines (principalement la PGE₂). Les prostaglandines entretiennent l'inflammation et la sensation douloureuse. Elles participent également à la régulation de l'expression des enzymes dégradant la matrice cartilagineuse.
- **De la NO synthase inductible** : provoquant l'augmentation de la production de NO. Le NO quant à lui agit sur de multiples paramètres. Il favorise la production de radicaux libres et peut provoquer l'apoptose. Il inhibe la synthèse des macromolécules entrant la composition de la matrice cartilagineuse. Et à l'inverse, il soutient l'expression d'enzymes cataboliques comme les MMP.

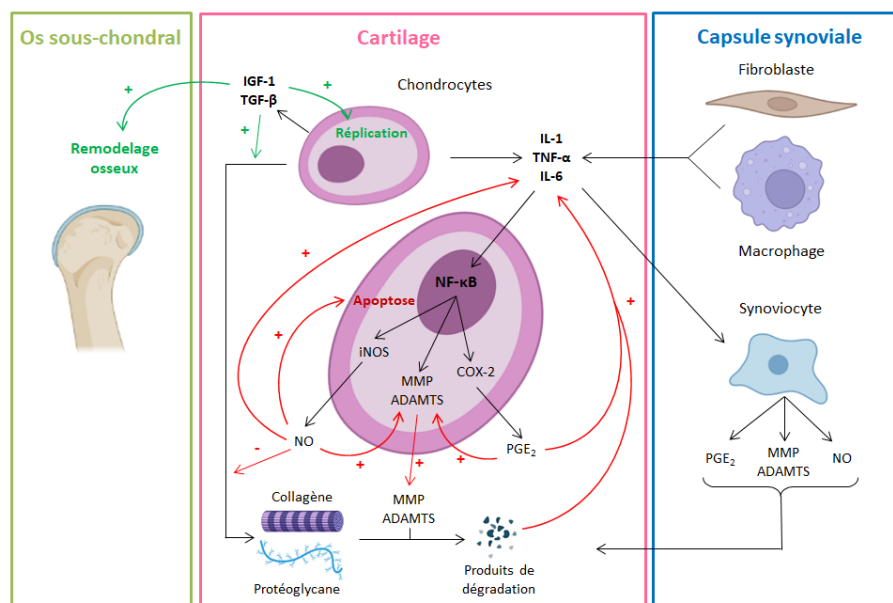
Or, le cartilage n'étant pas vascularisé, ses capacités de régénération sont limitées, permettant à l'arthrose d'évoluer lentement mais inexorablement vers une destruction de plus en plus sévère du cartilage. La dégradation du cartilage est fréquemment accompagnée d'une

hyperplasie et d'une hypertrophie de la membrane synoviale, associée à un degré variable d'infiltration lymphoplasmocytaire (Olson et Carlson, 2017).

Les chondrocytes mettent en place une réponse pour tenter de contrebalancer l'excès de catabolisme. Elle s'exprime par une augmentation de la production de facteurs de croissance, tels que l'IGF-1 et le TGF- β , aboutissant à un accroissement de la synthèse de collagène et de protéoglycanes, ainsi qu'à une reprise de la réplication (Lorenz et Richter, 2006 ; Hashimoto *et al.*, 2008 ; Innes, 2012).

L'ensemble de ces mécanismes est résumé figure 1.

Figure 1 : Pathogénie simplifiée de l'arthrose (d'après Henrotin *et al.*, 2008 ; Lorenz et Richter, 2006 ; Hashimoto *et al.*, 2008 ; Sophia Fox *et al.*, 2009 ; Fox et Millis, 2010 et Shakibaei *et al.*, 2011)



Les flèches rouges représentant la modification de l'activité catabolique des chondrocytes et les flèches vertes celle de l'anabolisme. Les « + » indiquent une activité stimulatrice et les « - » une activité inhibitrice

1.1.2.2. Atteinte de l'os sous-chondral et formation d'ostéophytes et d'entésophytes

La perte du cartilage du articulaire engendre une augmentation des forces transmises à l'os sous-chondral et serait responsable d'une modification de l'équilibre maintenu continuellement entre formation et résorption de l'os, en faveur de sa formation (Olson et Carlson, 2017). Cependant, l'os formé dans ces conditions présenterait une plus faible minéralisation et un volume d'ostéoïde plus abondant qu'un os mature sain, consécutivement à une expression phénotypique anormale des ostéoblastes (Henrotin *et al.*, 2005).

Par ailleurs, les déséquilibres mécaniques à l'origine de l'arthrose et amplifiés par l'arthrose ainsi que la diffusion de TGF- β au sein du liquide synovial serait responsable de la formation

d'ostéophytes et d'entésophytes. Ils correspondent à des proliférations osseuses se développant à partir de cellules mésenchymateuses ayant un potentiel de différenciation chondro-osseuse, retrouvées principalement dans le périoste et dans la membrane synoviale (Olson et Carlson, 2017).

1.1.2.3. Génèse de la douleur

Enfin, en ce qui concerne la douleur, elle serait en partie due à une sensibilisation aux stimuli mécaniques, normalement non douloureux, des fibres nerveuses présentes dans l'articulation sous l'action de cytokines inflammatoires, notamment la PGE₂ ou la bradykinine (Innes, 2012).

Par ailleurs, un phénomène de sensibilisation centrale intensifiant le stimulus douloureux et médié par des enzymes de type COX et des récepteurs NDMA a été également mis en évidence (Innes, 2012).

1.1.3. Lésions

Au niveau du cartilage, les changements débutent à la surface, où le cartilage est mis à nu superficiellement, cette étape est appelée la fibrillation. Les modifications se propagent ensuite en profondeur avec apparition de fissures de plus en plus grandes qui peuvent aller jusqu'à atteindre la couche calcifiée, au contact de l'os sous-chondral. Le cartilage met en place une réponse contre ces dégradations, mais celle-ci ne parvient pas à équilibrer totalement la perte substance, l'épaisseur du cartilage diminue donc peu à peu. Ces remaniements peuvent durer plusieurs mois voire des années jusqu'au stade où les chondrocytes ne sont plus du tout capables de maintenir une activité anabolique suffisante pour compenser la dégradation. Le cartilage disparaît alors totalement, c'est le stade d'éburnation, qui expose l'os sous-chondral. Les lésions apparaissent d'abord dans les zones où les contraintes mécaniques sont les plus fortes (Lorenz et Richter, 2006 ; Schulz, 2012 ; Fox, 2017).

Chez le chien, il est très fréquent qu'une synovite soit observée en particulier aux premiers stades de l'arthrose. Elle peut évoluer par la suite en une fibrose de la capsule (Innes, 2012 ; Fox, 2017).

L'os sous-chondral subit également des modifications visibles en général dans les stades les plus avancés et se caractérisant principalement par une sclérose de la plaque sous-chondrale (Innes, 2012 ; Olson et Carlson, 2017).

Enfin, des proliférations osseuses aberrantes, les ostéophytes, se développant à la jonction entre le cartilage et l'os ou entre la capsule articulaire et l'os, et les entésophytes, se formant en regard des zones d'insertion des tendons et des ligaments, sont fréquemment retrouvées (Innes, 2012 ; Fox, 2017).

1.1.4. Expression clinique

Les signes cliniques sont nombreux. La plupart recoupe le motif de consultation qui peut être observé par le propriétaire. Ils peuvent être d'intensité variable, parfois sévère, dépendant de l'individu, du stade de l'affection et de l'articulation atteinte. Ils ont tendance à évoluer par crises allant vers l'aggravation. Parmi les plus fréquents sont retrouvés les troubles fonctionnels qui sont dominés par une réticence à intolérance à l'effort, une raideur, des difficultés à sauter, se relever, monter les escaliers ainsi que les signes locaux tels qu'un empâtement ou une déformation articulaire. Plus rarement, principalement lors de crise aiguë, peuvent être observés des symptômes généraux tels que léthargie, dysorexie et changements de comportement (Innes, 2012 ; Schulz, 2012 ; Fox, 2017).

Plusieurs grilles d'évaluation faisant appel aux perceptions du propriétaire existent afin d'évaluer les difficultés locomotrices et la douleur de leur animal, dont certaines ont été testées comme valides, fiables et sensibles. Les grilles les plus fréquemment employées dans les essais cliniques chez le chien arthrosique et leurs principales caractéristiques sont présentées dans le tableau 1 (Hielm-Björkman *et al.*, 2003 ; Gingerich et Strobel, 2003 ; Brown *et al.*, 2007 ; A. K. Hielm-Björkman *et al.*, 2009 ; Hercocock *et al.*, 2009 ; Walton *et al.*, 2013 ; Brown, 2017).

La douleur est un signe particulièrement présent chez les individus atteints d'arthrose et c'est souvent elle qui est à l'origine d'une boiterie (Fox, 2017).

Lors de l'examen clinique et orthopédique réalisé par un vétérinaire, l'examen à distance est une étape clef permettant de juger des difficultés locomotrices, raideurs articulaires, démarches anormales ou défauts d'aplomb et le cas échéant de grader la boiterie. A l'inspection et à la palpation, l'arthrose peut se caractériser par une amyotrophie, un gonflement articulaire, une douleur ou une fibrose capsulaire. Lors de la mobilisation, l'amplitude articulaire est souvent réduite, des crépitements peuvent être ressentis et une douleur est notée (notamment en mobilisation forcée). (Schulz, 2012 ; Innes, 2012 ; Fox, 2017)

Enfin, deux méthodes de mesure objectives existent et permettent de quantifier les difficultés locomotrices, ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre d'un essai clinique :

- **Le plateau de force** : Ce dispositif permet de mesurer la capacité d'un membre à porter le poids de l'animal. Pour cela, le chien est guidé sur un tapis constitué de capteurs transformant la force mécanique perçue en un signal électrique. Trois forces peuvent être évaluées mais la plus fréquemment employée est la force verticale, correspondant à une force perpendiculaire au sol. A partir des données brutes de force verticale, le pic de force, correspondant au maximum de la force, et l'impulsion, correspondant à l'évolution de la force au cours du temps, peuvent être calculés. Un animal arthrosique, évitant de prendre appui sur son membre douloureux, verra une diminution de ces paramètres (McLaughlin, 2001)
- **Le moniteur d'activité** : il est constitué d'un accéléromètre multidirectionnel mesurant en permanence l'intensité, la fréquence et la durée des mouvements de l'animal qui le porte. Il permet donc d'étudier le niveau d'activité du porteur de manière objective, ce dernier ayant tendance à diminuer chez le chien arthrosique (Brown *et al.*, 2010).

Tableau 1 : Auteurs, méthodes de classement, interprétation et validité des grilles d'évaluation à destination du propriétaire les plus fréquemment employés dans les essais cliniques chez le chien arthrosique (d'après Hielm-Björkman et al., 2003 ; Gingerich et Strobel, 2003 ; Brown et al., 2007 ; Hielm-Björkman et al., 2009 ; Hercock et al., 2009 ; Walton et al., 2013 et Brown, 2017)

| Nom de la grille | Auteurs et année de parution | Méthode | Interprétation | Validité |
|--|---------------------------------------|---|---|--------------------|
| Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) | (Hielm-Björkman <i>et al.</i> , 2003) | 11 questions avec pour chacune 5 propositions correspondantes. Le propriétaire doit choisir la proposition correspondant le mieux au comportement de son animal. Chaque réponse correspond à une note de 0 à 4. Le total des points est additionné pour donner un score final entre 0 et 44. Le propriétaire n'est au courant ni des notes par réponse ni du score total. | Par question, un animal ayant un score de 0 ou 1 est considéré normal pour ce critère. De 2 à 4, l'animal présente un trouble de la mobilité ou est douloureux. En ce qui concerne le score total, s'il est inférieur à 6, l'animal est jugé normal. Un score supérieur à 12 signifie une douleur chronique. Une zone grise est située entre 6 et 12. Ces scores peuvent être comparés par rapport aux valeurs de base ou entre les groupes contrôle et testé. | En finnois en 2009 |
| Canine Brief Pain Inventory (CBPI) | (Brown <i>et al.</i> , 2007) | 11 items classés dans trois catégories : - 4 items concernant la sévérité de la douleur à noter de 0 à 10. Une moyenne est calculée. - 6 items concernant l'impact de la douleur sur les activités quotidiennes de l'animal à noter de 0 à 10. Une moyenne est calculée. - 1 item concernant la qualité de vie globale à noter de 0 à 4 | Une note de 0 correspond à un animal normal et une note de 10 à un animal très douloureux ou diminué. Un traitement est considéré comme efficace individuellement si une réduction par rapport aux valeurs de base de 1 ou plus dans la moyenne du score de sévérité de la douleur et de 2 ou plus dans la moyenne du score d'impact de la douleur dans les activités est observée. Le nombre de traitements efficaces doit être ensuite comparé entre les groupes contrôle et testé. | En anglais en 2007 |
| Client-Specific Outcome Measure of disability (CSOM) | (Gingerich et Strobel, 2003) | Le questionnaire est développé à partir des réponses du propriétaire. Il choisit les 5 activités les plus difficiles pour son chien puis les note de 0 à 4. | Par activité, un score de 0 correspond à un chien normal et un score de 4 à un chien sévèrement débilité. Ce score peut être comparé par rapport aux valeurs de base ou entre les groupes contrôle et testé. | Non validé |
| Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD) | (Hercock <i>et al.</i> , 2009) | 13 questions concernant la mobilité de l'animal dont 5 concernant le comportement en général et 8 lors de l'exercice, chacune notée de 0 à 4. L'ensemble est additionné pour donner un score total entre 0 et 52. | Une note totale de 0 correspond à un animal normal, une note de 52 à un animal sévèrement perturbé dans sa mobilité. Ce score peut être comparé par rapport aux valeurs de base ou entre les groupes contrôle et testé. | En anglais en 2003 |

1.1.5. Examens complémentaires

Pour confirmer une suspicion clinique d'arthrose, l'examen complémentaire de choix est l'imagerie. Il est cependant à noter que la sévérité des lésions n'est pas toujours corrélée avec la sévérité de l'atteinte objectivée à l'imagerie (Runge *et al.*, 2008). Plusieurs méthodes sont envisageables (Innes, 2012 ; Fox, 2017) :

- **La radiographie** : couramment utilisée car la plus simple d'accès. Elle n'est cependant pas idéale puisqu'elle ne donne que des indications sur les remaniements osseux, le cartilage étant radiotransparent et les tissus mous peu évaluables. La présence d'ostéophytes ou d'enthésophytes, d'un gonflement des tissus mous péri-articulaire, d'un épanchement synovial, d'une sclérose de l'os sous-chondral, de minéralisations intra-articulaires ou d'un pincement articulaire constituent les signes radiographiques classiquement observés.
- **La tomodensitométrie** : donnant plus d'informations sur la structure de l'articulation en entier, en particulier pour les articulations complexes comme le coude, le carpe ou le tarse mais moins accessible en routine. Les signes recherchés sont les mêmes que pour la radiographie, cet examen ne permet donc pas d'évaluer le cartilage.
- **L'arthroscopie** : méthode de choix pour diagnostiquer l'arthrose et surtout évaluer son stade, particulièrement s'il est précoce. Elle permet d'observer les lésions décrites précédemment (*cf.* partie 1.1.3) non seulement sur le cartilage mais également sur les autres structures intra-articulaires. Elle ne permet cependant pas l'évaluation de la plaque sous chondrale.
- **L'imagerie par résonance magnétique** : est le seul outil d'imagerie permettant d'apprécier toutes les structures articulaires, et en particulier le cartilage, les ligaments, les tendons, les ménisques et la capsule articulaire. Elle est néanmoins peu accessible en pratique.

En ce qui concerne les méthodes de laboratoire, l'analyse du liquide synovial peut être informative. L'arthrose se traduit par une diminution de la viscosité et une augmentation du volume de la synovie ainsi que par une augmentation du nombre de cellules mononuclées (macrophages spumeux principalement), s'élevant en moyenne entre 1000 et 10 000 cellules/ μ L en cas d'arthrose contre moins de 3000 cellules/ μ L pour un liquide synovial normal. Certaines articulations arthrosiques peuvent ne présenter aucune anomalie (Henrotin *et al.*, 2005 ; Innes, 2012 ; Barger, 2016).

1.2. Prise en charge multimodale de l'arthrose

Le but du traitement de l'arthrose n'est pas de guérir car les lésions sont irréversibles mais de ralentir la progression et d'apporter du confort à l'animal. Le traitement est le plus souvent conservateur et multimodal, il dépend de la sévérité de l'atteinte. Il convient dans les nombreux cas d'arthrose secondaire de traiter d'abord la cause primaire (Rychel, 2010 ; Innes, 2012).

1.2.1. Traitement hygiénique

Le traitement hygiénique est un point essentiel à ne pas négliger se mettant en place sur le long cours.

1.2.1.1. Gestion du poids et restriction alimentaire

Les études ont montré que la perte de poids chez les chiens en surpoids ou obèse améliore sensiblement les signes cliniques d'arthrose. En effet, la surcharge pondérale serait d'une part responsable d'un surplus de stress mécanique sur des articulations d'ores et déjà fragilisées, et d'autre part elle est suspectée de provoquer une inflammation chronique à bas bruit favorisant le développement d'arthrose (Budsberg et Bartges, 2006 ; Rychel, 2010 ; Innes, 2012 ; Fox, 2017).

La gestion du poids est un sujet complexe, en particulier chez le chien arthrosique réticent à faire de l'exercice. Le but est d'atteindre une note d'état corporelle de 4,5 sur une échelle de 1 à 9 ou de 2,5 sur une échelle de 1 à 5. Pour cela, il est usuellement recommandé de viser une perte de poids de 1 à 2% par semaine en adaptant la ration alimentaire. L'exercice physique est également encouragé, mais de manière raisonnée, et fait l'objet du point suivant (*cf.* partie 1.2.1.2). L'éducation du propriétaire et un suivi vétérinaire régulier sont essentiels dans ce contexte (Schulz, 2012).

De plus, d'autres études ont également révélé que la mise en place d'une restriction alimentaire chez des animaux n'étant pas en état d'obésité semblerait ralentir l'apparition et la progression de l'arthrose, et augmenter l'espérance de vie des animaux atteints (Smith *et al.*, 2006 ; Runge *et al.*, 2008 ; Huck *et al.*, 2009).

Un point sur le calcul du besoin énergétique du chien arthrosique et sur la quantité d'aliment à administrer en cas de ration industrielle est proposé en annexe 8.

1.2.1.2. Rééducation physique

La physiothérapie est un autre pilier du traitement du chien arthrosique. Ses avantages sont multiples : aide à la régulation du poids, maintien la masse musculaire ainsi qu'amélioration de la mobilité et de la flexibilité des articulations. De nombreux exercices existent, à adapter en fonction des articulations touchées et de la gravité des symptômes. Certains peuvent être enseignés aux propriétaires ou nécessiter des compétences et du matériel particuliers. Il est cité ici par exemple la cryothérapie, la chaleur humide, les exercices de mobilisation passive, les exercices de proprioception, les exercices de renforcement musculaire, les massages, les ultrasons, le laser et la stimulation électrique. Ces méthodes ne sont pas discutées plus en détails car elles dépassent le cadre de cette thèse mais plusieurs revues et chapitre de livre existent à ce sujet (Johnston *et al.*, 2008 ; Rychel, 2010 ; Fox, 2017).

1.2.2. Traitement médical

Les médicaments administrés dans le traitement de l'arthrose peuvent être classés en deux catégories : ceux visant à traiter les symptômes, en particulier la douleur, et ceux visant à limiter les conséquences structurelles de l'arthrose, notamment les lésions infligées au cartilage (Innes, 2012).

1.2.2.1. Gestion de la douleur

Ne seront pas présentés ici les anti-inflammatoires stéroïdiens, la codéine, le paracétamol et la gabapentine, leur intérêt dans l'arthrose étant conflictuel ou encore mal établi chez le chien (Johnston *et al.*, 2008 ; Innes, 2012 ; Schulz, 2012 ; KuKanich, 2013).

1.2.2.1.1. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

1.2.2.1.1.1. Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases

Les représentants les plus utilisés des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) disposent d'une action inhibitrice sur les enzymes COX, dont il en existe deux classes principales (Innes, 2012 ; Fox, 2017) :

- **La COX-2**, forme inductible, recrutée lors de l'inflammation, et dans le cas de l'arthrose, suspectée d'être responsable via sa production de séries particulières de prostaglandines (notamment la PGE₂) d'une partie de la pathogénie (*cf.* partie 1.1.2).
- **La COX-1**, isoforme constitutivement active présente dans la plupart des tissus et participant principalement au bon fonctionnement du tractus digestif, des reins et de l'aggrégation plaquettaire.

Tous les AINS n'ont pas le même mode d'action et peuvent agir préférentiellement sur l'une ou l'autre, voire les deux enzymes COX. Les AINS de ce type ont des effets indésirables non négligeables imputés en partie à l'inhibition de la COX-1. Les plus fréquents sont les vomissements, les ulcérations du tractus gastro-intestinal par diminution de la qualité et de la quantité de mucus ou par action irritante directe, les insuffisances rénales aiguës par diminution du débit de filtration glomérulaire et de la résorption hydro-sodée, ainsi que les hépatopathies (Henrotin *et al.*, 2005 ; Innes, 2012 ; Schulz, 2012 ; KuKanich *et al.*, 2012).

La tendance actuelle est de favoriser l'utilisation d'AINS sélectifs des COX-2 afin de bénéficier de leur inhibition de l'action néfaste des prostaglandines dans l'inflammation et dans la douleur tout en limitant les effets indésirables (Innes, 2012 ; Fox, 2017). Les molécules de cette classe les plus employées chez le chien arthrosique et ayant une AMM en France ainsi que leur galénique et leur posologie recommandée sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Galénique, voie d'administration et posologie des principaux AINS sélectifs de la COX-2 disponible en France pour le traitement du chien arthrosique (d'après Fox et Millis, 2010 ; Schulz, 2012 et SIMV, 2021)

| Molécule | Nom déposé | Galénique | Voie d'administration | Posologie | Durée de traitement |
|-------------|---|---|-----------------------|---|--|
| Carprofène | Carporal®, Carprodolor®, Carprox®, Rimadyl®, etc. | Comprimés et solution injectable | Orale et parentérale | 2 à 4 mg/kg toutes les 24 h à adapter en fonction de la douleur | Entre 4 et 14 jours, traitement au long cours envisageable sous contrôle vétérinaire |
| Meloxicam | Metacam®, Inflacam®, Melosus®, Meloxidyl®, etc. | Comprimés, suspension buvale et solution injectable | Orale et parentérale | 0,1 mg/kg toutes les 24 h à administrer avec une prise alimentaire. Une dose de charge de 0,2 mg/kg peut être donnée le premier jour. | Réponse en 7 jours, à arrêter maximum au bout de 10 à 14 jours |
| Firocoxib | Firodyl®, Previcox® | Comprimés | Orale | 5 mg/kg toutes les 24 heures | Traitement au long cours envisageable jusqu'à 90 jours, prolongation du traitement à réaliser sous contrôle vétérinaire |
| Robenacoxib | Onsior® | Comprimés et solution injectable | Orale et parentérale | 1 à 2 mg/kg toutes les 24 heures | Réponse sous 10 jours, traitement au long cours envisageable sous contrôle vétérinaire |
| Cimicoxib | Cimalgex® | Comprimés | Orale | 2 mg/kg toutes les 24 heures | Traitement au long cours envisageable jusqu'à 180 jours, prolongation du traitement à réaliser sous contrôle vétérinaire |
| Mavacoxib | Trocoxil® | Comprimés | Orale | 2 mg/kg toutes les 24 heures | A répéter une première fois 14 jours plus tard puis tous les 30 jours, ne pas dépasser 195 jours (7 doses) |

En termes de pharmacocinétique, la plupart des AINS administrés par voie orale chez le chien présentent une bonne biodisponibilité, pour la plupart supérieure 90%. Il à noter que le mavacoxib est à administrer avec un repas pour pouvoir atteindre cette valeur tandis qu'à l'inverse le robenacoxib est à administrer préférentiellement à jeûn. Seul le cimicoxib présente une biodisponibilité plus faible s'élevant à environ 45%. Leur pic d'absorption suite à une prise *per os* varie entre 0,5 et 3 h, sauf pour le meloxicam qui culmine à 7,5 h. En ce qui concerne leur distribution, les AINS sont fortement liés aux protéines sériques. Leur métabolisation est principalement hépatique et leur excrétion majoritairement fécale. Leur temps de demi-vie est variable, entre 1 et 3 h pour le deracoxib, le robenacoxib et le cimicoxib, environ 8 h pour le carprofène et la firocoxib, 24 h pour le meloxicam et plusieurs jours pour le mavacoxib (Fox, 2017 ; SIMV, 2021).

Enfin, de nombreux essais cliniques existent prouvant l'efficacité des AINS dans la gestion du chien arthrosique, et en particulier le carprofène et le meloxicam qui ont été très employés, bien qu'un manque de protocoles présentant un groupe placebo ait été relevé (Innes *et al.*, 2010 ; Reymond *et al.*, 2012 ; Edamura *et al.*, 2012 ; Walton *et al.*, 2014 ; Payne-Johnson *et al.*, 2015). Le cimicoxib semble par ailleurs encore relativement peu étudié (Murrell *et al.*, 2014).

1.2.2.1.1.2. Les antagonistes du récepteur 4 de la prostaglandine E₂

Une nouvelle classe d'AINS a récemment vu le jour : les antagonistes du récepteur 4 de la PGE₂, dont le grapiprant est le membre pionnier. Ce dernier a été approuvé en 2018 par l'Agence européenne des médicaments pour son utilisation chez le chien arthrosique. Il est supposé se fixer sur les récepteurs EP4 et ainsi empêcher de manière spécifique la transduction du signal pro-inflammatoire et douloureux normalement induit par la PGE₂. Sa biodisponibilité par voie orale est encore discutée et il est recommandé de l'administrer à jeûn. Son absorption est rapide, dans l'heure qui suit la prise. Il se lie principalement à l'albumine dans le sang. Son excrétion est majoritairement fécale. Son temps de demi-vie est estimé entre 4 et 6 h. Ses effets bénéfiques ont été démontrés à travers un essai clinique contrôlé avec placebo de grande envergure chez le chien à arthrose spontanée (131 animaux par groupe). Il semblerait néanmoins moins efficace que les AINS dits classiques dans d'autres études à modèle d'arthrose canine induite. Le grapiprant (Galliprant®) est actuellement disponible en France sous forme de comprimés à administrer *per os*. Sa posologie recommandée est de 2 mg/kg/jour sur une durée allant jusqu'à 28 jours. Une prolongation de la durée du traitement est envisageable sous contrôle vétérinaire. De par son affinité pour un récepteur spécifique, ses effets indésirables sembleraient plus modérés et transitoires que ceux des AINS usuels. Ils incluent principalement des vomissements et des selles molles (Rausch-Derra *et al.*, 2016 ; Budsberg *et al.*, 2019 ; de Salazar Alcalá *et al.*, 2019 ; Sartini et Giorgi, 2021 ; SIMV, 2021).

1.2.2.1.2. *L'amantadine*

L'amantadine est un antagoniste des récepteurs NDMA. Ces derniers sont retrouvés dans la moelle épinière et associés aux douleurs chroniques dites de type neuropathique. L'effet analgésiant de l'amantadine est recherché dans le cadre de l'arthrose pour soulager le

phénomène de sensibilisation centrale mentionné précédemment (cf. partie 1.1.2.3). L'amantadine administrée *per os* semblerait bien absorbée chez le chien et rapidement éliminée. Selon le seul essai clinique réalisé chez le chien, l'amantadine administrée par voie orale en combinaison avec du meloxicam à une posologie de 3 à 5 mg/kg/jour pendant 42 jours semblerait être plus efficace que le meloxicam seul. Il n'existe actuellement pas de formulation disponible sur le marché vétérinaire français. Par ailleurs, compte tenu de la rapide élimination de l'amantadine, il serait préférable de l'administrer toutes les 12 heures afin d'augmenter son efficacité. Ses effets secondaires ont peu été étudiés mais la dose létale chez le chien serait *a minima* supérieure à 50 mg/kg. Aucune association avec d'autres AINS n'a été testée à ce jour (Johnston *et al.*, 2008 ; Lascelles *et al.*, 2008 ; Innes, 2012 ; KuKanich, 2013 ; SIMV, 2021).

1.2.2.1.3. Le tramadol

Le tramadol fait partie de la famille des opioïdes. Il agit comme un agoniste faible des récepteurs μ , inhibe la recapture neuronale de noradrénaline et de sérotonine, et semblerait avoir effet antagoniste sur les récepteurs muscariniques M1. L'ensemble de ces mécanismes est supposé lui donner un effet analgésique pouvant être bénéfique dans l'affection douloureuse qu'est l'arthrose. Cependant, l'effet du tramadol est principalement dépendant de ses métabolites, dont deux en particulier, nommés le O-desmethyltramadol et le N,O-didesmethyltramadol. Le O-desmethyltramadol semblerait être responsable de la majorité des effets pharmacodynamiques constatée suite à une administration de tramadol, bien que le tramadol en lui-même aurait également un effet sur la noradrénaline et la sérotonine et que le N,O-didesmethyltramadol serait impliqué de manière secondaire dans l'effet agoniste sur les récepteurs opioïdes μ . Or, il semblerait que le chien ne produise qu'une part minime d'O-desmethyltramadol suite à la métabolisation du tramadol et qu'il présente une demi-vie d'élimination du tramadol courte s'élevant à environ 1 h. De plus, la biodisponibilité du tramadol par voie orale semble diminuer avec la répétition des prises. Ainsi, d'après ces éléments de pharmacocinétique, l'effet analgésique chez le chien, en particulier via la valence opioïde, est supposée relativement faible, de courte durée après une prise et s'amenuisant avec la répétition des prises (Johnston *et al.*, 2008 ; KuKanich, 2013).

Dans le cadre de l'arthrose, selon les essais cliniques menés, l'intérêt du tramadol ne serait pas en une utilisation seule, qui semblerait insuffisante à soulager la douleur, mais en tant qu'adjuvant au carprofène, permettant ainsi une réduction du dosage en AINS et donc une diminution des lésions digestives par comparaison à une administration de carprofène seul à plus haute dose (Budsberg *et al.*, 2018 ; Monteiro *et al.*, 2019). Il est néanmoins noté qu'à l'inverse, chez l'Homme, la combinaison tramadol et AINS est suspectée augmenter le risque d'ulcération digestive (KuKanich, 2013).

Le tramadol est disponible en France sous forme de comprimés ou de solution injectable (Tralieve®, Travetol® et Tramadog®). La posologie recommandée varie entre 2 et 5 mg/kg toutes les 8 h par voie orale ou parentérale. Les effets secondaires sont de faible gravité et consistent majoritairement en des nausées, de l'anorexie ou une sédation de l'animal (Johnston *et al.*, 2008 ; KuKanich, 2013 ; Monteiro *et al.*, 2019 ; SIMV, 2021).

1.2.2.1.4. Le cannabidiol

Le cannabidiol fait partie de la famille des cannabinoïdes, il est supposé être un antagoniste allostérique non compétitif des récepteurs cannabinoïdes (CB). Les récepteurs CB, dont les plus étudiés sont les récepteurs CB1 et CB2, font partie du système endocannabinoïde, connu pour jouer un rôle dans l'atténuation de la douleur et la régulation de l'inflammation. Les récepteurs CB sont retrouvés dans la capsule synoviale, en plus d'être largement distribués dans le système nerveux central et périphérique ainsi que sur certaines cellules immunitaires telles que les macrophages. En altérant l'activité de ces récepteurs, le cannabidiol est supposé avoir une action analgésique et anti-inflammatoire et pourrait également avoir un rôle immunomodulateur et anti-hyperalgique, ce qui en fait un agent thérapeutique potentiel attrayant dans le cadre de l'arthrose (Gamble *et al.*, 2018 ; Verrico *et al.*, 2020 ; Mejia *et al.*, 2021).

Chez le chien, le cannabidiol semblerait posséder une meilleure biodisponibilité lorsqu'il est absorbé sous forme d'huile ou accompagné d'une prise alimentaire, son pic d'absorption se situerait environ 2 h après la prise orale et sa demi-vie d'élimination est estimée entre 4 et 7 h (Gamble *et al.*, 2018).

Trois essais cliniques contrôlés par placebo menés chez le chien à arthrose spontanée ont été mis en œuvre récemment, employant chacun environ 20 chiens par groupe. Deux d'entre eux ont démontré un effet bénéfique dans la prise en charge de la douleur et dans la mobilité des animaux atteints. Le troisième essai n'a néanmoins pas réussi à mettre en évidence une différence significative entre le traitement au cannabidiol et le placebo, en utilisant des méthodes de mesures objectives (plateau de force et accéléromètre), quant les deux autres essais ont employé comme méthode d'évaluation des grilles remplies par les propriétaires et des examens orthopédiques réalisés par des vétérinaires. Les posologies employées dans ces essais cliniques ont varié entre 1,2 et 2,5 mg/kg toutes les douze heures, pendant des durées allant de 4 à 6 semaines. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté mais une élévation des phosphatases alcalines a été identifiée dans deux essais (Gamble *et al.*, 2018 ; Verrico *et al.*, 2020 ; Mejia *et al.*, 2021).

1.2.2.1.5. Les anticorps monoclonaux

Le bedinvetmab est un anticorps monoclonal canin obtenu par recombinaison à partir de cellules ovariennes de *Cricetulus griseus* (hamster chinois) et ciblant le NGF, un facteur de croissance nerveuse. Le NGF et son récepteur, le TrkA, sont connus comme étant impliqués chez les mammifères dans la genèse des stimuli nociceptifs et dans la plasticité du système nerveux en cas de douleurs chroniques. En cas d'arthrose, il semblerait être en partie impliqué dans la douleur puisqu'il est retrouvé en quantité augmentée dans les articulations des chiens arthrosiques. Le rôle du bedinvetmab, en se fixant au NGF, est d'empêcher sa liaison au TrkA et ainsi de bloquer la transduction de son signal douloureux. Un essai clinique de grande envergure (plus de 140 animaux par groupe) a été mis en place chez le chien arthrosique et a mis en évidence un effet significatif du bedinvetmab sur la douleur et la qualité de vie des animaux traités. Une posologie de 0,5 à 1 mg/kg a été injectée par voie sous-cutanée mensuellement pendant un minimum de 3 mois et aucun effet secondaire grave n'a été observé. Il est néanmoins fortement déconseillé de l'administrer à des animaux gestants car des effets foetotoxique et tératogène sont suspectés. Le

bedinvetmab est un médicament nouveau sur le marché et présente une AMM (Librela®) en France (Enomoto *et al.*, 2019 ; Corral *et al.*, 2021 ; SIMV, 2021).

1.2.2.2. Chondroprotecteurs par voie parentérale

Le but des chondroprotecteurs est d'agir directement sur le métabolisme des chondrocytes et des synoviocytes afin d'empêcher la destruction de la matrice cartilagineuse et tout ce qu'elle implique. L'objectif est donc de ralentir l'évolution, ce n'est pas un traitement curatif (Beale, 2004).

Deux molécules principales dont les mécanismes d'action supposés sont connus *in vitro* mais dont le niveau de preuve *in vivo* est modéré, sont employées :

- **Les glycosaminoglycanes polysulfatés** : administrés par voie intramusculaire, leur rôle est d'inhiber la dégradation de la matrice cartilagineuse, de maintenir la viabilité des chondrocytes et de stimuler leur division. En France, il existe une AMM (Adequan®) uniquement chez le cheval. Dans un essai clinique réalisé chez le chien, une dose de 4,4 mg/kg tous les 3 à 5 jours et répétés 8 fois a été employée. Les effets indésirables rapportés incluent principalement une action anti-coagulante et une baisse de l'immunité (Beale, 2004 ; Innes, 2012 ; ANSES, 2015 ; Fox, 2017).
- **Les pentosanes polysulfatés** : administrés par voie intra-articulaire, sous-cutanée ou intramusculaire, leur rôle est de stimuler la synthèse d'acide hyaluronique par les cellules synoviales et la synthèse de protéoglycanes par les chondrocytes. Ils possèdent une AMM française (Anarthon® et Osteopen®) chez le chien pour une posologie de 3 mg/kg par voie sous-cutanée. L'administration peut être répétée une fois par semaine pendant 4 semaines et prolongée au besoin. Les effets secondaires sont rares et majoritairement de l'ordre des troubles de l'hémostase (Beale, 2004 ; Innes, 2012 ; ANSES, 2020 ; ANSES, 2021).

1.2.2.3. Viscosupplémentation

La viscosupplémentation consiste en une injection intra-articulaire d'acide hyaluronique. Ce dernier, étudié plus en détails par la suite (*cf.* partie 2.1.2.1.4), est l'un des constituant principal du liquide synovial et lui confère ses propriétés viscoélastiques. Or, lors d'arthrose, sa concentration dans la synovie a tendance à diminuer. L'objectif de la viscosupplémentation est donc de pallier la diminution de viscosité et de rétablir l'homéostasie mécanique de la synovie. Elle présenterait également d'autres effets, notamment une action anti-inflammatoire, analgésique et possiblement chondroprotectrice (secondaires à l'augmentation de la viscosité de la synovie). Ces effets pourraient être modulés en fonction du poids moléculaire de l'acide hyaluronique injecté. Chez le chien, la plupart des études ont été réalisées sur des modèles d'arthrose induite chirurgicalement. Les résultats semblent encourageants avec une amélioration systématique des signes cliniques suite à la viscosupplémentation, en accord avec les données obtenues chez l'Homme. Les effets chondroprotecteurs sont plus mitigés. A ce jour en France, seul le cheval possède une AMM (Hyonate®) pour l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique, dont l'indication est le traitement des synovites non infectieuses. Dans les protocoles réalisés chez le chien, les posologies

employées ont varié entre 5 et 24 mg d'acide hyaluronique par articulation pouvant être répétée toutes les semaines à tous les mois au maximum 5 fois. Les effets secondaires sont minimes et se manifestent principalement par une réaction locale à l'injection (Beale, 2004 ; Pashuck *et al.*, 2016 ; Carapeba *et al.*, 2016 ; Fox, 2017 ; Gupta *et al.*, 2019 ; Lee *et al.*, 2019 ; SIMV, 2021).

1.2.2.4. Thérapies cellulaires

Les thérapies cellulaires font partie d'une discipline appelée « médecine régénérative » ayant pour but de stimuler et d'aider les tissus lésés à se régénérer (Innes, 2012 ; Catarino *et al.*, 2020).

1.2.2.4.1. Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules mésenchymateuses, aussi appelées cellules stromales médullaires, sont des cellules adultes multipotentes capables de se différencier en de nombreuses lignées cellulaires dans le lignage mésodermique, y compris en chondrocytes. Elles sont employées dans le cadre de l'arthrose comme injection intra-articulaire ayant pour objectif putatif de compenser la dégradation du cartilage et la mort des chondrocytes, le cartilage étant lui-même difficilement capable de se régénérer. Compte tenu de leur mortalité précoce après injection, leur effet clinique serait plus probablement lié à des propriétés immunomodulatrice et anti-inflammatoire (Innes, 2012 ; Olsson *et al.*, 2021).

Les cellules mésenchymateuses sont isolées à partir de moelle osseuse ou de tissu adipeux. Elles peuvent provenir du même individu (cellules autologues) ou d'un autre individu de la même espèce (cellules allogéniques). Chez le chien, la technique la plus couramment utilisée consiste à prélever du tissu adipeux autologue, à en extraire les cellules stromales, parmi lesquelles se trouvent des cellules mésenchymateuses, et à injecter cette suspension dans l'articulation. Les essais cliniques réalisés chez le chien mettent en exergue des effets favorables lors d'arthrose, en démontrant une diminution de la douleur et une amélioration des capacités locomotrices. Une injection unique serait suffisante pour gérer les signes cliniques sur plusieurs mois. Aucun effet secondaire n'a été rapporté (Innes, 2012 ; Hoffman et Dow, 2016 ; Olsson *et al.*, 2021).

1.2.2.4.2. Le plasma riche en plaquettes

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est un produit dérivé du sang. Il peut être obtenu par différentes méthodes impliquant la centrifugation et la filtration du sang afin d'obtenir un plasma concentré en plaquettes et en protéines telles que le fibrinogène par exemple. La libération du contenu riche en facteurs de croissance des granules plaquettaires est de plus stimulée grâce à l'adjonction de chlorure de calcium. L'ensemble de ces molécules influence le métabolisme cellulaire en faveur de la régénération des tissus, dont le cartilage articulaire, d'où son intérêt dans un contexte arthrosique. Le PRP peut être autologue ou allogénique et produit au chevet du patient à l'aide de kits vendus dans le commerce. Il est ensuite injecté dans l'articulation. Plusieurs

essais ont été réalisés chez le chien et s'accordent sur les effets positifs des injections intra-articulaires de PRP aussi bien sur la douleur que sur la mobilité et ce durant plusieurs semaines à partir d'une injection unique ou de deux injections à 15 jours d'intervalle. Aucun effet secondaire spécifique du PRP n'a été identifié (Venator *et al.*, 2020 ; Cuervo *et al.*, 2020 ; Catarino *et al.*, 2020 ; Alves *et al.*, 2021).

1.2.2.5. Acides gras injectables

L'Ara 3000® est un copolymère d'acides gras injectable, et plus précisément d'acide oléique, palmitique et stéarique, possédant une AMM en France dans le traitement symptomatique de l'arthrose. Ce dernier est supposé présenter des effets anti-inflammatoires en agissant sur la production de leucotriènes et la dégranulation des mastocytes. Il a également démontré *in vitro* des capacités anti-cataboliques en inhibant l'activité de l'IL-1 sur les chondrocytes, synoviocytes et macrophages entraînant ainsi une diminution de la libération de PGE₂, de NO et de MMP. Trois essais cliniques non contrôlés employant une vingtaine de chiens ont testé ce produit selon les recommandations du producteur. Chacun a mis en évidence une amélioration significative de la douleur et des capacités locomotrices visible sur plusieurs mois. Ces acides gras sont à injecter 3 fois à une semaine d'intervalle par voie intramusculaire profonde à des posologies respectives d'acide oléique, palmitique et stéarique de 2,2 mg/kg, 1,35 mg/kg et 1 mg/kg par injection. Cette dernière est très douloureuse et nécessite une anesthésie préalable. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté (Genevois *et al.*, 1985 ; Balligand et Jakovljevic, 1987 ; Grousseau *et al.*, 1990 ; Baugé *et al.*, 2017 ; ANSES, 2019a).

1.2.3. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical de l'arthrose à proprement parler n'intervient en général qu'en dernier recours, lorsque l'arthrose a atteint un stade très avancée et est handicapante pour l'animal. En fonction des techniques, elle ne peut être envisagée pour toutes les articulations. Lorsque la qualité de vie de l'animal est très diminuée, en particulier lorsque plusieurs articulations sont touchées, on lui préfère l'euthanasie. Les techniques envisageables incluent (Innes, 2012 ; Schulz, 2012) :

- **Un débridement du cartilage et une microfracturation de l'os sous-chondral** : réalisés par arthroscopie ou arthrotomie, afin de stimuler la mise en place d'un fibrocartilage. Sa pertinence est controversée et cette technique ne peut être employée que dans des cas d'arthrose modérée.
- **Une arthroplastie** : par exemple une résection tête col ou une pose de prothèse afin de remplacer l'articulation pathologique. Elle est actuellement principalement employée pour la hanche.
- **Une arthrodèse** : qui consiste à bloquer l'articulation et qui ne peut être envisagé que pour des articulations peu mobiles telles que le carpe ou le tarse.

En conclusion, à ce jour, il n'existe pas de traitement idéal à appliquer en cas d'arthrose. Chaque cas est unique et dépend de l'articulation touchée et de l'expression clinique associée. Les AINS, le traitement le plus fréquemment utilisé en période de crise algique mais également en traitement de fond, sont efficaces mais présentent des effets secondaires fréquents et pouvant être graves. Ils ont également l'inconvénient de ne traiter que les symptômes et non les lésions. Plusieurs types de thérapies ayant pour objectif de prendre en charge cet aspect manquant aux AINS ont vu le jour et continuent de se développer, chondroprotecteurs et thérapies cellulaires principalement. Cependant les données existant dans la littérature restent encore éparses et leur mise en place peut être coûteuse et contraignante. Ainsi, une autre perspective de traitement, reposant sur un aspect nutritionnel, s'est également développée en parallèle des traitements médicaux. L'objectif est le même, traiter les symptômes ou les lésions voire les deux, mais par le biais de l'alimentation.

2. Place des nutraceutiques dans la gestion de l'arthrose chez le chien : étude critique de la littérature

2.1. Présentation des nutraceutiques les plus couramment employés dans la gestion de l'arthrose chez le chien

2.1.1. Définition d'un nutraceutique

Historiquement, le terme nutraceutique a été inventé en 1989 par Stephen DeFelice en fusionnant les mots « nutritionnel » et « pharmaceutique ». Il le définit comme « un aliment ou une partie d'aliment qui apporte un bénéfice médical ou sur la santé, comprenant la prévention ou le traitement d'une maladie » (DeFelice, 1995). Il est souvent considéré synonyme d'« aliment fonctionnel » (traduction littérale du terme anglais) également nommé « alicament » en français (Aronson, 2017).

De nos jours, les auteurs s'accordent sur le fait qu'il n'existe pas de consensus concernant la définition d'un nutraceutique, qui n'est encadrée par aucune législation aussi bien en Europe qu'à l'étranger (Aronson, 2017 ; da Costa, 2017 ; Santini *et al.*, 2018 ; Vettorazzi *et al.*, 2020).

Une définition dans le domaine vétérinaire a été proposée par le NAVNC (North American Veterinary Nutraceutical Council ou Conseil Nord-Américain des nutraceutiques vétérinaires) : « substance non médicamenteuse qui est produite sous forme extraite ou purifiée et administrée oralement afin d'apporter les composants nécessaires à la structure et à la fonction normale de l'organisme avec l'intention d'en améliorer la santé et le bien-être » (Beale, 2004). C'est celle qui est retenue dans le cadre de ce travail. Les points importants de cette définition sont :

- **La forme extraite ou purifiée** : les nutraceutiques ne sont pas des aliments, ce sont des principes actifs extraits d'aliments plus ou moins purifiés. Ils peuvent être proposés sous différentes formes notamment en tant que complément alimentaire (Aronson, 2017). Il est à noter que les compléments alimentaires présentent eux une définition réglementaire européenne qui précise qu'ils doivent être des « sources concentrées de nutriments [...] commercialisées dans des formulations dosées telles que des capsules, des comprimés ou des pilules » (European parliament, 2002a). Les aliments sont quant à eux définis comme « toute substance ou produit, transformé, partiellement transformé ou non transformé, destiné à être ingéré ou raisonnablement susceptible d'être ingéré par l'être humain » (European parliament, 2002b).
- **L'aspect non médicamenteux** : les nutraceutiques, sous forme de complément alimentaire ou non, ne sont pas soumis à exigences aussi strictes que les médicaments et notamment, ils n'ont pas besoin d'obtenir d'AMM et donc de prouver leur efficacité (Comblain *et al.*, 2016). Il est par ailleurs intéressant de constater qu'en fonction des pays, certains nutraceutiques sont proposés en tant que médicaments. Par exemple, la glucosamine, la chondroïtine sulfate et la S-adénosylméthionine, présentées par la suite, sont considérées comme des compléments alimentaires en France mais pas dans tous les pays européens (Ameje et Chee, 2006 ; SIMV, 2021).
- **L'administration par voie orale** : les nutraceutiques regroupent de larges gammes de produits sous de nombreuses formes galéniques, toutes à administrer *per os* (Vandeweerd *et al.*, 2012a).

- **Le but thérapeutique** : les nutraceutiques se distinguent des aliments classiques car ils sont supposés avoir des effets bénéfiques sur une ou plusieurs fonctions du corps, au-delà des simples effets nutritionnels (Ameye et Chee, 2006).

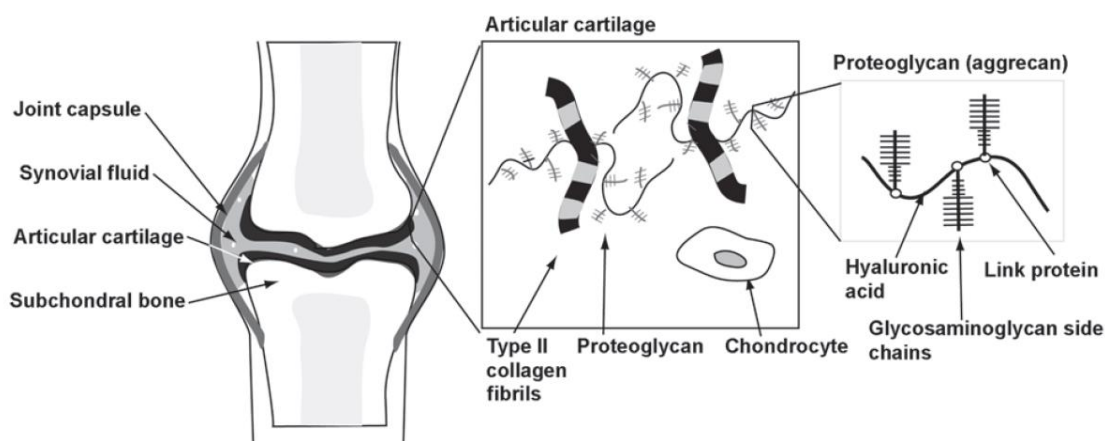
2.1.2. Classification des nutraceutiques les plus couramment employés

La structure, la galénique, la posologie, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la toxicité de tous les nutraceutiques qui ont été testés comme traitement contre l'arthrose lors d'essais cliniques chez le chien sont traités ici. Tous les mécanismes d'actions décrits sont basés sur des études *in vitro* et *in vivo*. Concernant les effets cliniques, ils seront analysés dans la partie 2.2 et 2.3 se concentrant sur la qualité des essais cliniques et le niveau de preuve de chacune des molécules présentées.

2.1.2.1. Glycosaminoglycanes

Les glycosaminoglycanes (GAG) font partie des composants majoritaires de la matrice extracellulaire cartilagineuse, représentée figure 2. Ils sont composés de motifs disaccharides répétés alternant entre une hexosamine (une glucosamine ou une galactosamine) et un autre ose (un acide glucuronique, un acide iduronique ou un galactose). Les trois GAG les plus abondants dans le cartilage sont l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate et la kératine sulfate. Ils sont retrouvés associés à des protéines dans des structures macromoléculaires appelées protéoglycanes dont le principal représentant est l'aggrécane. Ce dernier se compose d'un squelette central d'acide hyaluronique auquel est attaché, via des protéines de liaisons, des ramifications de chondroïtine sulfate et de kératine sulfate. Les chondrocytes assurent la synthèse de ces GAG et leur assemblage sous forme de protéoglycanes. Les GAG étant des chaînes chargées négativement, ils attirent et retiennent l'eau au sein du cartilage, permettant ainsi de lubrifier l'articulation et d'assurer la nutrition et la résistance à la compression du cartilage (Neil *et al.*, 2005 ; Jerosch, 2011 ; Apostu *et al.*, 2019).

Figure 2 : Structure et des composants du cartilage articulaire (Neil *et al.*, 2005)



L'utilisation de molécules, entrant dans la composition des GAG ou étant elles-mêmes des GAG, en tant que nutraceutique est initialement motivée par la croyance que, suite à leur administration, ces dites molécules pourraient entrer dans la composition endogène des protéoglycanes au sein du cartilage et suppléer les GAG dégradés par les processus pathogéniques de l'arthrose.

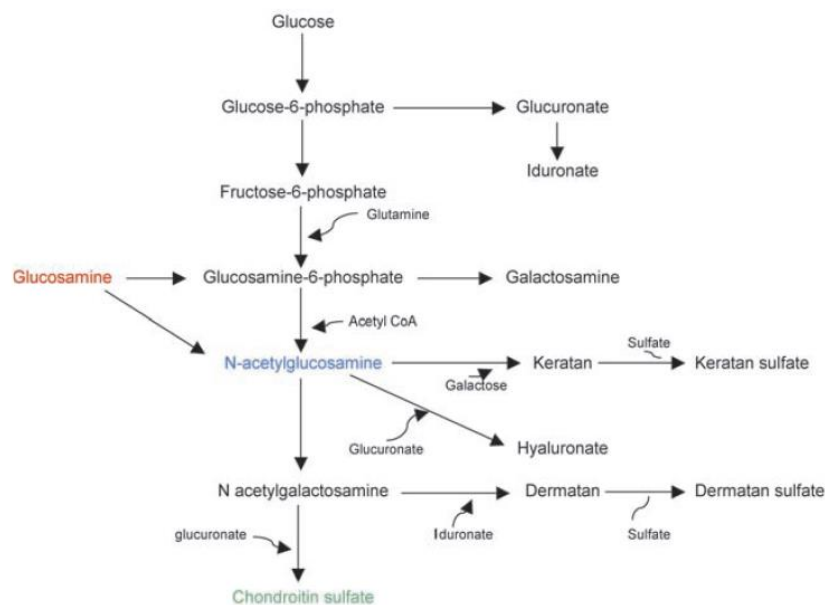
2.1.2.1.1. Glucosamine

2.1.2.1.1.1. Structure chimique

La glucosamine est une osamine (Neil *et al.*, 2005). Sa structure, présentée figure 4, est basée sur celle du glucose auquel une fonction amine est substituée en position 2 (Altman, 2009). Elle se trouve physiologiquement en majorité sous la forme de glucosamine-6-phosphate dans tous tissus contenant du cartilage hyalin (McNamara, 1997 ; Neil *et al.*, 2005).

La glucosamine-6-phosphate fait partie de la voie métabolique des hexosamines, illustrée figure 3, aboutissant *in fine* à la synthèse d'unités composant les motifs disaccharides répétés dans la structure des GAG. Elle est retrouvée notamment dans la composition de l'acide hyaluronique ou sous forme isomérisée dans celle de la chondroïtine sulfate (Neil *et al.*, 2005 ; Budsberg et Bartges, 2006).

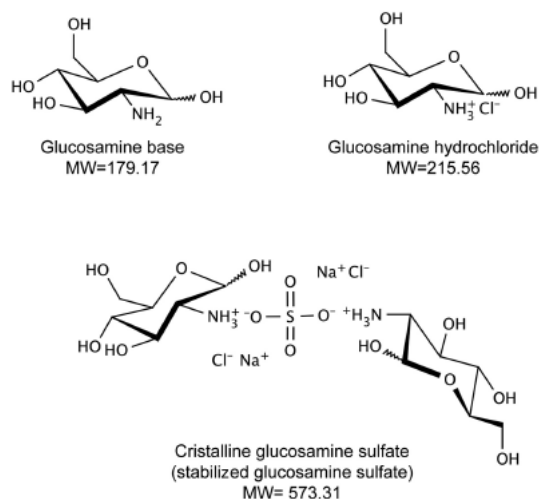
Figure 3 : Voie métabolique des hexosamines (Neil et al., 2005)



La glucosamine étant une base faible, elle est stabilisée sous la forme de sel dont il existe quatre formules dont deux sont illustrées par la figure 4 (Altman, 2009 ; Miller, 2011 ; Rovati *et al.*, 2012) :

- **la N-acétyl-glucosamine** : elle est peu employée en clinique et moins documentée que les autres formules ;
- **la glucosamine sulfate** : deux moles de glucosamine sont stabilisées par une mole de sulfate. Cette formule, très hygroscopique, est donc très peu stable et peu appropriée à la prise orale ;
- **la glucosamine sulfate cristalline** : appelée de manière usuelle simplement **glucosamine sulfate (GS)**, elle correspond à la forme stable de cette dernière. La glucosamine est associée à du sulfate mais également à du sodium et à du chlore dans des proportions stœchiométriques 2:1:2:2. Il est également possible de substituer du potassium à la place du sodium mais cette formule est peu étudiée ;
- **la glucosamine hydrochloride (GH)** : une mole de glucosamine est stabilisée par une mole d'acide chlorhydrique.

Figure 4 : Structure de la glucosamine seule et sous forme de glucosamine hydrochloride et de glucosamine sulfate (Rovati, 2012)



2.1.2.1.1.2. Procédés de fabrication

Les procédés d'extraction industrielle de la glucosamine reposent en majorité sur l'hydrolyse acide de la chitine provenant de coquilles de crustacés (Miller, 2011).

2.1.2.1.1.3. Galénique

La GH est encore très présente dans les produits vétérinaires présents sur le marché, contrairement aux produits employés en médecine humaine où l'on retrouve de la GS en majorité.

Et ce malgré l'existence de plusieurs études prouvant la supériorité de la GS sur la GH aussi bien en termes de pharmacocinétique que de pharmacodynamie (*cf.* partie 2.1.2.1.1.4 et 2.1.2.1.1.5). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cet état de fait. D'une part la GH contient plus de glucosamine par unité de masse et coûte moins cher à produire. D'autre part le chlorure de sodium présent dans la formule de la GS peut être considéré comme indésirable chez les chiens arthrosiques, souvent âgés, et présentant donc de potentielles comorbidités telles qu'une hypertension artérielle ou bien une insuffisance cardiaque ou rénale (Bhathal *et al.*, 2017).

La GH et la GS dans la pharmacopée vétérinaire existent respectivement sous forme de comprimé et pâte orale pour l'une et de comprimé, gélule, granulé, pâte orale et gel oral pour l'autre (*cf.* annexe 1). Elle est systématiquement associée à d'autres nutraceutiques, en particulier à la chondroïtine sulfate. La glucosamine est également incluse dans plusieurs gammes d'alimentation sèche et humide indiquées pour la gestion de l'arthrose (*cf.* annexe 2). La formule employée dans la recette n'est pas systématiquement précisée par le producteur.

2.1.2.1.1.4. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la glucosamine est un sujet controversé depuis des années et dont les données actuelles sont toujours incertaines concernant le chien. Les premiers protocoles employés manquaient soit de spécificité puisqu'ils ne permettaient pas de distinguer la glucosamine administrée de ses produits de dégradation soit de sensibilité puisqu'ils n'arrivaient pas à détecter la présence de la glucosamine dans les fluides biologiques (Setnikar et Rovati, 2001). De plus, la glucosamine est testée sous différentes formules (GH ou GS) et lorsque la formule est la même ce sont les produits et les posologies utilisés qui varient (Bhathal *et al.*, 2017). Ces dernières sont d'ailleurs bien souvent excessives en comparaison aux doses administrées de manière thérapeutique notamment dans les études de Setnikar *et al.*, de Setnikar et Rovati, et d'Adebowale *et al.*, soit les seules études réalisées sur des chiens (Neil *et al.*, 2005).

2.1.2.1.1.4.1. **Données générales concernant la glucosamine**

Le marquage de la glucosamine au carbone 14 chez le chien a permis de démontrer qu'elle est absorbée par le tractus digestif à hauteur d'environ 90% et qu'elle subit un important premier passage hépatique qui diminue sa biodisponibilité de moitié. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 2 h suivant l'ingestion et sa distribution aux tissus est rapide. En particulier, elle présente un tropisme majoritaire au niveau du foie mais également des reins et du cartilage articulaire. La radioactivité dans le cartilage persiste jusqu'à 6 jours après une prise unique et l'administration de multiples doses a montré son accumulation dans le cartilage. L'excrétion de la glucosamine est majoritairement urinaire (Setnikar *et al.*, 1986 ; Setnikar et Rovati, 2001). Sa demi-vie d'élimination est estimée entre 2 et 3 h (Adebowale *et al.*, 2002 ; Laverty *et al.*, 2005).

2.1.2.1.1.4.2. Différence entre les formules

2.1.2.1.1.4.2.1. Glucosamine hydrochloride

La biodisponibilité de la GH chez le chien est estimée à environ 12% aussi bien après une prise unique que répétée. Cette valeur est à nuancer car la dose administrée correspondait à 8 fois la posologie employée en clinique (Adebowale *et al.*, 2002 ; Laverty *et al.*, 2005). Chez le cheval, à des doses thérapeutiques, elle a été mesurée à seulement 6% (Laverty *et al.*, 2005).

Par ailleurs, l'étude de l'équipe de Laverty a montré que la concentration maximale atteinte dans le liquide synovial du cheval est 90% moins élevée que celle atteinte dans le plasma après administration de GH par voie orale à des doses thérapeutiques. Ils en ont conclu en comparant avec les concentrations minimales employées dans les études *in vitro* que la dose était insuffisante pour induire des effets thérapeutiques au niveau de l'articulation (Laverty *et al.*, 2005). Ce protocole d'étude a été réalisé sur des chevaux sains, il semblerait qu'une articulation présentant une synovite, fréquemment rencontrée lors d'arthrose, accumule jusqu'à quatre fois plus de GH qu'une articulation saine (Meulyzer *et al.*, 2009). Aucune donnée similaire n'est encore disponible chez le chien.

2.1.2.1.1.4.2.2. Glucosamine sulfate

Les données concernant la GS sont nombreuses en médecine humaine mais quasiment inexistantes en médecine vétérinaire sauf pour les animaux de laboratoire.

Chez le rat, la biodisponibilité de la GS est évaluée à 25% (Persiani *et al.*, 2005a).

Chez l'homme, il n'existe pas de chiffre exact concernant la biodisponibilité de la GS. L'équipe de Persiani a démontré que la pharmacocinétique de la GS par voie orale est linéaire, c'est-à-dire que sa concentration plasmatique est proportionnelle à la quantité administrée, mais que l'on observe une perte de cette linéarité à des doses élevées. À une dose standard (1500 mg/jour) après administration répétée sur plusieurs jours, la concentration maximale de glucosamine dans le plasma atteint jusqu'à 20 à 30 fois la concentration basale. Ceci est également constaté dans le liquide synovial avec une augmentation de la concentration s'élevant à environ 20 fois la concentration basale. Dans ces compartiments, les concentrations de glucosamine mesurées se retrouvent toutes deux dans l'intervalle de concentrations ayant prouvé un effet thérapeutique *in vitro*. Les concentrations plasmatiques et synoviales présentent de plus une bonne corrélation, où la concentration en glucosamine dans la synovie correspond à environ 25% de celle mesurée dans le plasma. Il est cependant noté qu'une grande variété individuelle existe (Persiani *et al.*, 2005b ; Persiani *et al.*, 2007a).

En plus des données brutes présentées précédemment, des études mettant en œuvre des protocoles comparant les deux formules ont montré que la GH est moins biodisponible que la GS aussi bien chez l'Homme que chez le cheval (Persiani *et al.*, 2007b ; Meulyzer *et al.*, 2008).

2.1.2.1.1.5. Pharmacodynamie

Les études *in vitro* présentées ici analysent l'effet de la glucosamine sur des cultures de chondrocytes humains arthrosiques (Bassleer *et al.*, 1998 ; Piperno *et al.*, 2000 ; Dodge et Jimenez, 2003 ; Largo *et al.*, 2003 ; Imagawa *et al.*, 2011) ou sains (Shikhman *et al.*, 2001 ; Mroz et Silbert, 2004), sur des cultures de cellules de chondrosarcome humain (Chiusaroli *et al.*, 2011), de chondrocytes sains de rats (Gouze *et al.*, 2002) ou de bovins (Varghese *et al.*, 2007) ainsi que sur des explants de cartilage bovin (Noyszewski *et al.*, 2001 ; Chan *et al.*, 2005a). Les études *in vivo* concernent principalement le lapin, la souris et le rat. Les protocoles sont variés, l'arthrose peut être induite chirurgicalement, ce qui est observé dans les études concernant le lapin et le rat (Tiraloché *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2007 ; Wen *et al.*, 2010), ou se développer spontanément avec l'âge dans le cas particulier de la souris STR/ort (Chiusaroli *et al.*, 2011). Un des protocoles étudiés est mis en œuvre sur des rats sains (Ali *et al.*, 2011).

2.1.2.1.1.5.1. Un rôle anabolique contesté

La première hypothèse concernant la pharmacodynamie de glucosamine et ayant initialement motivé son utilisation était que celle-ci stimulait la production de GAG et de protéoglycanes en prenant part à la voie métabolique endogène des hexoamines (*cf.* figure 3) (Bassleer *et al.*, 1998 ; Piperno *et al.*, 2000 ; Noyszewski *et al.*, 2001 ; Dodge et Jimenez, 2003).

Cependant ces découvertes ont vite été contestées, notamment car elles employaient des quantités de glucosamine pouvant aller jusqu'à cent fois les doses atteignables cliniquement selon les données pharmacocinétiques (Mroz et Silbert, 2004 ; Varghese *et al.*, 2007 ; Rovati *et al.*, 2012). À des doses thérapeutiques, la glucosamine ne stimule pas la synthèse de GAG ni de protéoglycane et, même à des concentrations très élevées, la glucosamine exogène n'est toujours pas la source majoritaire de glucosamine utilisées par les chondrocytes (Mroz et Silbert, 2004 ; Varghese *et al.*, 2007).

La glucosamine semble néanmoins bien présenter un rôle anabolique, via la régulation du gène codant pour le TGF- β 1 stimulant la synthèse de GAG et de collagène (Varghese *et al.*, 2007). Cet effet a été observé *in vivo* à des doses cliniquement atteignables chez des rats mais est encore peu étudiée (Ali *et al.*, 2011).

2.1.2.1.1.5.2. Un effet anti-inflammatoire et anti-catabolique prépondérant

Une inhibition de l'expression, induite par l'IL-1 β , d'enzymes dégradant la matrice cartilagineuse telles que la MMP-3, la stromelysine-1 et l'ADAMTS-5 a été rapportée dans plusieurs études (Chan *et al.*, 2005a ; Rovati *et al.*, 2012 ; Saengnipanthkul *et al.*, 2019).

D'autres études ont observé une diminution de l'expression, induite par l'IL-1 β , de l'IL-6, du TNF α , de la forme inductible de la NO synthase ainsi que de la COX-2, entraînant elle-même une diminution de la synthèse de PGE₂ (Shikhman *et al.*, 2001 ; Gouze *et al.*, 2002 ; Largo *et al.*, 2003).

; Neil *et al.*, 2005 ; Rovati *et al.*, 2012 ; Saengnipanthkul *et al.*, 2019). La glucosamine aurait également un effet suppresseur sur les fonctions des neutrophiles (Hua *et al.*, 2002).

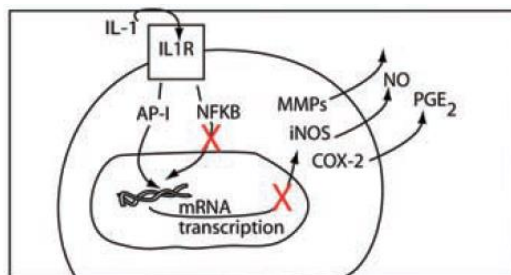
Enfin, les analyses histologiques sur des modèles animaux *in vivo* traités à la glucosamine ont révélé une amélioration de l'organisation de la matrice cartilagineuse, une diminution des surfaces cartilagineuses lésées, une diminution de l'importance des synovites ainsi qu'une diminution des remaniements de l'os sous-chondral (Wang *et al.*, 2007 ; Wen *et al.*, 2010 ; Chiusaroli *et al.*, 2011).

2.1.2.1.1.5.3. Mécanisme moléculaire sous-jacent

Une grande partie de ces effets peut être expliquée par l'inhibition de la transduction du message induit par la liaison de l'IL-1 à son récepteur membranaire (Shikhman *et al.*, 2001 ; Gouze *et al.*, 2002 ; Largo *et al.*, 2003 ; Chan *et al.*, 2005a ; Chiusaroli *et al.*, 2011). La glucosamine empêcherait la migration vers le noyau des sous-unités p50 et p65 du NF- κ B et ce constaté à des doses thérapeutiques (Largo *et al.*, 2003 ; Chiusaroli *et al.*, 2011). Or la translocation du NF- κ B, activée par l'IL-1, joue un rôle important dans la régulation des gènes codant pour les molécules mentionnées ci-dessus, qui sont impliquées dans l'inflammation et le catabolisme responsables de l'arthrose. Un des mécanismes de régulation génétique proposé est une inhibition du rôle épigénétique du NF- κ B, induit par la glucosamine, dans la déméthylation de certaines zones de l'ADN (Imagawa *et al.*, 2011).

Ces effets sont résumés figure 5.

Figure 5 : Représentation simplifiée de l'action de la glucosamine dans les événements pathogéniques de l'arthrose (Neil *et al.*, 2005)



Les croix rouges représentent l'action inhibitrice de la glucosamine

2.1.2.1.1.5.1. Efficacité des différentes formules

Selon les données *in vitro*, la GS semblerait plus efficace que la GH (Neil *et al.*, 2005 ; Rovati *et al.*, 2012). De même, le résultats *in vivo* sont équivoques pour la GS alors que les observations concernant la GH sont mitigées (Tiralocche *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2007 ; Wen *et al.*, 2010 ; Chiusaroli *et al.*, 2011).

La GS, en plus de posséder de meilleures propriétés pharmacocinétiques, semblerait aussi bénéficier d'un effet médiateur favorable du sulfate mais peu d'études existent à ce sujet (Hoffer *et al.*, 2001).

2.1.2.1.1.6. Toxicité

La glucosamine, comme un grand nombre de nutraceutiques, est peu contrôlée, ainsi les études se concentrant sur son innocuité sont peu nombreuses. Néanmoins, sa large utilisation aussi bien dans des essais cliniques pouvant durer jusqu'à deux à trois ans que de manière quotidienne en clinique humaine ou vétérinaire n'a révélé aucun effet secondaire majeur (Miller, 2011).

Des protocoles évaluant les effets de fortes doses de glucosamine administrées pendant une trentaine de jour chez le chien, le chat et le cheval n'ont mis en évidence aucune anomalie significative des paramètres biochimiques, hémostatiques et hématologiques (McNamara *et al.*, 1996 ; McNamara *et al.*, 2000 ; Kirker-Head et Kirker-Head, 2001).

Aucune DL50 n'est connue pour la glucosamine chez le chien, elle est néanmoins estimée à plus de 8000 mg/kg chez la souris et le lapin et à plus de 5000 mg/kg chez le rat. Aucune preuve d'une toxicité aiguë ou chronique, même à des doses très élevées, n'est rapportée aussi bien chez la souris, que le rat, le lapin, le chien et le cheval (Anderson *et al.*, 2005).

Les effets secondaires chez le chien sont rares et lorsqu'ils surviennent ils sont dans la plus grande majorité des cas d'origine gastro-intestinale (flatulences, selles molles ou diarrhée) (McNamara, 1997 ; Anderson *et al.*, 1999 ; Plumb, 2011).

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue (Altman, 2009).

2.1.2.1.1.7. Posologie

Peu de données existent concernant la dose à administrer et la durée de traitement chez le chien (Bhathal *et al.*, 2017). Les posologies proposées par les spécialités se basent sur la quantité de chondroïtine à administrer et ne précisent pas celle de glucosamine (Plumb, 2011). Les essais cliniques réalisés se sont concentrés exclusivement sur des combinaisons de glucosamine avec d'autres nutraceutiques, la plupart du temps la CS. Ils proposent des posologies par voie orale variant entre 20 et 50 mg/kg/j pour le GH et entre 50 et 170 mg/kg/j pour la GS sur des périodes allant de 60 à 150 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3). (Moreau *et al.*, 2003 ; D'Altilio *et al.*, 2007 ; McCarthy *et al.*, 2007 ; Gupta *et al.*, 2012 ; Maihasap *et al.*, 2014 ; Navarro Alves Souza et Matera, 2016). Selon les spécialités, la glucosamine pourrait s'administrer par cure ou comme traitement au long cours (*cf.* annexe 1) (SIMV, 2021).

En médecine humaine, les essais cliniques pilotes ayant attesté des effets bénéfiques de la GH et de la GS sur l'arthrose prescrivent une dose thérapeutique par voie orale de 1500 mg/j pour un adulte (Altman, 2009).

2.1.2.1.2. Chondroïtine sulfate

2.1.2.1.2.1. Structure chimique

La chondroïtine sulfate (CS) fait partie de la famille des GAG sulfatés. Elle est donc constituée d'une longue chaîne linéaire d'unités disaccharides répétées. Dans le cas de la chondroïtine, il s'agit d'un acide D-glucuronique et d'une N-acétyl-D-galactosamine, présentant un ou plusieurs groupements sulfates et reliés par des liaisons osidiques β 1-3 et β 1-4 (Lamari *et al.*, 2006).

La chondroïtine est retrouvée chez de nombreux animaux, en particulier chez les mammifères et les poissons, et également dans de nombreux tissus conjonctifs, que cela soit les os, le cartilage, les ligaments ou les tendons (Martel-Pelletier *et al.*, 2015 ; Bishnoi *et al.*, 2016).

L'acide glucuronique (GlcA) et la N-acétyl-galactosamine (GalNAc) présentent des sites de sulfatation respectivement en C2 ou C3 et en C4 ou C6. La sulfatation consiste en un remplacement d'un groupement $-OH$ par un groupement $-SO_3H$ via l'action d'une sulfotransférase (Bishnoi *et al.*, 2016). En fonction des sites sulfatation, 16 isomères de ces unités disaccharides peuvent théoriquement être comptés mais en réalité, quatre formes principales d'unités disaccharides sont retrouvées dans la nature et présentées dans le tableau 3 (Lauder, 2009 ; Volpi, 2009).

Les proportions de ces différentes unités disaccharides au sein des molécules de CS sont très variables en fonction des animaux, de l'âge de l'animal en question, des tissus au sein d'un même animal, de la localisation au sein d'un même tissu ainsi que d'un éventuel processus pathogénique affectant le tissu (Lauder, 2009). Leurs principales répartitions au sein des espèces sont décrites dans le tableau 4 (Volpi, 2007).

Les unités disaccharides non sulfatées ou trisulfatées sont rares au sein des molécules de CS, toutes espèces confondues (Volpi, 2007). Il semblerait par ailleurs que, dans le cartilage de l'Homme, le ratio Δ Di-6s/ Δ Di-4s augmente avec l'âge. Au sein d'un même cartilage, il serait plus élevé dans les couches superficielles que dans les couches plus profondes et plus jeunes. Au contraire, il diminuerait dans le cartilage et le liquide synovial des articulations arthrosiques (Shinmei *et al.*, 1992 ; Miller, 2011).

Les formes de CS principalement composés d'unités CSA/ Δ Di-4s sont appelées chondroïtine sulfate A (CSA) ou chondroïtine-4-sulfate (C4S), il en va de même pour la chondroïtine sulfate C (CSC) ou chondroïtine-6-sulfate (C6S) riche en unités CSC/ Δ Di-6s. Ce sont les formes majoritairement retrouvées chez les mammifères (Lamari *et al.*, 2006).

Ainsi, il est clair que le terme désignant communément la chondroïtine sulfate correspond en fait à un groupe de molécules hétérogènes (*cf.* tableau 4) dont les masses molaires varient fortement, en fonction de la longueur de la chaîne, de 50kDa à 100kDa, et dont les densités de charge sont inégales, dépendant du nombre de groupements sulfates présents, même si la CS reste de manière générale un polyanion fortement chargé (Henrotin *et al.*, 2010a).

Tableau 3 : Structures des différentes unités disaccharides retrouvées majoritairement dans la chondroïtine sulfate (d'après Volpi, 2009)

| Formule | Illustration de la structure | Appellation |
|-----------------------|------------------------------|--|
| [GlcA-GalNAc(4S)] | | Unité chondroïtine sulfate A (unité CSA) ou disaccharide 4-monosulfaté (Δ Di-4s) |
| [GlcA-GalNAc(6S)] | | Unité chondroïtine sulfate C (unité CSC) ou disaccharide 6-monosulfaté (Δ Di-6s) |
| [GlcA(2S)-GalNAc(6S)] | | Unité chondroïtine sulfate D (unité CSD) ou disaccharide 2,6-disulfaté (Δ Di-2,6dis) |
| [GlcA-GalNAc(4S,6S)] | | Unité chondroïtine sulfate E (unité CSE) ou disaccharide 4,6-disulfaté (Δ Di-4,6dis) |

Tableau 4 : Proportions des principales unités disaccharides retrouvées dans le cartilage de cinq espèces associées à la masse molaire et densité de charge moyennes de la CS du cartilage de ces espèces (d'après Volpi, 2007)

| | Bovin | Porc | Poulet | Requin | Raie |
|--|-----------|------|--------|-----------|------|
| Unités CSA/ Δ Di-4s | 61% | 80% | 72% | 29% | 43% |
| Unités CSC/ Δ Di-6s | 33% | 14% | 20% | 50% | 39% |
| Unités CSD/ Δ Di-2,6dis | ND | | | 15% | 13% |
| Unités CSE/ Δ Di-4,6dis | ND | | | 2% | 1% |
| Masse molaire (après extraction) | 14-26 kDa | | | 50-70 kDa | |
| Densité de charge | 0,90-0,96 | | | 1,08-1,20 | |

Les pourcentages d'unités disaccharides doivent être considérés avec un coefficient de variation de 15%

ND = non détecté

Par ailleurs, le nom chondroïtine sulfate employé de manière usuelle est en réalité impropre puisque le groupement sulfate est lié de manière covalente. La CS est effectivement retrouvée sous forme de sel mais associé à du sodium (Barnhill *et al.*, 2006).

2.1.2.1.2.2. Procédés de fabrication

La CS produite industriellement est principalement extraite du cartilage trachéal, auriculaire ou du septum nasal du bovin ou du porc, du bréchet du poulet ou bien du squelette cartilagineux de requins ou d'autres poissons (Bishnoi *et al.*, 2016). Sa taille est en général réduite après l'extraction avec une masse molaire variant en moyenne entre 10 et 40 kDa, dépendant de la matière première utilisée (Henrotin *et al.*, 2010a). Une fois extraite, la CS doit être purifiée afin d'éliminer tous les contaminants tels que d'autres GAG, des protéines, des petites molécules organiques ou des molécules de solvant par exemple (Martel-Pelletier *et al.*, 2015). Plusieurs techniques d'extraction et de purification existent avec chacune un rendement différent (Bishnoi *et al.*, 2016).

Les techniques d'extraction et de purification choisies sont très importantes puisqu'elles modulent la forme finale du produit, la quantité de principe actif présent, son homogénéité et sa qualité qui lui assurent ensuite ses propriétés pharmacologiques et son innocuité (Bishnoi *et al.*, 2016). Or la CS, étant un nutraceutique, est très peu contrôlée et ce, malgré sa très grande variété aussi bien en termes de matières premières choisies (espèce, âge, tissu) que de procédés industriels de production utilisés. De plus, peu d'informations sont disponibles à ce sujet dans la communication des produits commercialisés contenant de la CS.

2.1.2.1.2.3. Galénique

Dans la pharmacopée vétérinaire, la CS est disponible en tant que complément alimentaire sous de nombreuses formes (comprimé, gélule, granulé, pâte orale, gel oral et poudre) présentées en annexe 1 et est exclusivement associée à d'autres molécules, notamment la glucosamine. Elle peut également être retrouvée dans des gammes d'alimentation thérapeutique visant à gérer l'arthrose (*cf.* annexe 2).

2.1.2.1.2.4. Pharmacocinétique

Comme la glucosamine, la pharmacocinétique de la chondroïtine est controversée. Pendant longtemps, certains scientifiques ont douté de sa capacité à traverser la barrière intestinale intègre, étant donnée la taille de cette molécule et sa forte charge anionique (Conte *et al.*, 1995, p. 199). Par ailleurs, comme évoqué partie 2.1.2.1.1.4 pour la glucosamine, les mêmes problèmes concernant les techniques de dosage se posaient (Neil *et al.*, 2005 ; Henrotin *et al.*, 2010a).

2.1.2.1.2.4.1. Une absorption principalement sous forme dégradée

Des études chez le rat (Palmieri *et al.*, 1990 ; Conte *et al.*, 1995 ; Ronca *et al.*, 1998 ; Barthe *et al.*, 2011), la souris (Kusano *et al.*, 2007), le cheval (Du et Eddington, 2002) et le chien (Palmieri *et al.*, 1990 ; Conte *et al.*, 1995 ; Adebowale *et al.*, 2002 ; Du et Eddington, 2002) viennent contredire la croyance initiale et prouvent qu'en fait la CS est bel et bien absorbée suite à sa prise par voie orale. Cependant, des résultats contradictoires existent chez l'Homme, certains soutiennent qu'elle est absorbée (Ronca *et al.*, 1998 ; Volpi, 2002 ; Volpi, 2003) quand d'autres le nient (Jackson *et al.*, 2010).

L'étude de Barthe et son équipe portant sur la dégradation et l'absorption intestinale *in vitro* de CS radiomarquée chez le rat a démontré que l'absorption de cette dernière pouvait se décomposer en deux phases :

- **Une absorption minoritaire au niveau de l'intestin grêle sous forme intacte**, vraisemblablement par endocytose ;

- **Une absorption majoritaire au niveau du caecum et du côlon sous forme dégradée** par des bactéries commensales en mono-, di- ou polysaccharides, par voie paracellulaire via les jonctions serrées.

Les parts respectives de ces absorptions sous forme intacte ou sous forme dégradée sont très dépendantes de la taille, de la densité de charge et du degré de sulfatation de la CS administrée (Ronca *et al.*, 1998 ; Volpi, 2003 ; Henrotin *et al.*, 2010a ; Miller, 2011 ; Bishnoi *et al.*, 2016). Or comme présenté partie 2.1.2.1.2.1, il en existe une très grande variété. En particulier, il semblerait que la CS de faible poids moléculaire traverse plus facilement la barrière intestinale et que la présence d'unités disaccharides disulfatées, en augmentant la densité de charge, soit un facteur ralentissant l'absorption (Adebowale *et al.*, 2000 ; Volpi, 2002 ; Volpi, 2003 ; Cho *et al.*, 2004).

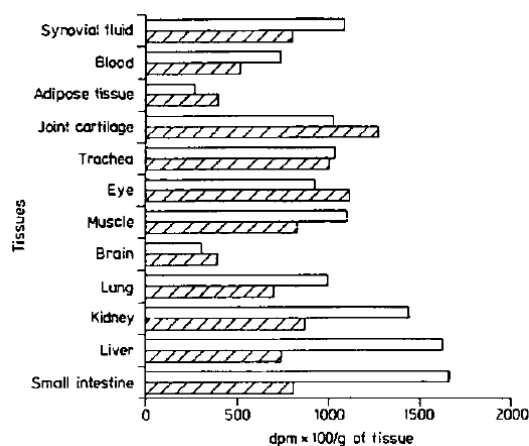
Chez le chien, une seule étude emploie une méthode sensible et spécifique. Elle étudie la pharmacocinétique d'une CS de bas poids moléculaire. Elle a permis de déterminer que l'absorption de la CS est rapide avec une concentration maximale atteinte en environ 2 h et que sa biodisponibilité suite à une prise unique est faible et estimée à environ 5%. Cependant la biodisponibilité augmente de manière conséquente lors de prises multiples à plus de 200%, via son accumulation de le plasma (Adebowale *et al.*, 2002).

2.1.2.1.2.4.2. Distribution au cartilage et élimination urinaire

Une fois absorbée, la CS subit rapidement un fort premier passage hépatique qui entraîne sa dégradation par des lyases majoritairement en monosaccharides (Bishnoi *et al.*, 2016).

Le radiomarquage de la CS administrée par voie orale chez le chien a permis de démontrer qu'elle se distribuait par la suite assez largement à l'ensemble des tissus, notamment au liquide synovial et au cartilage articulaire (*cf.* figure 6) (Palmieri *et al.*, 1990 ; Conte *et al.*, 1995).

Figure 6 : Distribution de chondroïtine sulfate radiomarquée après prise par voie orale chez le rat (Conte *et al.*, 1995)



Barres blanches = après 24 h

Barres rayées = après 48 h

Son élimination est principalement urinaire (Palmieri *et al.*, 1990 ; Conte *et al.*, 1995). Sa demi-vie est estimée entre 9 et 12h (Adebowale *et al.*, 2002).

En termes de thérapeutique, il est difficile de savoir quels produits sont les principes actifs entre la CS absorbée intacte ou ses produits dégradés car ces deux formes sont retrouvées au niveau du cartilage (Ronca *et al.*, 1998). De même, il est difficile de calculer une concentration maximale, la CS étant très rapidement dégradées en sous-produits (Martel-Pelletier *et al.*, 2010).

2.1.2.1.2.5. Pharmacodynamie

Les articles concernant la recherche des mécanismes sous-jacents pouvant expliquer les effets thérapeutiques supposés de la CS sont plus nombreux que pour la glucosamine. Les protocoles sont variés. Les études *in vitro* se portent sur des cultures de chondrocytes d'humains (Imada *et al.*, 2010 ; Tat *et al.*, 2010 ; Lambert *et al.*, 2012), de lapins (Jomphe *et al.*, 2007), de bovins (Legendre *et al.*, 2008) ou de souris (Campo *et al.*, 2009a ; Campo *et al.*, 2009b) ainsi que sur des explants de cartilage bovin (Chan *et al.*, 2005a ; Chan *et al.*, 2005b). Des protocoles mettant en culture d'autres types cellulaires sont également retrouvés tels que des cultures de cellules endothéliales humaines (Renné *et al.*, 2005), d'ostéoblastes de souris (Pecchi *et al.*, 2012) ou humains (Tat *et al.*, 2007), de synoviocytes humains (David-Raoudi *et al.*, 2009), de fibroblastes humains et d'explants de membrane synoviale de lapin (Imada *et al.*, 2010). Enfin, les études *in vivo* proposent des modèles de rongeurs à arthrite induite (Cho *et al.*, 2004 ; Chou *et al.*, 2005 ; Campo *et al.*, 2008 ; Omata *et al.*, 2011).

Par ailleurs il est à noter que dans la plupart de ces études, les concentrations employées sont excessives par rapport aux données pharmacocinétiques rapportées mais se justifient par le fait que, à dose standard, l'effet clinique est atteint seulement après plusieurs mois de traitement (Martel-Pelletier *et al.*, 2010).

2.1.2.1.2.5.1. Effets anti-inflammatoire, anti-angiogénique, régulation du métabolisme et chondroprotection

2.1.2.1.2.5.1.1. Action au niveau du cartilage

À l'image de la glucosamine, contrairement à ce qui a pu être supposé de prime abord, le rôle anabolique de la CS est présent mais loin d'être prédominant. Elle stimulerait modérément la production de protéoglycanes et de collagène de type II (Legendre *et al.*, 2008 ; Monfort *et al.*, 2008 ; Henrotin *et al.*, 2010a).

La CS présente des caractéristiques anti-inflammatoires communes avec la glucosamine puisqu'elle inhibe également au niveau du cartilage l'expression, induite par l'IL-1 β , des gènes codants pour la NO synthase inductible ainsi que pour la mPGES-1 et la COX-2, induisant de ce fait une diminution de la production de PGE₂ et de NO (Chan *et al.*, 2005b ; Legendre *et al.*, 2008 ; Campo *et al.*, 2009a ; Martel-Pelletier *et al.*, 2010). Elle diminue l'expression, induite par l'IL-1 β , d'enzymes cataboliques du cartilage, notamment la MMP-13 ainsi que l'ADAMTS-4 et -5 (Chan *et al.*, 2005a ; Chou *et al.*, 2005 ; Legendre *et al.*, 2008 ; Campo *et al.*, 2009a ; Imada *et al.*, 2010). Enfin, elle induit une diminution de la concentration des mêmes cytokines pro-inflammatoires que la glucosamine : l'IL-6 et le TNF- α (Campo *et al.*, 2003a ; Cho *et al.*, 2004).

La CS possède aussi un effet propre à elle portant sur la bradykinine. Elle empêche la protéolyse du kininogène en bradykinine d'une part et induit la désensibilisation et l'internalisation du récepteur à la bradykinine d'autre part (Renné *et al.*, 2005 ; Shimazaki *et al.*, 2012). Cette interférence avec le système bradykinine permet de réduire la douleur et l'inflammation articulaire (du Souich, 2014).

Pour finir, au niveau tissulaire des études ont démontré que la CS réduisait les signes histologiques lésionnels du cartilage chez des rats (Chou *et al.*, 2005) et des souris (Omata *et al.*, 2011) à arthrite induite.

2.1.2.1.2.5.1.2. Action sur la membrane synoviale

La CS est supposée stimuler la production d'acide hyaluronique par les cellules de la membrane synoviale, permettant d'augmenter la viscosité du liquide synovial et d'ainsi diminuer son inflammation (Nishikawa *et al.*, 1988 ; Monfort *et al.*, 2008 ; David-Raoudi *et al.*, 2009). À l'inverse, elle inhibe la production, induite par l'IL-1 β , des ADAMTS-4 et 5 (Imada *et al.*, 2010).

Une étude *in vivo* chez des souris à arthrite induite a par ailleurs démontré qu'un traitement à base de CS diminuait les signes de synovite et de fibrose de la capsule articulaire (Omata *et al.*, 2011).

Enfin la CS présente de plus des aptitudes anti-angiogéniques au niveau de la membrane synoviale. Elle rétablit un équilibre dans la balance entre les facteurs pro-angiogéniques et antiangiogéniques, en défaveur de l'angiogénèse qui fait partie des acteurs majeurs de la synovite (Lambert *et al.*, 2012).

2.1.2.1.2.5.1.3. Action sur l'os sous-chondral

Au niveau des ostéoblastes, la CS inhiberait la production, induite par l'IL-1 β , des MMP-3 et -13 ainsi que celle de la COX-2 et la mPGES1, diminuant ainsi la production de PGE₂ (Pecchi *et al.*, 2012).

De plus, il semblerait que la CS limite la résorption osseuse se développant fréquemment en cas d'arthrose en régulant l'expression génétique de l'OPG et du RANKL. La diminution du ratio ARNm OPG/RANKL induite par la CS inhibe la lyse osseuse. (Tat *et al.*, 2007)

2.1.2.1.2.5.2. Mécanismes moléculaires sous-jacents suspectés

2.1.2.1.2.5.2.1. Effet anti-apoptique

Des études *in vitro* (Jomphe *et al.*, 2007 ; Campo *et al.*, 2009b) et *in vivo* (Campo *et al.*, 2008) ont permis de démontrer que la CS présentait des propriétés anti-apoptiques, d'une part en limitant l'expression de la NO synthase et donc la production de NO, mais également en agissant directement sur l'expression des caspases 3 et 7 dont l'activation engage la cellule de manière irréversible dans la voie de la mort cellulaire.

2.1.2.1.2.5.2.2. Effet antioxydant

Par ailleurs, la CS présente un effet antioxydant qui a été étudié dans de nombreuses publications, elles-mêmes résumées dans la revue de Campo et de son équipe. Le rôle de la CS serait de séquestrer les métaux de transition qui catalysent la formation de radicaux libres, inhiber la peroxydation des lipides qui détruit les membranes cellulaires et génère de nouveaux radicaux libres, présenter un léger effet antioxydant elle-même mais surtout restaurer les antioxydants endogènes tels que la SOD par exemple. (Campo *et al.*, 2006) Tout ceci permet de limiter la fragmentation de l'ADN cellulaire et la mort cellulaire conséquente au stress oxydatif, mécanisme délétère présent en cas d'arthrose.

2.1.2.1.2.5.2.3. Effet sur le NF- κ B et sur les intégrines

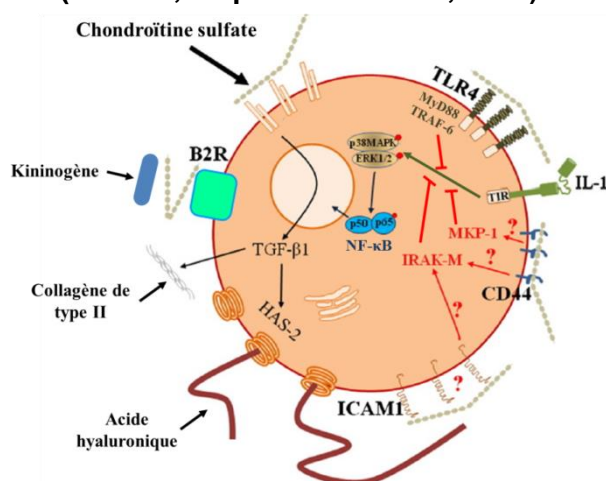
Les mécanismes moléculaires à l'origine des effets décrits précédemment sont encore mal compris. En particulier en ce qui concerne les récepteurs membranaires auxquels se fixent la CS ou ses produits de dégradation. Puisque leur taille et leur densité de charge les empêchent de pénétrer dans les cellules, ce sont *a priori* des récepteurs extracellulaires. (du Souich, 2014 ; Bishnoi *et al.*, 2016). Plusieurs candidats sont évoqués : le récepteur TLR-4 dont la voie de transduction implique la MyD88 et le TRAF-6 et dont la liaison au CS a été prouvée *in vitro* (Campo *et al.*, 2009a), ou bien le récepteur aux glycoprotéines CD44 ou le récepteur ICAM-1 dont les rôles sont plus hypothétiques et interagissant tous deux avec les protéines IRAK-M et MKP-1 (du Souich, 2014 ; Bishnoi *et al.*, 2016).

Le mode d'action *in fine* est vraisemblablement le même quel que soit le récepteur : interférer dans la transduction du message induit par la fixation de l'IL-1 à son récepteur membranaire via l'inhibition de la phosphorylation des messagers secondaires MAPK p38 et ERK 1/2 ce qui empêche la translocation nucléaire du NF- κ B (Jomphe *et al.*, 2007 ; Campo *et al.*, 2008). Or, comme c'est le cas pour la glucosamine (*cf.* partie 2.1.2.1.2.5.3), l'inhibition de la migration du NF- κ B module l'expression des gènes codants pour les divers médiateurs de l'inflammation et les enzymes cataboliques mentionnés précédemment. L'effet anti-apoptique de la CS serait également médiée par la MAP kinase p38 et la ERK 1/2 (Jomphe *et al.*, 2007).

Par ailleurs, il semblerait que la CS puisse également se fixer aux intégrines membranaires stimulant ainsi par l'intermédiaire du TGF- β 1 la production de collagène de types II et la synthèse d'AH par l'HAS-2 (du Souich, 2014 ; Bishnoi *et al.*, 2016).

L'ensemble de ces mécanismes est résumé dans la figure 7.

Figure 7 : Mécanisme d'action de la chondroïtine sulfate (modifié, d'après Du Souich, 2014)



2.1.2.1.2.5.3. Différences entre les formules et importante du niveau de pureté

Il est important de noter que, comme mis en évidence dans la partie 2.1.2.1.2.1, il existe une très grande variété de CS, aussi bien dans leurs origines animales, qu'au sein d'une même provenance en fonction du tissu employé ou des procédés industriels d'extraction et de purification. Et bien que les mécanismes d'action généraux de la CS aient été exposés, qui dans la plupart des protocoles est d'origine bovine, des études ont mis en évidence des différences d'effets entre les formules (Bishnoi *et al.*, 2016).

Plusieurs publications de Campo et son équipe ont comparé les effets d'une CS d'origine bovine à ceux d'une CS provenant de cartilage de requin. À chaque fois, la CS bovine semblait plus performante dans son effet anti-inflammatoire et anti-catabolique, anti-apoptique et antioxydant (Campo *et al.*, 2004 ; Campo *et al.*, 2009a ; Campo *et al.*, 2009b). La CS provenant de cartilage de requin semble également avoir une activité anti-catabolique moindre en comparaison à celle d'origine porcine (Imada *et al.*, 2010).

Comme pour la pharmacocinétique, ceci peut s'expliquer par leur différence de structure chimique, en particulier dans leur proportion en unités disaccharides monosulfatées Δ Di-4s et Δ Di-6s, ainsi que par la présence d'unités disulfatées (Tat *et al.*, 2010).

Cho et son équipe ont pour leur part démontré une différence d'effet en fonction de la taille de la molécule. Leur CS de bas poids moléculaire, obtenue après dépolarisation d'une CS de bovin, s'est avérée être un anti-inflammatoire bien plus efficace que la CS intacte (Cho *et al.*, 2004).

Enfin, le niveau de pureté de la CS employée est important puisque dans l'étude de Tat, la CS la moins pure a conduit à observer un effet procatabolique et anti-anabolique, délétère et inverse à celui normalement attendu. De plus, moins la CS est pure, plus la quantité de CS à administrer pour observer les mêmes effets est importante (Tat *et al.*, 2010).

2.1.2.1.2.6. Toxicité

La CS est une molécule de grande sécurité et très bien tolérée aussi bien dans les études cliniques animales qu'humaines (Henrotin *et al.*, 2010a ; Miller, 2011). Les effets secondaires rapportés comme les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée et la constipation présentent une fréquence d'apparition équivalente au placebo (Henrotin *et al.*, 2010a ; Bishnoi *et al.*, 2016). Aucun effet secondaire sévère n'est relevé, même en cas de surdosage et après administration à long terme (Henrotin *et al.*, 2010a ; Bishnoi *et al.*, 2016). Aucune DL50 n'est connue chez le chien, elle est estimée à plus de 10 000 mg/kg chez le rat, la souris et le lapin (ANSES, 2019b). Aucune interaction médicamenteuse n'est rapportée.

Un point de vigilance est cependant soulevé, puisque la matière première est d'origine animale, le risque de contamination bactérienne, virale ou par des protéines prions existe et n'est pas négligeable, d'autant plus que les procédés de fabrication des nutraceutiques sont très peu contrôlés (Volpi, 2019).

2.1.2.1.2.7. Posologie

Le *Plumb's Veterinary Drug Handbook Seven Edition* suggère une dose *per os* pour le chien de 13 à 30 mg/kg par jour. Un essai clinique a étudié l'effet de la CS seule, les autres essais existant l'ont employée combinée à d'autres nutraceutiques, en particulier à la glucosamine. Les posologies utilisées par voie orale ont varié principalement entre 15 et 40 mg/kg/j sur des périodes de 60 à 150 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3) (Dobenecker *et al.*, 2002 ; Moreau *et al.*, 2003 ; D'Altilio *et al.*, 2007 ; McCarthy *et al.*, 2007 ; Gupta *et al.*, 2012 ; Navarro Alves Souza et Matera, 2016). Aucune durée de traitement n'est connue, les laboratoires commercialisant des spécialités à base de CS préconisent des traitements par cure ou au long cours (*cf.* annexe 1) (SIMV, 2021).

En médecine humaine, la posologie journalière recommandée par voie orale varie entre 800 et 1200 mg, les effets apparaissent en 3 à 4 jours et atteignent un plateau au bout de 3 à 6 mois (Henrotin *et al.*, 2010a).

2.1.2.1.3. *Combinaison de glucosamine et de chondroïtine sulfate*

Quelques études ont été menées afin d'observer les effets combinés de la glucosamine et de la CS puisqu'ils sont souvent proposés associés dans les compléments alimentaires, parfois également en combinaison avec du manganèse (SIMV, 2021). Cependant, hormis quelques essais cliniques d'un produit combinant GH, CS et manganèse, peu de preuves existent concernant l'intérêt du manganèse dans le cadre de l'arthrose.

La majorité de ces protocoles a été réalisée *in vitro*, sur des chondrocytes humains (Calamia *et al.*, 2010), sur des ostéoblastes humains (Tat *et al.*, 2007), sur des explants de cartilage bovin (Chan *et al.*, 2005a ; Chan *et al.*, 2007) ou équin (Orth *et al.*, 2010) ainsi que sur des chondrocytes bovins placés en situation de stress mécanique, thermique ou chimique (Lippiello, 2003). Des études *in vivo* ont été mise en œuvre sur des lapins (Lippiello *et al.*, 2000) et des chiens (Johnson *et al.*, 2001) dont l'arthrose a été induite chirurgicalement.

La glucosamine et la CS sembleraient avoir des effets anti-inflammatoire et anti-catabolique complémentaires voire synergiques (Henrotin et Lambert, 2013). Les doses employées pour observer un effet seraient inférieures lorsque ces deux molécules sont utilisées ensemble plutôt que séparément (Neil *et al.*, 2005).

Leur combinaison régule l'expression induite par des cytokines inflammatoires des MMP-3, -9 et -13 ainsi que celle des ADAMTS-4 et -5 et diminue leur activité (Chan *et al.*, 2005b ; Chan *et al.*, 2007 ; Orth *et al.*, 2010). Elle inhibe l'expression de la NO synthase, de la COX-2 et de la mPGES-1 diminuant ainsi la production de NO et de PGE2 (Chan *et al.*, 2007 ; Orth *et al.*, 2010). Elle possède également des capacités antioxydantes en diminuant l'expression de la SOD2 et pro-anabolique en favorisant l'expression des TIMP-3 et en stimulant la synthèse de collagène de type II et de protéoglycanes (Lippiello, 2003 ; Chan *et al.*, 2007 ; Calamia *et al.*, 2010). Enfin, la CS même associée à la glucosamine conserve ses propriétés de lutte contre la résorption osseuse (Tat *et al.*, 2007).

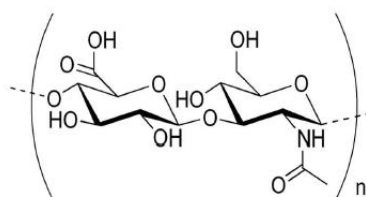
In vivo, la combinaison de GH, de CS et de manganèse a également des effets chondroprotecteurs. En effet, chez les animaux sous traitement comparés au placebo, une concentration moins élevée de marqueurs de dégradation du cartilage dans le liquide synovial est observée, ainsi que des lésions histologiques moins sévères (Lippiello *et al.*, 2000 ; Johnson *et al.*, 2001).

2.1.2.1.4. Acide hyaluronique

2.1.2.1.4.1. Structure chimique

L'acide hyaluronique (AH) est également un GAG. Sa structure, présentée figure 8, est proche de celle de la CS. Elles présentent toutes deux un acide D-glucuronique composant l'une des deux unités disaccharides répétées le long de leur chaîne ainsi que des liaisons osidiques de même type β 1-3 et β 1-4. Cependant la deuxième unité disaccharide dans le cas de l'AH est une N-acétylglucosamine et l'AH ne présente aucun site de sulfatation contrairement à la CS (du Souich, 2014). La longueur de la chaîne d'unités disaccharides de l'AH étant variable, son poids moléculaire l'est également. Il se situe entre 5 à 20 000 kDa (Gupta *et al.*, 2019).

Figure 8 : Structure de l'acide hyaluronique (Gupta *et al.*, 2019)



L'AH est retrouvé dans de nombreux tissus conjonctifs chez les mammifères, en particulier au niveau de la peau, du liquide synovial et des yeux (Balogh *et al.*, 2008).

2.1.2.1.4.2. Procédés de fabrication

Industriellement, l'AH est principalement extrait des crêtes de poulet ou peut être synthétisé par fermentations bactériennes (Balogh *et al.*, 2008).

2.1.2.1.4.3. Galénique

L'AH est retrouvé associé à d'autres nutraceutiques dans plusieurs compléments alimentaires sous forme de comprimé, de gélule, en solution buvable ou en capsule (*cf.* annexe 1).

2.1.2.1.4.4. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'AH a été étudiée sur un modèle *in vitro* de cellules épithéliales intestinales (Hisada *et al.*, 2008) ainsi que chez des rats (Balogh *et al.*, 2008 ; Svanovsky *et al.*, 2008) et des chiens (Balogh *et al.*, 2008) mais les données restent éparses.

Suite à sa prise par voie orale, l'AH serait dégradé sous la forme de polysaccharides par des bactéries entériques puis absorbé par l'intestin grêle (Oe *et al.*, 2015). Son absorption serait fonction de sa masse moléculaire. Plus précisément le taux d'absorption est supposé augmenter lorsque la masse diminue, sachant que les molécules excédant 100 kDa seraient très peu absorbées. Le transport de l'AH à travers la barrière intestinale serait paracellulaire, via les jonctions serrées (Hisada *et al.*, 2008).

En termes de distribution, une étude employant de l'AH radiomarqué a démontré qu'il se concentrait essentiellement dans les articulations, les vertèbres et les glandes salivaires. L'apparence de la radioactivité évoque une distribution ne passant vraisemblablement pas par la circulation sanguine mais plutôt par le système lymphatique (Balogh *et al.*, 2008).

En ce qui concerne sa métabolisation et son élimination, il semblerait que là aussi la taille de la molécule joue. L'AH de bas poids moléculaire est majoritairement excrété dans les urines. Lorsque la taille de la molécule augmente, cette dernière subit une plus forte métabolisation hépatique et en conséquence sa part d'excrétion biliaire augmente (Svanovsky *et al.*, 2008).

2.1.2.1.4.5. Pharmacodynamie

La pharmacodynamie de l'AH est principalement étudiée dans l'optique d'une utilisation en injection intra-articulaire où les doses administrées sont bien plus élevées que celles qui pourraient être atteintes suite à une prise orale. L'injection intra-articulaire empêche également la dégradation intestinale et hépatique observée à la suite de tout type d'administration *per os*. N'ayant connaissance ni des concentrations atteintes dans l'articulation ni de la forme sous laquelle l'AH ou ses dégradés l'atteignent, il est difficile de conclure sur la réalité pharmacologique suite à une prise orale des mécanismes décrits *in vitro*. Ainsi, la pharmacodynamie de l'AH ne sera décrite que brièvement et semble par ailleurs similaire à celle décrite pour la CS (*cf.* partie 2.1.2.1.2.5).

L'AH présenterait au niveau du cartilage des effets :

- **anti-inflammatoire** en réduisant la production, induite par l'IL-1 β , d'IL-6 et de TNF- α ainsi que de NO et de PGE₂ (Maneiro *et al.*, 2004 ; Campo *et al.*, 2012) ;
- **anti-catabolique** en diminuant l'expression, induite par l'IL-1 β , d'enzymes protéolytiques telles que l'ADAMTS-4 ou la MMP-13 (Yatabe *et al.*, 2009 ; Julovi *et al.*, 2011 ; Yasuda, 2012) ;
- **antioxydant** en diminuant la production de radicaux libre et la fragmentation de l'ADN (Campo *et al.*, 2003b) ;
- **anti-apoptique** (Campo *et al.*, 2008).

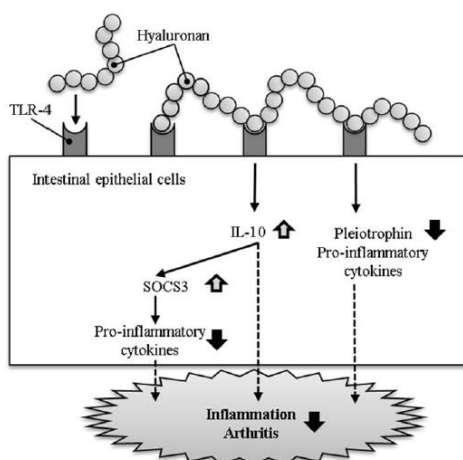
Par ailleurs l'AH serait responsable d'une diminution de l'expression du RANKL dans les ostéoclastes cultivés avec de l'AH entraînant ainsi une inhibition de la lyse osseuse (Ariyoshi *et al.*, 2005). Des effets anti-inflammatoires et anti-cataboliques similaires à ceux observés sur le cartilage dans des cultures de fibroblastes et de synoviocytes sont également rapportés (Hiramitsu *et al.*, 2006 ; Wang *et al.*, 2006 ; Kataoka *et al.*, 2013).

Le mécanisme sous-jacent serait la fixation de l'AH aux récepteurs membranaires CD44, ICAM1 et TLR-4 qui, via divers messagers secondaires notamment la déphosphorylation de la MAPK p38, aboutirait à une inhibition de la translocation nucléaire du NF- κ B comme cela a déjà été présenté pour la glucosamine et la CS (Yasuda, 2007 ; Julovi *et al.*, 2011 ; Yasuda, 2011 ; Campo *et al.*, 2012 ; Yasuda, 2012).

Le poids moléculaire de l'AH employé a son importance puisque des effets biologiques différents peuvent être constatés entre les molécules de faible et de forte masses moléculaires (Maneiro *et al.*, 2004).

Seule une expérience *in vivo* a mis en évidence un véritable rôle anti-inflammatoire de l'AH suite à une prise orale chez la souris. Cependant, contrairement à ce qui serait attendu, les cibles de l'action de l'AH ne se situent pas dans l'articulation mais au niveau des entérocytes du côlon. Le mécanisme décrit débute avec la fixation de l'AH, suite à son administration *per os*, à des récepteurs coliques, entraînant ainsi une réponse anti-inflammatoire systémique ayant des répercussions bénéfiques au niveau des articulations. Plus précisément, la fixation de l'AH aux TLR-4 situés dans la lumière intestinale à la surface des entérocytes coliques provoque chez ces derniers une diminution de l'expression de la pleiotrophine et une augmentation de la production d'IL-10 modulant ainsi l'expression du SOCS3. Les modifications de concentrations de ces trois molécules conduisent à la diminution de la production par les entérocytes de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines étant destinées à la circulation générale, une diminution de l'inflammation systémique est donc observée, semblant elle-même contribuer à limiter l'inflammation articulaire présente en cas d'arthrose (Asari *et al.*, 2010 ; Oe *et al.*, 2015). Ce mécanisme est résumé figure 9.

Figure 9 : Mécanisme anti-inflammatoire à répercussion systémique de l'acide hyaluronique sur les entérocytes (Oe *et al.*, 2015)



2.1.2.1.4.6. Toxicité

Aucun effet secondaire attribuable à l'administration d'AH par voie orale n'a été détecté dans les essais cliniques réalisés chez l'Homme, dont certains ont eu une durée de plusieurs mois. La DL50 est estimée à plus 2400 mg/kg chez la souris, plus de 800 mg/kg chez le rat et plus de 1000 mg/kg chez le lapin. (Oe *et al.*, 2015). Aucunes données concernant les interactions médicamenteuses ne sont connues.

2.1.2.1.4.7. Posologie

Il n'existe pas de posologie ni de durée de traitement recommandée chez le chien. Dans le seul essai clinique disponible à ce jour employant de l'AH par voie orale chez le chien, une dose journalière de 1 à 2 mg/kg est employée pendant 70 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3) (Alves *et al.*, 2017).

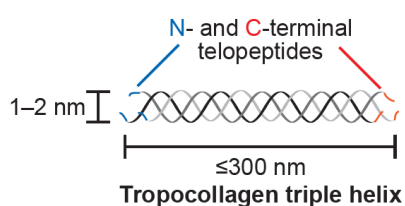
Chez l'Homme, les posologies proposées par voie orale varient entre 60 et 240 mg/j (Apostu *et al.*, 2019).

2.1.2.2. **Dérivés de protéines et d'acides aminés**

2.1.2.2.1. *Dérivés du collagène de type II*

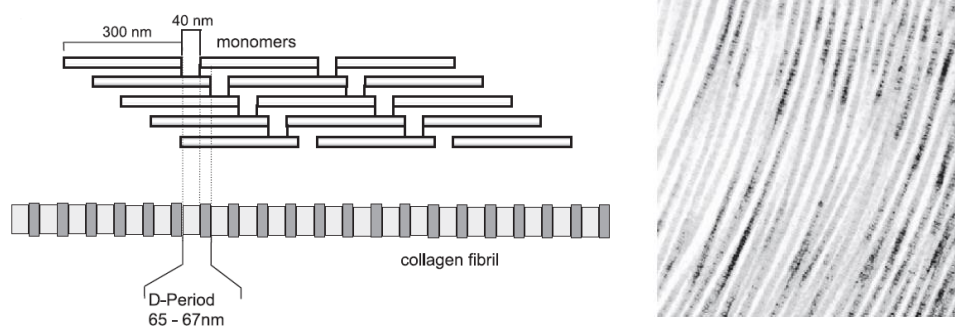
Le terme collagène correspond à une famille de protéines ayant toutes en commun leur structure tridimensionnelle présentée figure 10. Cette structure se compose de trois chaînes polypeptidiques associées en une triple hélice de tropocollagène. Cette conformation repose sur la présence d'un acide aminé particulier : la glycine. Chacune des chaînes polypeptidiques est constituée de séquences répétées de trois acides aminés dont le dernier est forcément un résidu glycine. Le plus fréquemment, les deux autres acides aminés de la séquence sont de la proline et de l'hydroxyproline. La proportion d'hydroxyproline est importante puisqu'elle participe à la stabilité de la conformation hélicoïdale en formant des liaisons hydrogène avec la glycine. (Gelse, 2003 ; Shoulders et Raines, 2009)

Figure 10 : Structure tridimensionnelle du collagène (Shoulders et Raines, 2009)



Au sein du tissu cartilagineux, les triples hélices de tropocollagène s'assemblent et forment une suprastructure nommée fibrille, visible au microscope électronique, et présentée figure 11. La stabilité de cette suprastructure repose sur les liaisons covalentes se formant entre les extrémités N et C-terminales des différentes molécules de tropocollagène (Gelse, 2003 ; Shoulders et Raines, 2009).

**Figure 11 : Structure des fibrilles de collagène
(Gelse, 2003)**



A gauche : agencement des molécules de tropocollagène en fibrille
A droite : fibrille de collagène au microscope électronique

Le collagène de type II est un collagène dont les chaînes polypeptidiques sont trois chaînes $\alpha 1$ identiques (Gelse, 2003 ; Shoulders et Raines, 2009). En proportions, le collagène de type II est le constituant majoritaire de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire. Il est synthétisé physiologiquement par les chondrocytes. Son rôle est d'une part d'assurer aux couches superficielles du cartilage une résistance au cisaillement grâce à une orientation des fibrilles parallèle à la surface articulaire. D'autre part, il confère aux couches profondes un ancrage à l'os sous-chondral grâce à des fibrilles orientées perpendiculairement à la plaque osseuse (Sophia Fox *et al.*, 2009 ; Bertrand *et al.*, 2010 ; Xia *et al.*, 2017).

L'utilisation du collagène de type II en tant que nutraceutique est motivée par les mêmes motifs que pour les GAG : apporter de manière exogène des molécules étant physiologiquement présente au sein du cartilage dans le but de contrebalancer leur dégradation endogène secondaire à la dérégulation du catabolisme survenant lors d'arthrose.

2.1.2.2.1.1. Structure chimique

Les dérivés du collagène de type II employés dans le traitement de l'arthrose se retrouvent sous trois formes : le collagène non dénaturé soluble, le collagène non dénaturé insoluble et le collagène hydrolysé.

2.1.2.2.1.1.1. Collagène de type II non dénaturé

Le collagène de type II non dénaturé (CND) insoluble est le dérivé ressemblant le plus au collagène de type II présent physiologiquement dans le cartilage puisqu'il présente la même organisation tridimensionnelle : des molécules de tropocollagène en triple hélice agencées entre elles sous forme de fibrilles. Cette conformation particulière est responsable de la faible solubilité du CND dans l'eau (Xu *et al.*, 2021). Son poids moléculaire est de 300 kDa (Van Vijven *et al.*, 2012).

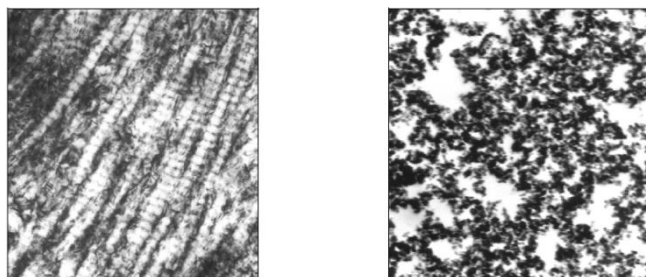
Le CND soluble conserve la structure hélicoïdale des molécules de tropocollagène mais ces dernières ne forment pas de suprastructure en fibrille puisque les liaisons covalentes responsables de la stabilité des fibrilles sont rompues lors du procédé de fabrication (*cf.* partie 2.1.2.2.1.2.1). Ceci permet d'augmenter la solubilité du CND dans l'eau. (Xu *et al.*, 2021). Son poids moléculaire n'est pas connu.

2.1.2.2.1.1.2. Collagène de type II hydrolysé

Le collagène de type II hydrolysé (CH) correspond à une formule où la triple hélice de tropocollagène est détruite et se retrouve dégradée en de multiples fragments polypeptidiques (Bagchi *et al.*, 2002). Son poids moléculaire varie entre 2 et 9 kDa (Van Vijven *et al.*, 2012).

La différence de structure entre le CH et CND est visible au microscope électronique et est présentée figure 12.

Figure 12 : Comparaison de la structure au microscope électronique du collagène non dénaturé et hydrolysé (Bagchi *et al.*, 2002)



A gauche : collagène non dénaturé
A droite : collagène hydrolysé

2.1.2.2.1.2. Procédés de fabrication

2.1.2.2.1.2.1. Collagène de type II non dénaturé

Le CND, qu'il soit soluble ou insoluble, est obtenu principalement à partir de sternum de poulet. Il peut également provenir du cartilage d'autres animaux terrestres tels que les bovins, les ovins et

les porcins ainsi que d'animaux marins notamment le requin (Gencoglu *et al.*, 2020 ; Xu *et al.*, 2021).

Le CND insoluble est extrait à basse température afin de conserver la structure tridimensionnelle des molécules de tropocollagène ainsi que leur agencement sous forme de fibrille (Xu *et al.*, 2021).

Le CND soluble est aussi extrait à basse température mais à l'aide d'une enzyme, la pepsine, qui rompt les liaisons covalentes maintenant les molécules de tropocollagène sous forme de fibrille, sans porter atteinte à leur structure hélicoïdale (Xu *et al.*, 2021).

2.1.2.2.1.2.2. Collagène de type II hydrolysé

Le CH est obtenu à partir des os ou de la peau, principalement d'origine bovine ou porcine (Moskowitz, 2000). Les premières étapes de sa production dépendent de la matière première. La peau est baignée dans l'eau chaude pour être dégraissée puis traitée à l'acide. Les os sont baignés dans une solution d'acide minéral pour être déminéralisés puis traités à l'alcali. Le collagène est ensuite extrait à l'eau chaude dans les deux cas puis concentré. Le produit obtenu, une fois refroidi, est de la gélatine. Le CH est produit par hydrolyse enzymatique de la gélatine suivie d'une stérilisation, d'un processus d'assèchement et d'une mise sous forme de poudre (Moskowitz, 2000).

2.1.2.2.1.3. Galénique

Le collagène est retrouvé aussi bien sous sa forme hydrolysée que non dénaturée dans la gamme des compléments alimentaires vétérinaires. Cependant aucune mention n'est faite concernant la nature soluble ou insoluble de la CND. Le CH et le CND sont retrouvés associés à d'autres nutraceutiques, tels que la glucosamine et la chondroïtine sulfate par exemple, sous forme de comprimés, de solution buvable, de pâte orale ou de granulés (*cf.* annexe 1). Du CH rentre également dans la formulation d'une des gammes alimentaires thérapeutiques ayant pour objectif de traiter l'arthrose (*cf.* annexe 2).

2.1.2.2.1.4. Pharmacocinétique

2.1.2.2.1.4.1. Collagène de type II non dénaturé

Aucune étude concernant l'absorption, la distribution et l'élimination du CND par voie orale n'est disponible. Cependant, le CND étant une molécule de forte masse moléculaire, il est probable que cette dernière soit peu absorbée. Par ailleurs, les cibles du mécanisme du CND étant intestinales (*cf.* partie 2.1.2.2.1.5.1), il n'a pas besoin d'être absorbé dans le sang ni distribué aux autres organes. Seules les parties digestions gastrique et intestinale du CND seront donc présentées ici.

La digestion gastrique représente la part la plus importante puisque c'est dans l'estomac qu'ont lieu les modifications les plus notables du CND. La digestion intestinale semble avoir peu d'impact sur la structure du CND soluble ou insoluble (Xu *et al.*, 2021).

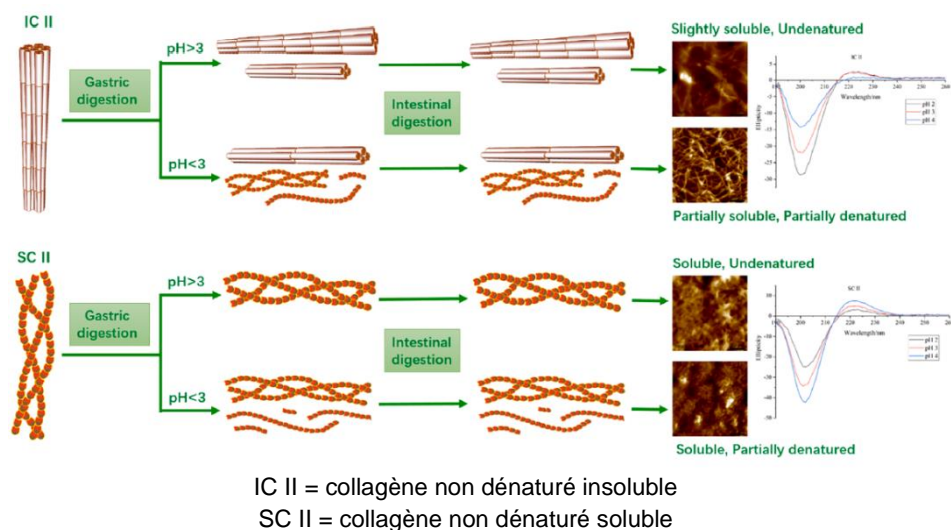
Comme expliqué par la suite (*cf.* partie 2.1.2.2.1.5.1), le mécanisme d'action du CND repose sur sa forme en triple hélice. Or, le CND insoluble se trouve sous forme de fibrilles, rendant inaccessible les hélices de tropocollagène. Les liaisons covalentes responsables de la stabilité des fibrilles du CND insoluble doivent donc d'abord être dégradées, ce qui a lieu principalement dans l'estomac, grâce aux enzymes digestives. Ceci permet de libérer les molécules de tropocollagène, mais seulement en partie. Ce mécanisme est favorisé par un pH faible (Xu *et al.*, 2021).

Le CND soluble est déjà sous forme de triple hélice. Lors de sa digestion gastrique et intestinale, cette structure est bien conservée à pH haut et seulement partiellement dégradée dans l'estomac à pH faible (Xu *et al.*, 2021).

La digestion de ces deux formes de CND est représentée figure 13.

Afin d'obtenir une biodisponibilité maximale, l'idéal est donc d'opter pour du CND soluble par rapport à du CND insoluble. Il est conseillé d'accompagner la prise du CND soluble d'un repas afin d'augmenter le pH gastrique et ainsi diminuer sa dénaturation. À l'inverse, il est préférable d'administrer le CND insoluble à un animal à jeun afin de favoriser la libération des molécules de tropocollagène (Xu *et al.*, 2021).

Figure 13 : Schématisation de la digestion du collagène non dénaturé sous forme soluble et insoluble (Xu *et al.*, 2021)



2.1.2.2.1.4.2. Collagène de type II hydrolysé

Peu d'études se sont concentrées sur la pharmacocinétique du CH et aucune chez le chien.

Une étude à base de CH radiomarquée chez des souris a mis en évidence une absorption intestinale du CH à hauteur de 90% en 6h (Oesser *et al.*, 1999). Cette bonne digestibilité a également été mise en évidence chez l'Homme (Walrand *et al.*, 2008). Lors de la digestion, le CH

est en grande majorité dégradé en acides aminés libres et en oligopeptides par les enzymes protéolytiques pancréatiques et les oligopeptidases de la bordure en brosse (Walrand *et al.*, 2008). L'entrée dans les entérocytes est permise via des transporteurs dépendant du gradient de concentration en sodium. Le taux d'absorption est influencé par la composition de la ration avec laquelle le CH est administré. La présence de peptides bioactifs augmente sa biodisponibilité (Walrand *et al.*, 2008).

Suite à une administration de CH par voie orale chez l'Homme, l'étude du plasma révèle majoritairement des teneurs en acides aminés libres, dipeptides et tripeptides (*cf.* tableau 5) Cependant, il est à noter que jusqu'à 10% du CH semblerait être absorbé sous forme de peptides de plus grand poids moléculaire, allant de 1 à 10 kDa (Oesser *et al.*, 1999).

En ce qui concerne la distribution, les dérivés radiomarqués du CH chez la souris présentent un tropisme majoritaire pour le cartilage articulaire, qui est atteint en 12h (Oesser *et al.*, 1999).

L'excrétion des dérivés peptidiques du CH est majoritairement urinaire (Iwai *et al.*, 2005).

Tableau 5 : Séquences des principaux acides aminés libres, dipeptides et tripeptides retrouvés dans le plasma chez l'Homme après ingestion de collagène hydrolysé (d'après Iwai *et al.*, 2005 et Walrand *et al.*, 2008)

| Acides aminés libres | Dipeptides | Tripeptides |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Glycine | Proline-Hydroxyproline | Proline-Hydroxyproline-Glycine |
| Proline | Leucine- Hydroxyproline | |
| Hydroxyproline | Phénylalanine- Hydroxyproline | Alanine-Hydroxyproline-Glycine |
| Hydroxylysine | Isoleucine- Hydroxyproline | |

2.1.2.2.1.5. Pharmacodynamie

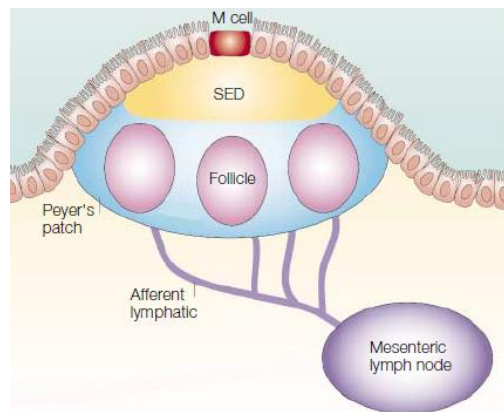
2.1.2.2.1.5.1. **Collagène de type II non dénaturé**

Le mécanisme d'action du CND est indirect. En effet, le CND ne cible pas l'articulation mais module le système immunitaire général à partir de récepteurs intestinaux ce qui conduit *in fine* à la diminution de l'inflammation articulaire. Cet effet se nomme la tolérance orale. (Bagchi *et al.*, 2002 ; Park *et al.*, 2009 ; Gencoglu *et al.*, 2020)

La tolérance orale est un procédé employé par le tissu intestinal lors de la digestion pour différencier les composés inoffensifs de ceux potentiellement dangereux qu'il rencontre (Mowat, 2003 ; Gencoglu *et al.*, 2020). Le siège de cette réaction se situe dans le GALT, le tissu lymphoïde intestinal se composant notamment de plaques de Peyer drainées par des nœuds lymphatiques mésentériques (Mowat, 2003).

Les plaques de Peyer sont localisées dans la sous-muqueuse intestinale et se découpent en follicules, concentrant des lymphocytes B, et en larges plages cellulaires, regroupant des lymphocytes T. Les plaques de Peyer sont également composées d'un épithélium particulier nommé FAE et d'un dôme sous-épithélial nommé SED. Le FAE diffère de l'épithélium intestinal classique de par la présence de cellules M (Mowat, 2003). La structure de ces plaques de Peyer est présentée figure 14.

Figure 14 : Structure des plaques de Peyer (modifié, d'après Mowat, 2003)



Les premiers acteurs de la tolérance orale sont les cellules M dont le rôle est de faire passer les antigènes capturés dans la lumière intestinale à travers l'épithélium. Elles les transmettent intacts à des cellules présentatrices d'antigènes, notamment les cellules dendritiques, situées majoritairement dans le SED (Mowat, 2003 ; Park *et al.*, 2009 ; Gencoglu *et al.*, 2020).

Pour pouvoir induire cette réaction antigénique, les épitopes du CND doivent présenter une conformation tridimensionnelle particulière qui se retrouve uniquement dans la structure des hélices de tropocollagène, d'où l'importance de leur conservation lors de la digestion (*cf.* partie 2.1.2.2.1.4.1) (Bagchi *et al.*, 2002).

Les cellules dendritiques présentent ensuite les antigènes capturés dans la lumière intestinale aux lymphocytes T naïfs des plaques de Peyer et des nœuds lymphatiques mésentériques. Ceci provoque leur transformation en lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'antigène en question qui sont alors envoyés dans la circulation (Mowat, 2003 ; Park *et al.*, 2009 ; Gencoglu *et al.*, 2020).

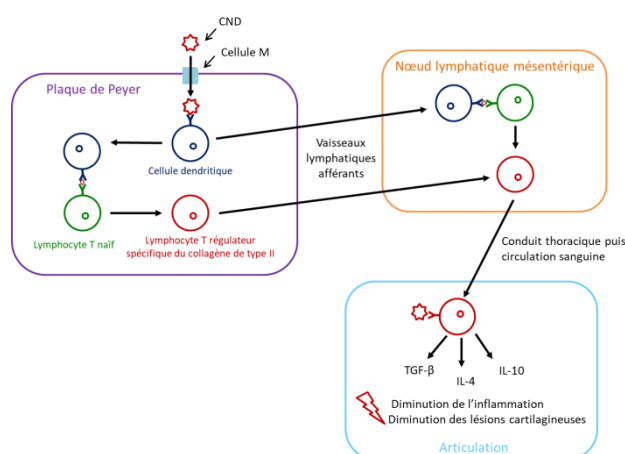
Dans le cas du collagène de type II, les lymphocytes T régulateurs reconnaissent leur antigène majoritairement au niveau du cartilage, induisant ainsi la libération de cytokines anti-inflammatoires tels que le TGF- β , l'IL-4 et l'IL-10 dans l'articulation (Mowat, 2003 ; Park *et al.*, 2009 ; Gencoglu *et al.*, 2020). Ce mécanisme d'action est résumé figure 15.

La tolérance orale a essentiellement été mise en évidence dans le cadre de l'arthrite rhumatoïde mais elle est supposé être également efficace chez des individus arthrosiques (Bagchi *et al.*, 2002 ; Yoshinari *et al.*, 2013 ; Gencoglu *et al.*, 2020). Deux études ont été menées *in vivo* sur des rats à arthrite induite soit par ménisectomie (Bagi *et al.*, 2017) soit par injection intra-articulaire de mono-iono-acétate de sodium (Di Cesare Mannelli *et al.*, 2013) et traités avec du CND par voie orale. Elles ont démontré une réduction des lésions histologiques du cartilage, de la

formation d'ostéophytes et de la lyse osseuse ainsi qu'une baisse d'un biomarqueur témoignant de la dégradation du collagène par les MMP dans le plasma et l'urine (Di Cesare Mannelli *et al.*, 2013 ; Bagi *et al.*, 2017).

La plupart des expériences ont été menées avec du CND insoluble mais le CND soluble semble présenter les mêmes aptitudes (Bagchi *et al.*, 2002 ; Park *et al.*, 2009 ; Yoshinari *et al.*, 2013).

Figure 15 : Mécanisme d'action du collagène de type II non dénaturé sur l'articulation (d'après Gencoglu *et al.*, 2020)



2.1.2.2.1.5.2. Collagène de type II hydrolysé

La pharmacodynamie du CH est très controversée, les études se contredisent et actuellement aucun consensus n'existe sur le mécanisme d'action sous-jacent pouvant expliquer les effets cliniques observés.

Certaines études *in vitro* sur des cultures monocouches de chondrocytes bovins (Oesser et Seifert, 2003), porcins et humain (Schunck *et al.*, 2006) ainsi *qu'in vivo* sur des souris transgéniques STR/ort développant spontanément de l'arthrose (Oesser *et al.*, 2008) et sur des humains présentant de l'arthrose du genou (McAlindon *et al.*, 2011) assurent que le CH présente un effet anabolique et chondroprotecteur. Il stimulerait la synthèse de collagène de type II et de protéoglycanes diminuant ainsi les lésions histologiques cartilagineuses (Oesser et Seifert, 2003 ; Schunck *et al.*, 2006 ; Oesser *et al.*, 2008). De plus, il modifierait le contenu en protéoglycanes du cartilage, détecté par l'imagerie par résonance magnétique retardée au gadolinium (dGEMRIC), après 24 semaines de traitements (McAlindon *et al.*, 2011).

Cependant, d'autres protocoles viennent contrebalancer les précédentes affirmations. Ils se basent sur des cultures tridimensionnelles de chondrocytes bovins (Ng *et al.*, 2007) et porcins (Elder et Borazjani, 2009) ainsi que sur des explants de cartilage arthrosique humain (Schadow *et al.*, 2013). Le CH présenterait une action stimulatrice de l'anabolisme en activant la synthèse de collagène et de GAG seulement pendant les premiers jours de culture. Elle basculerait ensuite au cours du temps vers une stimulation du catabolisme via l'augmentation de l'expression des MMP-3 et -13 (Ng *et al.*, 2007 ; Elder et Borazjani, 2009). L'administration de CH serait donc inefficace pour traiter l'arthrose voire même délétère. Néanmoins ceci serait dépendant de l'origine du

collagène puisque tous ne présenteraient pas le même effet pharmacologique (Schadow *et al.*, 2013).

L'EFSA a statué en 2011 que, d'après les études disponibles, il n'existait pas de preuve convaincante établissant une relation de cause à effet entre l'administration orale de CH et des effets sur l'articulation (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2011).

Le siège du mécanisme d'action du CH pourrait ne pas être cartilagineux mais plutôt possiblement intestinal, osseux ou vasculaire puisque le CH a déjà démontré des effets sur ces trois types de tissus (Van Vijven *et al.*, 2012). Aucune étude n'est encore disponible à ce sujet dans le cadre de l'arthrose.

2.1.2.2.1.6. Toxicité

2.1.2.2.1.6.1. **Collagène de type II non dénaturé**

Les CND insoluble et soluble sembleraient très sûrs selon les études de toxicité chez le rat et chez le chien ainsi que selon les essais cliniques chez l'Homme et chez le chien. Aucun effet secondaire n'est observé à court et à long terme, aussi bien cliniquement que sur les paramètres biochimiques sanguins et hématologiques. La DL50 des CND soluble et insoluble est estimée à plus de 5000 mg/kg chez le rat (Marone *et al.*, 2010 ; Yoshinari *et al.*, 2013 ; Gencoglu *et al.*, 2020). Aucune interaction médicamenteuse n'est connue.

Parmi les gammes de CND non soluble disponibles sur le marché, certaines présentent une certification GRAS, accordée par la FDA (Food and Drug Administration ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) et indiquant qu'ils sont reconnus sans danger (Gencoglu *et al.*, 2020), ou se plient à des bonnes pratiques de fabrication (DeParle *et al.*, 2005). Ces pratiques sont appliquées usuellement aux produits pharmaceutiques. Elles assurent ainsi au CND un certain niveau de qualité, contrairement à la plupart des produits nutraceutiques.

2.1.2.2.1.6.2. **Collagène de type II hydrolysé**

Des études sur la toxicité aiguë et chronique réalisées chez le rat démontrent que l'administration de CH par voie orale ne présente pas d'effet secondaire notable et n'entraîne pas de lésion significative macroscopiquement et histologiquement sur les organes. La DL50 est estimée à plus de 5000 mg/kg chez le rat (Schauss *et al.*, 2007). Chez l'Homme et chez le chien, les essais cliniques parviennent aux mêmes conclusions concernant la sécurité et l'absence d'effet secondaire significatif (Moskowitz, 2000 ; Martí-Angulo *et al.*, 2014 ; Schunck *et al.*, 2017). Aucune interaction médicamenteuse n'est rapportée.

De plus, l'EFSA a publié une opinion scientifique concernant les méthodes de fabrication du CH et a jugé qu'elles étaient sûres, en particulier concernant le risque de transmission de l'encéphalose bovine spongiforme (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2011). Certains produits présentent également une certification GRAS (Moskowitz, 2000).

2.1.2.2.1.7. Posologie

Il n'existe pas de dosage ni de durée de traitement recommandé chez le chien. Le dosage proposé *per os* dans les essais cliniques est de 0,1 à 2 mg/kg/j pour le CND sur une période de 30 à 120 jours et de 0,8 à 10 g/kg/j pour le CH sur une période de 56 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3) (Debarle *et al.*, 2005 ; Peal *et al.*, 2007 ; D'Altilio *et al.*, 2007 ; Beynen *et al.*, 2010 ; Stabile *et al.*, 2019).

Chez l'homme, les dosages proposés par voie orale dans les essais cliniques sont de 10 mg par jour pour le CND et de 10 g par jour pour le CH (Van Vijven *et al.*, 2012 ; Prabhoo et Billa, 2018).

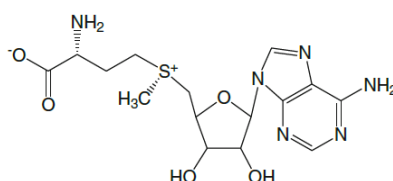
2.1.2.2.2. S-adenylméthionine

L'emploi de la SAME en tant que traitement contre l'arthrose provient d'une découverte fortuite survenue lors d'essais cliniques testant son efficacité contre la dépression. Il s'est avéré que les patients ayant reçu de la SAME présentaient une nette amélioration de leur arthrose (Bottiglieri, 2002).

2.1.2.2.2.1. Structure chimique

La S-adenylméthionine (SAME) correspond à la forme active de la méthionine, un acide aminé essentiel (Castrogiovanni *et al.*, 2016). La SAME est retrouvée dans toutes les cellules vivantes. Chez les mammifères, elle est principalement produite au niveau du foie à partir de méthionine et d'ATP via une S-adenylméthionine synthétase (Stramentinoli, 1987 ; Fetrow et Avila, 2001 ; Bottiglieri, 2002). Sa structure est représentée figure 16 (Chu *et al.*, 2013).

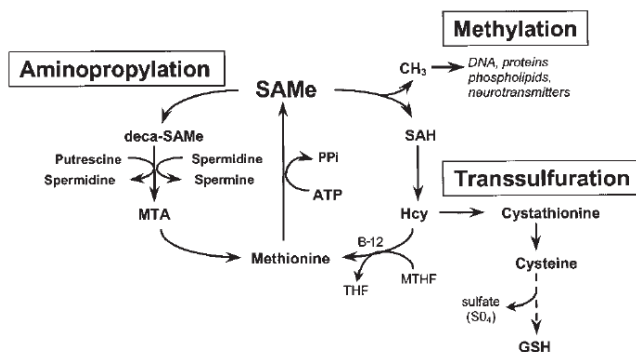
**Figure 16 : Structure de la S-adenylméthionine
(Chu *et al.*, 2013)**



Dans la cellule, la SAME est au centre de trois voies métaboliques majeures : la méthylation, la transsulfuration et l'aminopropylation, représentées de manière simplifiée figure 17 (Bottiglieri, 2002). La SAME est le principal donneur cellulaire de groupe méthyle, élément essentiel à la synthèse de nombreuses molécules notamment de neurotransmetteurs. La méthylation joue également un rôle majeur dans les mécanismes de transcription de l'ADN ainsi que dans la stabilité des membranes phospholipidiques (Bottiglieri, 2002 ; Lieber et Packer, 2002). Après libération de son groupement méthyle, la SAME est convertie en S-adenosylhomocystéine,

elle-même hydrolysée en adénosine et homocystéine. En fonction de la concentration en méthionine, l'homocystéine peut soit être régénérée en méthionine via une enzyme nécessitant de la vitamine B₁₂ en cofacteur, soit subir un enchaînement de réactions appelé transsulfuration, nécessitant entre autres de la vitamine B₆, pour aboutir *in fine* à la synthèse de glutathion (Fetrow et Avila, 2001 ; Lieber et Packer, 2002 ; Hosea Blewett, 2008). Enfin, la SAME est le substrat de départ dans la synthèse des polyamines via la voie métabolique appelée aminopropylation (Bottiglieri, 2002).

Figure 17 : Métabolisme de la S-adénylméthionine (Bottiglieri, 2002)



SAH = S-adenosylhomocysteine, Hcy = homocysteine, MTHF = méthyltetrahydrofolate, THF = tétrahydrofolate, GSH = glutathione, deca-SAMe = decarboxylated S-adenosylmethionine, MTA = méthylthioadénosine, ATP = adénosine triphosphate, PPI = pyrophosphate

La SAME est une molécule instable qui doit donc être associée sous forme de sels. Sa forme pharmaceutique est le plus souvent retrouvée combinée à du toluènedisulfonate ou à du 1,4-butanedisulfonate (Bottiglieri, 2002).

2.1.2.2.2.2. Procédés de fabrication

La SAME est majoritairement produite par fermentation de levures, en particulier par *Pichia pastoris* ou *Saccharomyces cerevisiae* (Chu *et al.*, 2013).

2.1.2.2.2.3. Galénique

Dans la pharmacopée vétérinaire française, la SAME est enregistrée en tant que complément alimentaire et proposée sous forme de comprimés dont l'indication n'est pas l'arthrose mais le soutien de la fonction hépatique (SIMV, 2021).

2.1.2.2.2.4. Pharmacocinétique

Il existe peu de données concernant la pharmacocinétique de la SAME dans la littérature, en particulier chez le chien, et la plupart n'est pas récente.

Des études chez le rat ont montré que la SAME était absorbée par l'intestin mais sa biodisponibilité semblerait faible (inférieure à 5%) car elle subirait un important premier passage hépatique. Ceci serait dépendant du sel employé. De plus une prise alimentaire associée diminuerait et retarderait son absorption (Stramentinoli, 1987 ; Fetrow et Avila, 2001 ; Plumb, 2011). Chez l'Homme, la prise orale permettrait une augmentation de la concentration plasmatique de manière dose-dépendante (Bottiglieri, 2002). Le pic plasmatique est attendu entre 1 et 6 h après la prise *per os* (Plumb, 2011).

En ce qui concerne sa distribution, la SAME serait détectée dans le liquide synovial mais également dans le liquide cébrospinal puisqu'elle est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (Bottiglieri, 2002 ; Hosea Blewett, 2008).

Chez l'Homme, le temps de demi-vie est estimé à environ 2 h (Loehrer *et al.*, 1996). L'excrétion est fécale et urinaire (Fetrow et Avila, 2001).

2.1.2.2.2.5. Pharmacodynamie

Depuis, de nombreux essais cliniques ont été réalisés en vue de prouver son intérêt dans la cadre de l'arthrose mais peu d'études s'attardent sur les mécanismes pouvant expliquer ces améliorations cliniques (Hosea Blewett, 2008).

La SAME semblerait avoir des effets :

- **Anti-inflammatoires** : la mise en culture conjointe de SAME et de TNF- α avec des cellules synoviales de lapin a permis de démontrer que la SAME avait une action protectrice contre les effets pro-inflammatoires péjoratifs induits par le TNF- α (Gutierrez *et al.*, 1997). Sur les hépatocytes, la SAME est connue pour diminuer l'expression de la NO synthase mais cet effet n'a pas été encore étudié sur les cellules articulaires (Hosea Blewett, 2008).
- **Anaboliques** : des cultures de chondrocytes humains, associés à de la SAME, ont mis en évidence une augmentation de la synthèse de protéoglycanes par ces chondrocytes (Harmand *et al.*, 1987). Chez des lapins, dont l'arthrose a été induite chirurgicalement par méniscectomie partielle et ayant reçu des injections intramusculaires régulières de SAME, les analyses histologiques du cartilage révèlent un maintien de l'épaisseur du cartilage associé à une stimulation de la prolifération des chondrocytes ainsi qu'à une concentration plus importante de protéoglycanes (Barcelo *et al.*, 1987).

Par ailleurs, la SAME est soupçonnée, bien que cela ne soit pas prouvé, d'avoir des propriétés antioxydantes puisqu'elle est connue pour diminuer le stress oxydatif en restaurant les niveaux de glutathion dans le foie (Hosea Blewett, 2008). Elle pourrait également avoir une action

anti-catabolique via ses métabolites, les polyamines, lesquelles semblent pouvoir protéger les protéoglycanes du cartilage contre les enzymes protéolytiques et glycolytiques (Bottiglieri, 2002).

2.1.2.2.2.6. Toxicité

La SAME semble être bien tolérée aussi bien chez l'Homme que chez le chien, bien que la toxicité chez ce dernier soit peu documentée. Les effets secondaires sont peu graves et de courte durée avec une fréquence d'apparition similaire à celle du placebo. Ils incluent vomissements, anorexie, nausée, anxiété, diarrhée, flatulences, constipation, insomnies et céphalées. La DL50 est estimée à plus de 4,5 g/kg chez le rat. Les interactions médicamenteuse de la SAME ne sont pas documentées mais restent théoriquement possibles notamment avec le tramadol ou la fluoxétine (Fetrow et Avila, 2001 ; Plumb, 2011).

Par ailleurs, il est théoriquement conseillé, par précaution, d'accompagner une complémentation alimentaire en SAME par une complémentation en vitamines B₆ et B₁₂. En effet, ces dernières sont des cofacteurs essentiels à la métabolisation de l'homocystéine qui risque sinon de s'accumuler dans l'organisme. Or, un excès d'homocystéine peut provoquer des troubles cardiovasculaires et des thromboses. Cependant, aucune étude ne démontre à ce jour qu'une administration quotidienne de SAME par voie orale engendre une élévation significative de la concentration plasmatique d'homocystéine. (Fetrow et Avila, 2001 ; Lopez, 2012a)

2.1.2.2.2.7. Posologie

Il n'existe pas de consensus en médecine humaine sur la dose recommandée, qui peut varier entre 200 et 1600 mg/j *per os* selon les études (Fetrow et Avila, 2001 ; Lopez, 2012a).

Chez le chien, le seul essai clinique réalisé dans le cadre de l'arthrose propose une posologie de 18 mg/kg par voie orale sur une période de 42 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3) (Imhoff *et al.*, 2011).

2.1.2.3. Lipides et vitamines liposolubles

2.1.2.3.1. Acides gras polyinsaturés oméga-3

Les AG oméga-3 sont depuis longtemps employés comme traitement de soutien dans de nombreux processus pathologiques, cardiaques ou dermatologiques par exemple, principalement pour leur activité anti-inflammatoire bien connue (Bauer, 2011). Ceci ne fait pas exception dans le cadre de l'arthrose, dont la pathogénie comprend également une part d'inflammation à bas bruit, motivant leur utilisation en tant que nutraceutique.

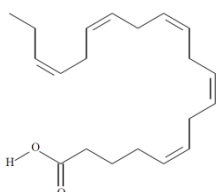
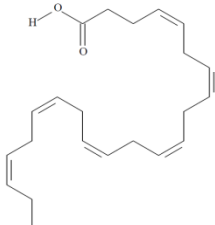
2.1.2.3.1.1. Structure chimique

Les acides gras (AG) polyinsaturés sont composés d'une longue chaîne de carbones présentant plusieurs doubles liaisons, constitués d'une extrémité à terminaison carboxyle et d'une autre à terminaison méthyle. Dans le cas des oméga-3, la première double liaison en partant de l'extrémité méthyle se trouve entre le carbone 3 et 4, d'où leur nom oméga-3, ω -3 ou n-3 (Cholewski *et al.*, 2018).

Les deux principaux types d'AG oméga-3 retrouvés dans l'alimentation et d'intérêt dans le traitement de l'arthrose sont l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) (Johnson *et al.*, 2020). Ils sont présentés dans le tableau 6 (Cholewski *et al.*, 2018).

L'EPA et le DHA sont majoritairement retrouvés dans les produits alimentaires d'origine marine, notamment l'huile de poisson, l'huile de krill et la chair des moules *Perna canaliculus* (Lopez, 2012b ; Miller *et al.*, 2014 ; Cholewski *et al.*, 2018).

Tableau 6 : Structure, formule et masse molaire des deux principaux types d'acide gras polyinsaturés oméga 3 d'intérêt dans le traitement de l'arthrose (d'après Cholewski *et al.*, 2018)

| Nom commun | Acide eicosapentaénoïque (EPA) | Acide docosahexaénoïque (DHA) |
|--------------------|---|---|
| Formule simplifiée | C20:5n-3 20 atomes de carbone, 5 double liaisons | C22:6n-3 22 atomes de carbone, 6 double liaison |
| Structure |  |  |
| Masse molaire | 302 g/mol | 328 g/mol |

2.1.2.3.1.1.1. Huile de poisson et de krill

L'huile de poisson élaborée à partir de poissons européens (capelan ou *Mallotus villosus*, hareng ou *Clupea harringus*, lançon ou *Ammodytes* spp. et spart ou *Sprattus sprattus*) contient entre 18 et 25% d'AG oméga-3 (Pike et Jackson, 2010) contre entre 23 et 57% dans l'huile de krill (Xie *et al.*, 2019).

De même, l'EPA et le DHA sont retrouvés en plus grande quantité dans l'huile de krill, sous forme de phospholipides en majorité, que dans l'huile de poisson, où les triglycérides dominent (*cf.* tableau 7) (Pickova, 2009 ; Pike et Jackson, 2010 ; Xie *et al.*, 2019).

Par ailleurs, dans l'huile de poisson et l'huile de krill, au sein des triglycérides, l'EPA est majoritairement en position *sn*-1,3 c'est-à-dire que deux molécules d'EPA sont liées au glycérol, une en C1 et l'autre en C3. Le DHA est majoritairement en position *sn*-2, c'est-à-dire une molécule de DHA liée au glycérol en C2 (Pickova, 2009 ; Pike et Jackson, 2010 ; Xie *et al.*, 2019).

Les phospholipides contenus dans l'huile de krill sont principalement des phosphatidylcholines, où les AG oméga-3 sont préférentiellement en position *sn*-2. (Xie *et al.*, 2019)

Tableau 7 : Proportions d'EPA et de DHA et formule chimique sous laquelle ils sont retrouvés dans l'huile de poisson et l'huile de krill (d'après Pickova, 2009 ; Pike et Jackson, 2010 ; Schuchardt et Hahn, 2013 ; Xie *et al.*, 2019)

| Source | Proportions en EPA | Proportions en DHA | Formule chimique | |
|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|---|
| Huile de poisson | 5-8% | 6-7% | Triglycérides majoritairement | $\begin{array}{c} \text{sn-1} \begin{array}{ l} \hline \text{R} \\ \hline \end{array} \\ \text{LC n-3 FA} \begin{array}{ l} \hline \text{sn-2} \\ \hline \end{array} \\ \text{sn-3} \begin{array}{ l} \hline \text{R} \\ \hline \end{array} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{sn-1} \begin{array}{ l} \hline \text{LC n-3 FA} \\ \hline \end{array} \\ \text{R} \begin{array}{ l} \hline \text{sn-2} \\ \hline \end{array} \\ \text{sn-3} \begin{array}{ l} \hline \text{LC n-3 FA} \\ \hline \end{array} \end{array}$ |
| | | | AG libres en moindre mesure | LC n-3 FA |
| Huile de krill | 14-28% | 7-16% | Phospholipides très majoritairement | $\begin{array}{c} \text{sn-1} \begin{array}{ l} \hline \text{R} \\ \hline \end{array} \\ \text{LC n-3 FA} \begin{array}{ l} \hline \text{sn-2} \\ \hline \end{array} \\ \text{sn-3} \begin{array}{ l} \hline \text{P} \\ \hline \end{array} \end{array} \text{ - Serine, Choline, Inositol or Ethanolamine}$ |
| | | | Triglycérides minoritairement | $\begin{array}{c} \text{sn-1} \begin{array}{ l} \hline \text{R} \\ \hline \end{array} \\ \text{LC n-3 FA} \begin{array}{ l} \hline \text{sn-2} \\ \hline \end{array} \\ \text{sn-3} \begin{array}{ l} \hline \text{R} \\ \hline \end{array} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{sn-1} \begin{array}{ l} \hline \text{LC n-3 FA} \\ \hline \end{array} \\ \text{R} \begin{array}{ l} \hline \text{sn-2} \\ \hline \end{array} \\ \text{sn-3} \begin{array}{ l} \hline \text{LC n-3 FA} \\ \hline \end{array} \end{array}$ |

2.1.2.3.1.1.2. Chair de moules *Perna canaliculus*

La chair des moules *Perna canaliculus* aussi appelées moules aux orles vertes est l'une des sources les importantes d'AG polyinsaturés oméga-3, et en particulier de DHA et d'EPA dont les quantités seraient jusqu'à plus de 1000 fois supérieures à l'huile de poisson (Miller *et al.*, 2014).

La composition de la chair de moule *Perna canaliculus* est dominée par les protéines, suivies des glucides, des GAG et enfin des lipides (*cf.* tableau 8). Parmi les lipides, les phospholipides constituent la part majoritaire. Les triglycérides, AG libres et stérols sont retrouvés en moindre mesure (*cf.* tableau 9) (Ulbricht *et al.*, 2009 ; Coulson *et al.*, 2015). Les AG oméga-3 représentent 42% des AG totaux, lesquels sont majoritairement de l'EPA ou du DHA (Murphy *et al.*, 2002).

Tableau 8 : Proportions des différentes classes de constituants présents dans la chair de la moule *Perna canaliculus* (d'après Ulbricht *et al.*, 2009 et Coulson *et al.*, 2015)

| Constituants | Proportions |
|---------------------------|-------------|
| Protéines | 61% |
| Glucides | 13% |
| GAG | 12% |
| Lipides | 5% |
| Minéraux | 5% |
| Eau | 4% |
| Vitamines A, D3, E et B12 | Infimes |

Tableau 9 : Proportions des différents types de molécules constituant la fraction lipidique de la chair de moule *Perna canaliculus* (Murphy *et al.*, 2002)

| Constituants | Proportions |
|----------------|-------------|
| Phospholipides | 60% |
| Triglycérides | 22% |
| AG libres | 12% |
| Stérols | 6% |

2.1.2.3.1.2. Procédés de fabrication

2.1.2.3.1.2.1. Huile de poisson

La production d'huile de poisson se fait à partir de pièces de poissons non utilisées par d'autres filières ou à partir de poissons pêchés dans ce but, en particulier le capelan (*Mallotus villosus*), l'anchois (*Engraulis anchoita*), le lançon (*Ammodytes* spp.), le sprat (*Sprattus sprattus*) et le hareng (*Clupea haringus*) (Pickova, 2009 ; Schuchardt et Hahn, 2013). Ils sont tout d'abord cuits puis pressés afin de récupérer l'huile qui est ensuite purifiée par différentes méthodes, notamment dans le but d'éliminer le mucus, les pigments et certains toxiques tels que les métaux lourds ou les polluants organiques (Pickova, 2009).

L'huile de poisson peut être raffinée, processus durant lequel les triglycérides subissent une transestérification aboutissant à la formation de triglycérides réestérifiés. Elles sont bien plus concentrées en EPA et DHA, dont les proportions peuvent atteindre jusqu'à 90%. (Schuchardt et Hahn, 2013).

2.1.2.3.1.2.2. Huile de krill

« Krill » est un terme sous lequel sont regroupées de nombreuses espèces de petites crevettes vivant en eaux froides et appartenant au genre *Euphausia*. La principale espèce employée dans la fabrication d'huile de krill est le krill antarctique ou *Euphausia superba*. L'huile de krill est produite à partir soit de krill frais, soit de krill préalablement lyophilisé. Elle est extraite par solvant, le plus souvent en deux étapes avec de l'acétone et de l'éthanol. (Xie *et al.*, 2019)

2.1.2.3.1.2.3. Poudre de chair de moule *Perna canaliculus*

La moule *Perna canaliculus* est endémique de la Nouvelle-Zélande. Elle est élevée en ferme d'ostréiculture puis une fois à maturité, la chair est récupérée. Un antioxydant, l'acide tartrique, est ajouté pour stabiliser la préparation qui est ensuite lyophilisée et réduite en poudre. La poudre peut être vendue directement mais certaines entreprises produisent également un extrait lipidique concentré obtenu à partir de la poudre lyophilisée selon un processus d'extraction par fluide supercritique employant du dioxyde de carbone liquide. (Coulson *et al.*, 2015)

Il n'existe pas de différence de constitution significative entre la chair de moule entière et sa poudre lyophilisée, tout du moins en ce qui concerne sa fraction lipidique (Murphy *et al.*, 2003). Mais il est à noter que la composition de la chair de la moule *Perna canaliculus* est influencée par les saisons, la localisation de l'élevage ainsi que la proportion des différents types de planctons ingérés (Miller *et al.*, 2014).

2.1.2.3.1.3. Galénique

2.1.2.3.1.3.1. Huile de poisson et de krill

Dans la pharmacopée vétérinaire française, l'huile de poisson est employée en très grande majorité par rapport à l'huile de krill (SIMV, 2021). Elle peut être administrée seule sous forme de capsule, ou au sein de compléments alimentaires (comprimé, granulé et pâte orale) comprenant d'autres nutraceutiques tels que la glucosamine (*cf.* annexe 1). Sa richesse en AG oméga-3 motive également son utilisation dans la composition de la plupart des gammes d'alimentation thérapeutique, leur conférant un ratio $\omega6:\omega3$ inférieur à 5:1 (*cf.* annexe 2).

2.1.2.3.1.3.1. Poudre de chair de moule *Perna canaliculus*

La chair de moule *Perna canaliculus* est un composant également retrouvé dans la formulation de plusieurs compléments alimentaires disponibles en France, sous forme de comprimé ou de capsule (*cf.* annexe 1). De plus, elle entre dans la composition d'une gamme alimentaire thérapeutique proposée par Royal Canin®, disponible sur le marché français en 2021, et nommée

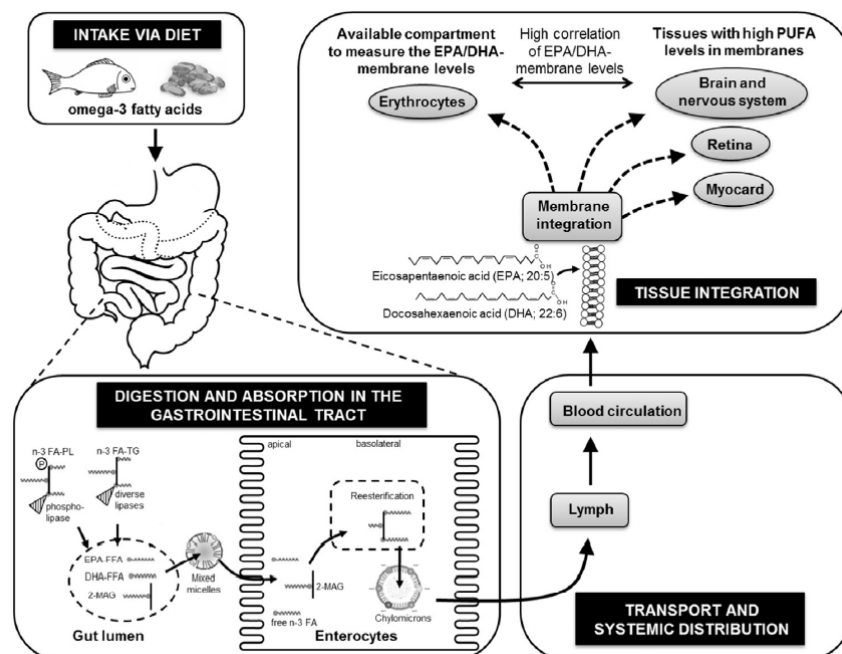
Mobility Support (cf. annexe 2). Elle est aussi directement commercialisée sous forme de poudre lyophilisée ou d'extrait lipidique (cf. partie 2.1.2.3.1.2.3).

2.1.2.3.1.4. Pharmacocinétique

2.1.2.3.1.4.1. Généralités

Les lipides présentent une très bonne digestibilité chez les carnivores. Une fois ingérés, les lipides sont émulsifiés à l'aide de sels biliaires permettant ainsi aux lipases et phospholipases pancréatiques de dégrader ces triglycérides et phospholipides en AG et glycérides. Ces derniers forment alors de petites micelles hydrosolubles pouvant traverser la paroi des entérocytes. Une fois absorbés, les AG sont à nouveau estérifiés en triglycérides et phospholipides puis associés à du cholestérol et à des apolipoprotéines sous la forme d'un chylomicron. Les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe puis rejoignent le système veineux. Une fois arrivés aux tissus cibles, les chylomicrons sont hydrolysés par une lipase endothéliale en AG qui peuvent ensuite diffuser et s'incorporer aux membranes cellulaires. Les principaux tissus cibles sont le myocarde, le système nerveux central et la rétine (Schuchardt et Hahn, 2013). La figure 18 illustre ces deux étapes d'absorption et de distribution.

Figure 18 : Absorption et distribution des acides gras oméga-3 chez les monogastriques (modifié, d'après Schuchardt et Hahn, 2013)



FA = acide gras, FFA = acide gras libre, PL = phospholipide, TG = triglycéride, 2-MAG = glycéride

La biodisponibilité des AG est influencée par de nombreux facteurs (Dyerberg *et al.*, 2010 ; Schuchardt et Hahn, 2013 ; Cholewski *et al.*, 2018) :

- **Le type de lipide digéré** : les triglycérides réestérifiés présentent une meilleure absorption que les acides gras libres et les triglycérides. Il existe plus de controverses concernant les phospholipides, notamment présents dans l'huile de krill. Ils sont réputés comme étant particulièrement absorbés mais leur réelle biodisponibilité est de plus en plus remise en question ;
- **La proportion des lipides dans la ration ingérée** : plus la part des lipides est importante plus leur absorption est facilitée ;
- **Les constituants du reste de la ration ingérée** : les ions calciums par exemple diminuent l'absorption des lipides ;
- **L'individu** : il existe une très grande variété individuelle quant à la capacité à digérer les lipides en fonction des pathologies digestives pouvant affecter l'individu ou même de l'âge.

Le dosage de l'EPA et du DHA dans le plasma permet de donner une idée de la biodisponibilité sur le court terme tandis que la détermination de la proportion des différents types d'AG présents dans la membrane des érythrocytes permet d'évaluer la biodisponibilité sur le long terme (Schuchardt et Hahn, 2013). Chez le chien, il existe une bonne corrélation entre ces deux profils lipidiques (Stoeckel *et al.*, 2013).

Dans les mitochondries et les peroxysomes, les AG oméga-3 subissent une β -oxydation et participent au cycle de Krebs. Ils sont ensuite excrétés sous forme d'H₂O ou de CO₂ (Ishiguro *et al.*, 1988).

2.1.2.3.1.4.2. Huile de poisson

L'apport d'AG oméga-3 par l'huile de poisson permet une augmentation dose-dépendante et rapide du taux d'EPA et de DHA dans le plasma et dans les membranes érythrocytaires du chien suivie d'une phase de plateau durant plusieurs semaines (*cf.* tableau 10) (Hall *et al.*, 2006 ; Stoeckel *et al.*, 2011 ; Stoeckel *et al.*, 2013). Le DHA semble être incorporé préférentiellement dans la membrane des érythrocytes (Stoeckel *et al.*, 2011).

Chez l'Homme, les demi-vies d'élimination de l'EPA et du DHA suite à l'administration d'huile de poisson sont estimées respectivement à 37h et 48h (Cholewski *et al.*, 2018). Aucune donnée similaire n'est disponible chez le chien.

Tableau 10 : Modification des taux d'EPA et de DHA du plasma et de la membrane des érythrocytes suite à une complémentation en AG oméga-3 par alimentation supplémentée ou par addition d'huile de poisson dans la ration chez le chien (d'après Stoeckel *et al.*, 2013, 2011)

| AG | EPA | | DHA | |
|---|----------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Localisation | Plasma | Membrane érythrocytaire | Plasma | Membrane érythrocytaire |
| Modification significative du taux basal d'AG | En 1 semaine de traitement | | | |
| Atteinte d'un taux plateau d'AG | En 2 à 4 semaines | | En 4 semaines | En 8 semaines |
| Retour aux valeurs basales d'AG suite à l'arrêt du traitement | En 2 semaines | En plus de 4 semaines | En plus de 4 semaines | |

2.1.2.3.1.4.1. Chair de moule *Perna canaliculus*

En ce qui concerne la pharmacocinétique de la chair de moule *Perna canaliculus* une seule étude existe et uniquement chez l'Homme. Les taux plasmatiques d'EPA et de DHA après administration unique par voie orale de poudre de moule lyophilisée ou de l'extrait lipidique présentent une cinétique biphasique avec un pic de concentration apparaissant entre 4 et 8h après la prise et un deuxième pic entre 20 et 30h. L'extrait lipidique serait absorbé plus rapidement mais présenterait une biodisponibilité moindre par rapport à la poudre lyophilisée. La demi-vie d'élimination n'a pas pu être estimée (Miller *et al.*, 2020).

2.1.2.3.1.5. Pharmacodynamie

2.1.2.3.1.5.1. Effets prouvés bénéfiques des acide gras oméga-3 sur l'arthrose

La pharmacodynamie des AG oméga-3 est encore relativement peu étudiée, la majorité des études *in vitro* portent sur des cultures de chondrocytes bovins (Curtis *et al.*, 2004 ; Zainal *et al.*, 2009) et canins (Adler *et al.*, 2018) ou d'explants de cartilages bovins (Wann *et al.*, 2010) et canins (Buddhachat *et al.*, 2017).

L'EPA et le DHA auraient une action bénéfique sur l'arthrose en régulant l'expression génétique induite par l'IL-1 de :

- **Plusieurs facteurs de l'inflammation** tels que la COX-2, l'IL-1 α et le TNF- α (Curtis *et al.*, 2000 ; Zainal *et al.*, 2009 ; Wann *et al.*, 2010) ;
- **Plusieurs enzymes cataboliques** tels que l'ADAMTS-4 et -5 et les MMP-3 et -13 (Curtis *et al.*, 2000 ; Zainal *et al.*, 2009 ; Wann *et al.*, 2010 ; Buddhachat *et al.*, 2017) ;
- **La NO synthase inductible**, diminuant ainsi la production de NO (Adler *et al.*, 2018) et ayant comme conséquence probable le retardement de la mort cellulaire des chondrocytes (Zainal *et al.*, 2009).

La membrane des chondrocytes canins semble présenter une absorption dose dépendante des AG oméga-3 avec une incorporation préférentielle du DHA par rapport à l'EPA (Adler *et al.*, 2018). A l'inverse, l'EPA semble présenter des effets anti-inflammatoires bien plus importants que le DHA sur le long-terme (Zainal *et al.*, 2009 ; Wann *et al.*, 2010 ; Buddhachat *et al.*, 2017 ; Adler *et al.*, 2018).

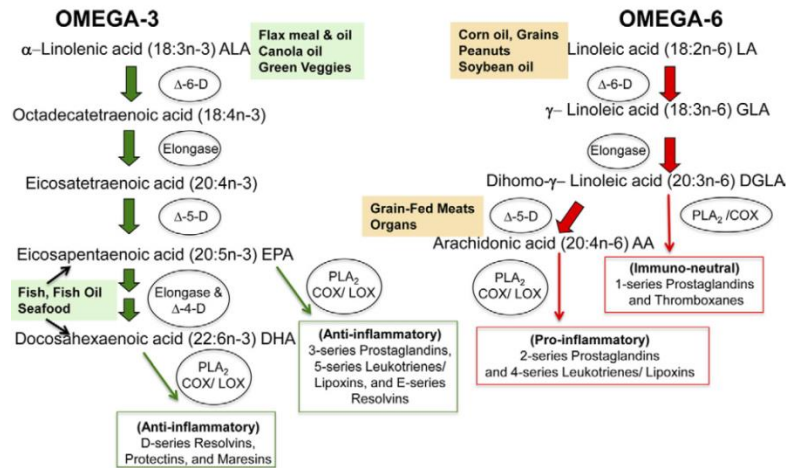
2.1.2.3.1.5.2. Mécanismes moléculaires sous-jacents suspectées

Les mécanismes présentés ici ont été étudiés sur d'autres types cellulaires que les chondrocytes. Leur implication dans un contexte arthrosique n'est donc qu'une pure supposition.

Le mécanisme à l'origine des effets anti-inflammatoires et anti-cataboliques le plus largement reconnu et accepté de nos jours consiste en une compétition de l'EPA et du DHA avec l'acide arachidonique, un AG oméga-6, pour les enzymes cyclo-oxygénases et lipoxygénases et en particulier la COX-2 et la 5-LO. Les cyclo-oxygénases produisent des prostaglandines et les lipoxygénases des leucotriènes. L'acide arachidonique entraîne la formation de prostaglandines de la série 2 et de leucotriènes de la série 4, tous deux participant activement à l'inflammation. A *contrario*, l'EPA et le DHA, en utilisant les mêmes enzymes que l'acide arachidonique, produisent des prostaglandines de série 3 et des leucotriènes de série 5 qui ne possèdent pas ce potentiel inflammatoire. L'action anti-inflammatoire de l'EPA et du DHA est donc expliquée par la diminution de la production de molécules très inflammatoires au profit de l'augmentation de celle de molécules moins inflammatoires (*cf.* figure 19) (Curtis *et al.*, 2004 ; Bauer, 2011 ; Lopez, 2012b).

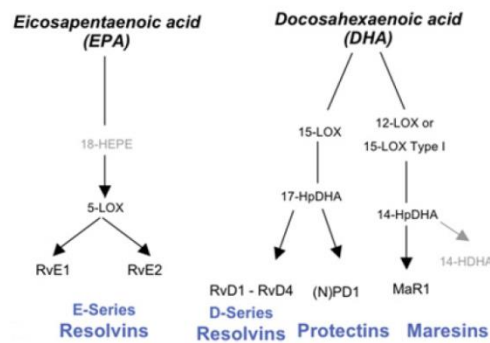
Il est à noter que l'acide linoléique, bien qu'au sommet de la chaîne des oméga-3 (*cf.* figure 19), ne présente pas un taux de conversion en EPA et DHA suffisant pour avoir un réel effet inhibiteur de l'inflammation. Il n'est donc pas indiqué dans la gestion de l'arthrose (Laflamme, 2012).

Figure 19 : Voie métabolique des acides gras oméga-3 et -6 (Lopez, 2012b)



Le DHA et l'EPA seraient également les précurseurs d'une famille de molécules récemment découvertes : les SPM. Ces dernières agissent en tant qu'anti-inflammatoires, non pas en inhibant les médiateurs de l'inflammation, mais en activant des voies métaboliques spécifiques à la résolution de l'inflammation. En particulier, comme présenté figure 20, l'EPA serait à l'origine de la production de résolvines de série E et le DHA de résolvines de série D ainsi que de protectines et de marésines. (Fredman et Serhan, 2011)

Figure 20 : Production de molécules pro-résolution de l'inflammation à partie du DHA et de l'EPA (Fredman et Serhan, 2011)



Enfin, le DHA et l'EPA pourraient également avoir des effets bénéfiques via leur capacité à s'intégrer aux membranes. D'une part, ils assureraient la viabilité des chondrocytes et des synoviocytes en stabilisant leur membrane. D'autre part, ils atténueraient le message nociceptif perçus par les neurones périphériques impliqués dans la douleur chronique arthrosique en modulant la transmission membranaire (Lopez, 2012b).

2.1.2.3.1.5.3. Études des différentes sources d'acides gras oméga-3

2.1.2.3.1.5.3.1. Huile de poisson et de krill

L'huile de poisson a été testée *in vivo* sur des chiens afin de mesurer ses effets anti-inflammatoires suite à une chirurgie de stabilisation du grasset (Hansen *et al.*, 2008) ainsi que dans un contexte d'arthrose (Barrouin-Melo *et al.*, 2016) et a été comparée à l'huile de krill sur des explants de cartilage canin (Buddhachat *et al.*, 2017). Ceci a permis d'avérer les effets anti-cataboliques et anti-inflammatoires supposés *in vitro*.

Dans le cadre du protocole réalisé sur des chiens ayant subi une chirurgie de stabilisation, aucune différence n'a été observée dans les mesures réalisées sur le grasset opéré entre le groupe contrôle et le groupe ayant reçu de l'huile de poisson. Ceci est supposé en lien avec l'intensité marquée de la synovite secondaire à l'acte chirurgical. Néanmoins, dans le liquide synovial du grasset controlatéral, subissant un stress mécanique suite au report de poids et donc une inflammation modérée, il a été mis en évidence une diminution de l'expression de gènes codants pour des pro-MMP, une augmentation de l'expression des TIMP et une réduction de l'expression du plasminogène de type urokinase (Hansen *et al.*, 2008). Or, ces trois types de protéines sont directement impliqués dans le processus pathogénique catabolique de l'arthrose. Le protocole réalisé chez des chiens arthrosiques a également démontré que l'administration quotidienne d'huile de poisson diminuait la présence dans le sang de marqueurs du stress oxydatif et augmentait celle d'antioxydants (Barrouin-Melo *et al.*, 2016).

Par ailleurs, selon Buddhachat et son équipe, l'huile de krill présenterait une meilleure efficacité que l'huile de poisson dans la diminution de l'expression des enzymes protéolytiques MMP et ADAMTS (Buddhachat *et al.*, 2017). Ceci pourrait être expliqué par la présence d'astaxanthine dans l'huile de krill, un pigment de la famille des xanthophylles ayant prouvé un effet anti-catabolique sur l'expression des MMP *in vitro* sur des chondrocytes humains (Chen *et al.*, 2014).

2.1.2.3.1.5.3.2. Chair de moule *Perna canaliculus*

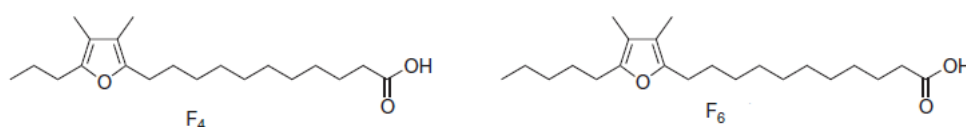
Peu de protocoles ont été mis en œuvre dans un cadre arthrosique que cela soit *in vivo* ou *in vitro*. L'activité anti-inflammatoire de la chair de moule *Perna canaliculus* n'est supposée qu'à partir d'études réalisées sur d'autres modèles. Elle a été testée sous forme de poudre lyophilisée et d'extrait lipidique chez des rats et des souris à arthrite induite (Lawson *et al.*, 2007 ; Wakimoto *et al.*, 2011), sur des cyclo-oxygénases ovines (McPhee *et al.*, 2007), sur des cultures de neutrophiles humains (Treschow *et al.*, 2007) ainsi que de neutrophiles et de monocytes de rats (Lawson *et al.*, 2007).

La chair de moule *Perna canaliculus* diminuerait la production de TNF- α des monocytes (Lawson *et al.*, 2007), aurait une action inhibitrice sur les COX-1 et -2 (Lawson *et al.*, 2007 ; MCPhee *et al.*, 2007) et diminuerait la production de leukotriènes B₄ et de radicaux libres superoxydes des neutrophiles (Lawson *et al.*, 2007 ; Treschow *et al.*, 2007).

L'extrait lipidique présente *in vitro* un potentiel anti-inflammatoire plus important que la poudre de moule lyophilisée (McPhee *et al.*, 2007).

Aujourd'hui encore, le ou les principes actifs expliquant les effets bénéfiques constatés chez les individus souffrant d'arthrose ne sont pas clairement identifiés. Les AG, notamment l'EPA et le DHA, sont les constituants qui ont été le plus documentés. (Grienke, 2014 ; Coulson *et al.*, 2015) Cependant, deux nouveaux AG, les acides furaniques F4 et F6, pourraient également être considérés comme principes actifs (Wakimoto *et al.*, 2011). Ils ne sont pas détectés dans la majorité des huiles de poisson et de krill, ils se retrouvent principalement dans la chair de moule *Perna canaliculus* (Miller *et al.*, 2014). Leur structure chimique est illustrée figure 21. Ils semblent avoir une action anti-inflammatoire plus efficace que l'EPA mais sont difficilement détectables car instables une fois isolés (Wakimoto *et al.*, 2011).

Figure 21 : Structure chimique des acides furaniques F4 et F6 retrouvés dans la chair de moule *Perna canaliculus* (d'après Wakimoto *et al.*, 2011)



D'autres hypothèses proposent également un rôle des protéines et des acides aminés, qui représentent la part constitutive la plus importante de la chair de moule, ou des GAG, notamment la CS (*cf.* partie 2.1.2.3.1.1.2), ou encore des vitamines et minéraux. Ces pistes restent peu étudiés (Grienke, 2014 ; Coulson *et al.*, 2015).

2.1.2.3.1.5.3.1. Intérêt du ratio $\omega 6:\omega 3$

Les aliments thérapeutiques proposés sur le marché vétérinaire (*cf.* annexe 2) se basent en grande partie sur un faible ratio $\omega 6:\omega 3$ en tant qu'argument pour justifier leur utilité dans le traitement contre l'arthrose (Perea, 2012). L'impact de ce type d'alimentation a été étudié via des protocoles très variés : chez des chiens ayant subi une section chirurgicale d'un ligament croisé crânial (Bartges *et al.*, 2001), chez des cobayes développant naturellement de l'arthrose (Knott *et al.*, 2011), chez des souris obèses ayant subi une chirurgie de déstabilisation d'un ménisque médial (Wu *et al.*, 2015) et enfin chez des souris transgéniques *fat-1* présentant la capacité de transformer leurs AG oméga-6 endogènes en AG oméga-3 (Huang *et al.*, 1995).

Ces expériences ont permis de démontrer qu'une alimentation basée sur un faible ratio $\omega 6:\omega 3$ permettait une bonne incorporation des AG oméga-3 dans la membrane synoviale associée à une diminution de la concentration en PGE₂ dans le liquide synovial (Bartges *et al.*, 2001). Elles ont également mis en évidence une diminution du catabolisme via l'inhibition de l'expression des gènes codants pour des MMP et des ADAMTS dans le cartilage ainsi qu'une diminution des lésions cartilagineuses et osseuses (Huang *et al.*, 1995 ; Knott *et al.*, 2011).

D'autres mécanismes d'action de ce type d'alimentation sont suggérés mais demandent plus de recherches. L'augmentation de la capacité des chondrocytes à réaliser de l'autophagie,

mécanisme de recyclage cellulaire impacté négativement lors d'arthrose, est proposée (Huang *et al.*, 1995). D'autres évoquent également la possibilité d'une diminution des taux sanguins de leptine, résistine et adiponectine, possiblement impliqués dans l'inflammation chronique en lien avec l'obésité et son effet délétère sur le développement de l'arthrose (Wu *et al.*, 2015).

2.1.2.3.1.6. Toxicité

Les AG oméga-3 provenant d'huile de poisson ou de chair de moule *Perna canaliculus* sont bien tolérés et n'entraînent pas d'effet secondaire majeur (Ulbricht *et al.*, 2009 ; Lenox et Bauer, 2013 ; Coulson *et al.*, 2015).

Les effets secondaires les plus fréquents, toutes formes galéniques confondues, sont de type gastro-intestinaux : ramollissement des selles ou diarrhée, vomissements, flatulences et inconfort abdominal (Ulbricht *et al.*, 2009 ; Lenox et Bauer, 2013 ; Coulson *et al.*, 2015). Il est important d'effectuer une transition alimentaire pour éviter au maximum ces effets secondaires et d'adapter la ration en prenant en compte les calories apportées par cette supplémentation pour éviter la prise de poids (Lenox et Bauer, 2013).

De plus, il est à noter que les alimentations basées sur des ratios $\omega_6:\omega_3$ faibles ne précisent pas toujours la quantité exacte d'AG oméga-3 présente dans leur formulation. Il est difficile de conclure sur leurs effets bénéfiques ou toxiques sans avoir cette information, ce qui est également non précisé dans de nombreuses études (Lenox et Bauer, 2013).

Les lipides étant des molécules fragiles, ils nécessitent d'être associés à des antioxydants, typiquement la vitamine E, afin d'éviter leur peroxydation entraînant la formation de radicaux libres. Il convient donc d'être vigilant quant au mode de conservation de ces produits (Lenox et Bauer, 2013).

Par ailleurs, Lenox et Bauer mettent en garde contre d'autres potentiels effets secondaires qui n'ont pas été prouvés chez le chien mais qui pourraient survenir compte tenu du métabolisme des AG oméga-3. Ils déconseillent cette supplémentation :

- **Aux animaux souffrant de thrombopénie** : la thromboxane A_2 dont le précurseur est l'acide arachidonique est un élément essentiel de la fonction plaquettaire. L'EPA et la DHA produisent une thromboxane A de série 3 qui ne possède pas les mêmes propriétés hémostatiques. Chez l'Homme, des modifications de la fonction plaquettaire ont été mises en évidence suite à des suppléments en oméga-3 bien qu'elles n'étaient pas suffisantes pour provoquer une augmentation des temps de coagulation.
- **Aux animaux sous traitement modifiant la coagulation** tels que l'aspirine, le carprofène ou le clopidogrel car les AG oméga-3 pourraient avoir un effet synergique – prouvé dans le cas de l'aspirine chez l'Homme.
- **Aux animaux diabétiques** : les AG oméga-3 sont soupçonnés de provoquer une hyperglycémie même si les résultats sont contradictoires chez l'Homme.

Enfin, en termes de risques sanitaires, l'huile de poisson, de krill ou la chair de moule *Perna canaliculus* peuvent exposer à des toxines marines tels que les métaux lourds ou les organochlorés (Lenox et Bauer, 2013 ; Grienke, 2014). Aucune DL50 n'est documentée.

2.1.2.3.1.7. Posologie

Il n'existe pas de consensus concernant la posologie *per os* et la durée de traitement à préconiser des AG oméga-3 dans le traitement de l'arthrose du chien.

Le Conseil National de la Recherche des États-Unis propose une posologie journalière de 230 à 370 mg d'EPA et de DHA par kilogramme de poids corporel à la puissance 0,75 (Johnson *et al.*, 2020).

En considérant leur pharmacocinétique, Hall *et al.* suggèrent une dose de 175 mg/kg/j d'AG oméga-3 par jour afin d'obtenir une concentration plasmatique maximale. Selon cette équipe, la plupart des aliments supplémentés présents sur la marché, hormis la gamme Hill's® Prescription Diet®, ne contiendrait pas de teneurs assez élevées (Hall *et al.*, 2006).

Dans les essais cliniques disponibles chez le chien, les sources, les galéniques et les unités de mesure sont très variées ce qui ne permet de pas de statuer sur une recommandation inéquivoque. L'ensemble de ces informations est présenté de manière exhaustive dans le tableau 15 (*cf.* partie 2.3) et résumé ici dans le tableau 11.

Tableau 11 : Principales sources, galéniques, posologies et durées de traitement retrouvées dans les essais cliniques testant les acides gras oméga-3 par voie orale chez le chien arthrosique

| Source | Galénique | Posologie (par jour) | Durée |
|--|---|---|--------------|
| Huile de poisson | Complément alimentaire (1) | 50-160 mg/kg d'EPA et de DHA | 84-112 jours |
| | Alimentation supplémentée (2) | 0,4 à 0,5% d'EPA et 0,3 à 0,6% de DHA dans la ration, ratio $\omega 6:\omega 3$ de 0,75 à 1,3 | 84-168 jours |
| Chair de moule <i>Perna canaliculus</i> | Complément alimentaire à base de poudre lyophilisée (3) | 10-75 mg/kg de poudre | 42-84 jours |
| | Alimentation supplémentée en poudre lyophilisée (4) | 0,3% de poudre | 42-60 jours |
| | Complément alimentaire à base d'extrait lipidique (5) | 30-34 mg/kg d'extrait lipidique | 28 jours |
| AG oméga-3 réestérifiés | Complément alimentaire (6) | 46 mg/kg d'EPA et 38 mg/kg de DHA | 28 jours |

(1) (Hielm-Björkman *et al.*, 2012 ; Mehler *et al.*, 2016)

(2) (D. A. Fritsch *et al.*, 2010 ; Roush *et al.*, 2010a ; Roush *et al.*, 2010b ; Moreau *et al.*, 2012)

(3) (Dobenecker *et al.*, 2002 ; Bierer et Bui, 2002 ; Pollard *et al.*, 2006 ; A. Hielm-Björkman *et al.*, 2009)

(4) (Bui et Bierer, 2001 ; Servet *et al.*, 2006 ; Riialand *et al.*, 2013)

(5) (Kwananocha *et al.*, 2016)

(6) (Sastravaha *et al.*, 2015 ; Sastravaha *et al.*, 2016)

Un rappel sur le calcul de la ration journalière à administrer à un chien arthrosique et sur la conversation d'un pourcentage d'oméga-3 indiqué sur une étiquette à la quantité ingérée est proposé en annexe 8.

Les principes actifs responsables des effets cliniques supposés de la chair de moule de *Perna Canaliculus* n'étant pas clairement identifiés, la plupart des essais cliniques sont basés sur des dosages de la masse totale de poudre ou d'extrait lipidique, et non sur des quantités précises d'EPA et de DHA comme c'est le cas pour l'huile de poisson. Les posologies sont exprimées en mg/kg dans le cas des essais sur l'administration d'un complément alimentaire et en pourcentage lorsque le nutraceutique est inclus dans une ration complète spécialement formulée. Aucun essai clinique n'a encore étudié l'huile de krill seule mais un protocole l'a testée en association à d'autres nutraceutiques (cf. tableau 15, partie 2.3).

Enfin, chez l'Homme, les posologies journalières proposées par les essais cliniques sont pour l'huile de poisson de 2 à 4 g d'EPA et DHA, et pour la chair de moule *Perna canaliculus*, 1050 à 3000 mg de poudre lyophilisée et 210 à 1200 mg d'extrait lipidique (Lopez, 2012b ; Coulson *et al.*, 2015). En ce qui concerne l'huile de krill, les recommandations ne sont pas bien établies (Lopez, 2012b).

2.1.2.3.2. Vitamine E

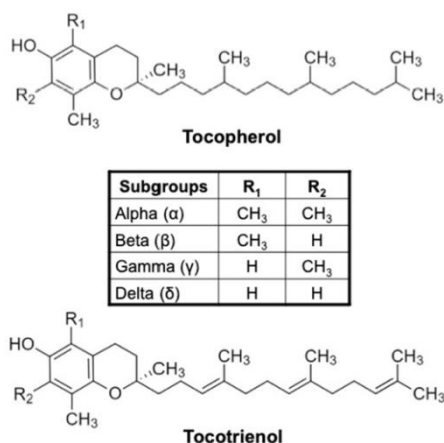
La vitamine E est une vitamine liposoluble essentielle dont le rôle principal est de protéger les membranes cellulaires grâce à ses propriétés anti-oxydantes (Bellier, 2017). Ces capacités de lutte contre le stress oxydatif sont pertinentes dans un objectif de traitement contre l'arthrose, puisque cette dernière est, entre autres, causée par la production de molécules cytotoxiques telles que du NO ou des radicaux libres engendrant la mort des chondrocytes (Hashimoto *et al.*, 2008). Ceci motive son utilisation en tant que nutraceutique.

2.1.2.3.2.1. Structure chimique

La structure de la vitamine E est composée d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale phytyle. Il existe au total huit formes différentes de vitamine E divisées en deux groupes, les tocophérols présentant une chaîne latérale saturée et les tocotriénols présentant une chaîne latérale polyinsaturée aux positions 3, 7 et 11. Les tocophérols et les tocotriénols présentent chacun quatre isomères, nommés α , β , σ et γ , en fonction du nombre et de la position des groupes méthyles sur le noyau chromanol. (Bellier, 2017 ; Idamokoro *et al.*, 2020) Les différentes structures sont présentées figure 22 (Zaffarin *et al.*, 2020).

La vitamine E naturelle est synthétisée par toutes les plantes et les organismes photosynthétiques tels que les algues et les cyanobactéries (Idamokoro *et al.*, 2020). Au niveau alimentaire, elle se retrouve principalement dans les huiles végétales, les noix et les graines (Bellier, 2017).

**Figure 22 : Structure chimique des huit isomères de la vitamine E
(Zaffarin *et al.*, 2020)**



2.1.2.3.2.2. Procédés de fabrication

La vitamine E peut être synthétisée en laboratoire, soit en α -tocophérol soit sous une de ses deux formes estérifiées l' α -tocophérylacétate ou l' α -tocophérylsuccinate (Ameye et Chee, 2006) Elle est principalement commercialisée sous forme synthétique puisque cette dernière est plus stable et moins chère à produire que la vitamine E naturelle (Idamokoro *et al.*, 2020).

2.1.2.3.2.3. Galénique

Trois formes galéniques sont disponibles en médecine vétérinaire – comprimés, granulés et pâtes orales - où la vitamine E est associée avec d'autres nutraceutiques tels que la glucosamine par exemple (*cf.* annexe 1). Elle entre également dans la composition de plusieurs gammes alimentaires thérapeutiques dont l'objectif est de traiter l'arthrose (*cf.* annexe 2).

2.1.2.3.2.4. Pharmacocinétique

La vitamine E étant liposoluble, elle est absorbée dans l'intestin grêle de la même manière que les lipides, sous l'action des sels biliaires et des lipases pancréatiques. Puis elle atteint la circulation sanguine, via la lymphe, incorporée dans des chylomicrons (*cf.* partie 2.1.2.3.1.4.1) (Alpers, 2011 ; Borel *et al.*, 2013). De nombreux facteurs influencent son absorption, qui est très variable selon les individus aussi bien chez l'Homme (Alpers, 2011) que chez le chien (McLellan et Bedford, 2012). Les éléments en cause sont notamment : le type de vitamine E ingérée, les aliments ingérés de manière concomitante et possiblement certains facteurs génétiques (Borel *et al.*, 2013). Chez le chien, le pic plasmatique de concentration maximale est atteint entre 3 et 24h après la prise orale (McLellan et Bedford, 2012).

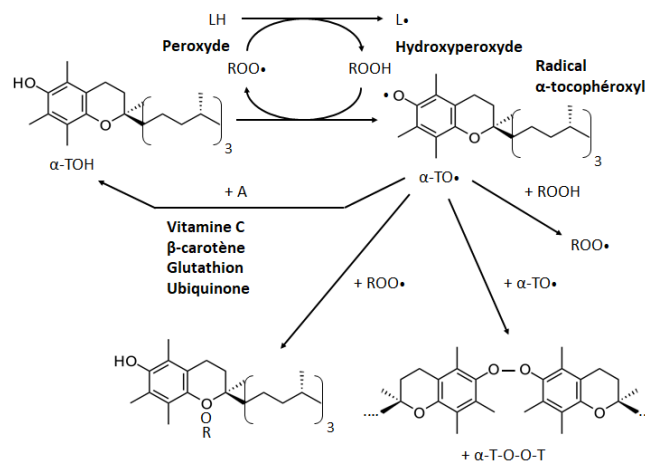
La distribution aux tissus s'effectue majoritairement via un transport par les VLDL (Alpers, 2011). Les hépatocytes possèdent une enzyme particulière, l' α -tocophérol transférase, qui permet d'incorporer la vitamine E aux VLDL. Cette transférase présente une très bonne affinité avec l' α -tocophérol, ce qui explique que cet isomère soit la forme la plus biodisponible (Borel *et al.*, 2013 ; Idamokoro *et al.*, 2020). Puisque la vitamine E ne se lie à aucune protéine plasmatique, son taux sanguin est directement relié à la lipidémie (Alpers, 2011).

La vitamine E est métabolisée au niveau du foie par le cytochrome P450 puis est excrétée en majorité via la bile mais également par les urines (Zaffarin *et al.*, 2020).

2.1.2.3.2.5. Pharmacodynamie

De manière générale, le rôle biologique de la vitamine E est de protéger les membranes contre l'oxydation des radicaux libres. Elle possède la capacité de capter et de stabiliser les électrons célibataires responsables du potentiel destructeur des radicaux libres. Lorsque le tocophérol réagit avec un radical libre, il se transforme en radical tocophéroxyl. Ce radical peut soit réagir avec un nouveau radical libre pour donner une espèce neutre, soit être régénéré par des co-antioxydants tels que la vitamine C, le glutathion ou la coenzyme Q10, soit se coupler à lui-même. Le radical tocophéroxyl est en général suffisamment stable pour ne pas provoquer de peroxydation mais en l'absence de co-antioxydants, il peut devenir pro-oxydant (Bellier, 2017 ; Idamokoro *et al.*, 2020). Ce mécanisme est résumé figure 22.

Figure 23 : Schématisation du rôle antioxydant de la vitamine E (d'après Bellier, 2017)



Un très petit nombre de protocoles étudient l'effet de la vitamine E sur les acteurs de l'arthrose (Ameje et Chee, 2006). Les études *in vitro* ont été réalisées sur des cultures de chondrocytes d'oiseau (Watkins *et al.*, 1996), de lapin (Tiku *et al.*, 2000), et de rat (Bhatti *et al.*, 2013), sur des synoviocytes humains (Galleron *et al.*, 1999) ainsi que sur des explants de cartilage

humain (Schwartz, 1979). Une étude *in vivo* a été mise en œuvre sur un modèle expérimental d'arthrose induite chirurgicalement chez des chiens (Rhouma, 2013).

Dans le cadre de l'arthrose, la vitamine E présente effectivement un rôle antioxydant chez les chondrocytes. Elle limite la peroxydation de leurs membranes ce qui prévient l'oxydation du collagène et donc sa dégradation (Watkins *et al.*, 1996 ; Tiku *et al.*, 2000). De plus, elle contrecarre la dégradation des protéoglycanes, l'augmentation du taux de nitrite et l'apoptose induits par le peroxyde d'hydrogène (Bhatti *et al.*, 2013). Ceci pourrait expliquer les effets chondroprotecteurs observés dans le protocole *in vivo* : les chiens traités par vitamine E présentaient à l'histologie des lésions cartilagineuses moins sévères que les chiens sous placebo (Rhouma, 2013).

Par ailleurs, il semblerait que la vitamine E ait un rôle inhibiteur de l'arylsulfatase A. Cette enzyme lysosomale est impliquée dans le catabolisme des protéoglycanes sulfatés dont la concentration augmente dans les tissus cartilagineux arthrosiques (Schwartz, 1979).

Enfin, elle diminuerait également la concentration de PGE₂ et de NO dans le liquide synovial. Paradoxalement elle ne semble pas avoir d'effet anti-inflammatoire sur la membrane synoviale (Rhouma, 2013) ni prévenir l'apoptose induite par le stress oxydatif chez les synoviocytes (Galleron *et al.*, 1999).

2.1.2.3.2.6. Toxicité

Peu d'études existent concernant la toxicité de la vitamine E utilisée comme nutraceutique.

Chez l'Homme, la vitamine E est considérée comme « modérément non toxique » (Rutkowski et Grzegorzcyk, 2012). La dose maximale quotidienne recommandée aussi bien aux États-Unis qu'en Europe est de 300 mg par jour avec une dose toxique de 2 g par jour (Rutkowski et Grzegorzcyk, 2012 ; Jansen *et al.*, 2016).

En termes de toxicité aiguë, la vitamine E présente principalement des effets sur la coagulation en empêchant l'agrégation plaquettaire (Plumb, 2011 ; Rutkowski et Grzegorzcyk, 2012). Concernant la toxicité chronique, les effets secondaires incluent des symptômes grippaux, des troubles digestifs comme une douleur abdominale, des vomissements et de la diarrhée, une faiblesse musculaire et des dermatites. Dans les cas les plus sévères une diplopie, une hépatomégalie, des dysfonctions sexuelles, une hyperglycémie et une hyperlipidémie ont également été rapportées. La vitamine E peut engendrer une peroxydation des membranes cellulaires si les concentrations systémiques de ses co-antioxydants ne sont pas assez importantes pour la régénérer (Rutkowski et Grzegorzcyk, 2012).

Une étude réalisée sur les souris a évalué la toxicité de la vitamine E jusqu'à 25 fois la dose recommandée chez l'Homme pendant six semaines. Peu d'effets indésirables sur les paramètres plasmatique, érythrocytaire et hépatique ont été constatés mais une augmentation des marqueurs de toxicité et d'inflammation des reins a été rapportée (Jansen *et al.*, 2016).

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, la vitamine E peut interagir avec l'aspirine, la warfarine, le tamoxifène et la cyclosporine A et altérer leur activité (Podszun et Frank, 2014). Elle est également connue pour augmenter l'absorption, l'utilisation et le stockage de la vitamine A (Plumb, 2011).

2.1.2.3.2.7. Posologie

Il n'existe pas de données concernant les doses recommandées de vitamine E pour la gestion de l'arthrose chez le chien ou chez l'Homme. Dans l'unique essai clinique réalisé dans un contexte arthrosique, la dose employée *per os* est de 18 UI/kg/j pendant 56 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3). En médecine humaine, des protocoles ont expérimenté des doses journalières allant de 400 à 500 UI (Rhouma, 2013).

2.1.2.4. Terpènes et polyphénols

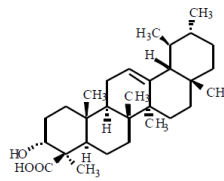
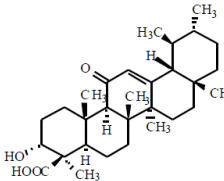
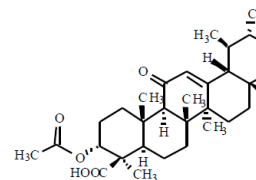
2.1.2.4.1. *Acides boswelliques*

Les extraits de plantes du genre *Boswellia*, sont utilisés depuis des siècles dans la médecine traditionnelle pour leurs propriétés anti-inflammatoires, bien que les preuves de leur efficacité ne datent que de quelques années (Siddiqui, 2011 ; Ammon, 2016). Tout comme pour les acide gras oméga-3, cette valence anti-inflammatoire reconnue dans le traitement d'autres processus pathologiques, telles que les affections respiratoires par exemple, a encouragé son utilisation en tant que nutraceutique dans la gestion de l'arthrose.

2.1.2.4.1.1. Structure chimique

Les acides boswelliques sont des triterpènes pentacycliques à la structure très proche, que l'on retrouve dans la résine des arbres du genre *Boswellia*. Ils sont divisés en deux configurations : les acides α -boswelliques présentant deux groupes méthyles en C20 et les acides β -boswelliques présentant un groupe méthyle en C19 et un autre en C20. Les acides β -boswelliques sont connus pour être plus bioactifs que les α -boswelliques. À cela s'ajoute d'autres spécificités conformationnelles. Les principales molécules d'intérêt pharmacologique, leur conformation et leurs proportions dans la résine de *B. serrata* sont présentées dans le tableau 12 (Poeckel et Werz, 2006 ; Abdel-Tawab *et al.*, 2011).

Tableau 12 : Noms, structures et proportions approximatives dans la résine de *B. serrata* des principaux acides boswelliques d'intérêt (d'après Ammon, 2016 ; Poeckel et Werz, 2006 ; Sterk et al., 2004)

| Nom | Abréviation | Particularité | Illustration de la structure | Proportions dans la résine de <i>B. serrata</i> |
|--|-------------|--|--|---|
| Acide β -boswellique | β BA | Structure de base |  | 18,2-19,2% |
| Acide 11-céto- β -boswellique | KBA | Groupement carbonyle en C11 |  | 6,1-6,7% |
| Acide acétyl-11-céto- β -boswellique | AKBA | Groupement carbonyle en C11 et acétyle en C4 |  | 3,7-3,8% |

2.1.2.4.1.1. Procédés de fabrication

Les acides boswelliques sont extraits à partir de la résine des arbres du genre *Boswellia*. Un total de 25 espèces est regroupé au sein du genre dont l'un des principaux représentants est le *Boswellia serrata*. Ce sont des arbres que l'on retrouve en région sèche et montagneuse, principalement sur la péninsule arabique, le long des côtes nord et est de l'Afrique ainsi qu'en Inde (Siddiqui, 2011).

La récolte de la résine a lieu en été et en automne et débute par une entaille du tronc, des branches et des tiges de l'arbre, permettant de recueillir un exsudat, qui est ensuite laissé sécher à l'air libre. Une fois la composante volatile évaporée, une oléo-gommo-résine composée d'agglomérats de formes variables, pouvant mesurer jusqu'à 3 cm et de couleur allant du jaune au brun, est obtenue (Abdel-Tawab et al., 2011 ; Siddiqui, 2011).

Comme son nom l'indique, l'oléo-gommo-résine peut se décomposer en huile, comptant pour 5 à 15% du total, en gomme, constituée d'eau et de polysaccharides, comptant pour 12 à 23%, et en résine, dans laquelle les acides boswelliques sont retrouvées, comptant pour 55 à 66% (Abdel-Tawab et al., 2011).

Les processus d'extraction des acides boswelliques à partir de la résine sont dépendants du producteur et ne sont pas révélés par ces derniers. La qualité de la résine dépend de la saison de la récolte, de l'âge et de la taille de l'arbre récolté, du nombre de récoltes qu'a déjà subi l'arbre,

de la méthode de récolte ainsi que du moyen de conservation de la résine (Abdel-Tawab *et al.*, 2011 ; Siddiqui, 2011).

En fonction des espèces de *Boswellia* et de la préparation pharmaceutique, les concentrations respectives en acides boswelliques peuvent varier. Ils sont majoritairement commercialisés sous la forme de résine entière contenant 30% d'acides boswelliques, d'extrait éthanolique contenant 43% d'acides boswelliques ou d'extraits concentrés contenant jusqu'à 65% d'acides boswelliques. Cependant, la composition précise des différents produits disponibles sur le marché ainsi que leur méthode d'extraction sont rarement détaillées (Basch *et al.*, 2004 ; Abdel-Tawab *et al.*, 2011).

2.1.2.4.1.2. Galénique

Un seul complément alimentaire vétérinaire propose une formulation contenant des acides boswelliques : la pâte orale Flexadin® advanced (*cf.* annexe 1). En médecine humaine, Ils sont retrouvés sous forme de comprimés ou de gélules (Basch *et al.*, 2004).

2.1.2.4.1.3. Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques des acides boswelliques sont actuellement débattues, en particulier en ce qui concerne son absorption intestinale, et sont surtout centrées sur le KBA et l'AKBA. Par ailleurs, aucune étude n'a été menée chez le chien.

2.1.2.4.1.3.1. Des données controversées concernant l'absorption

L'absorption des acides boswelliques est intestinale et dépend de nombreux facteurs : l'individu, la préparation pharmaceutique et les conditions de la prise, en particulier si elle a lieu lors d'un repas (Sterk *et al.*, 2004 ; Abdel-Tawab *et al.*, 2011 ; Pan *et al.*, 2015).

Certaines études décrivent une absorption faible de l'AKBA et une absorption modérée du KBA, quand d'autres rapportent une meilleure absorption de l'AKBA par rapport au KBA, et d'autres encore assurent que le KBA et l'AKBA sont au contraire bien absorbés (Krüger *et al.*, 2009 ; Gerbeth *et al.*, 2013 ; Pan *et al.*, 2015). Le β BA semblerait quant à lui présenter une absorption intestinale modérée (Gerbeth *et al.*, 2013).

Pour ceux qui soutiennent l'hypothèse d'une pauvre absorption des acides boswelliques, l'explication viendrait d'une part de leur métabolisation par le cytochrome P450 3A4 dans le jéjunum associée à leur accumulation dans les entérocytes en tant que molécules lipophiles et d'autre part de leur absorption au moins partiellement dépendante de transporteurs saturables (Bagul *et al.*, 2014).

Une fois la barrière intestinale franchie, les études s'accordent à dire que le KBA subit un premier passage hépatique qui diminue fortement sa biodisponibilité et résulte en une faible

concentration plasmatique (Sharma *et al.*, 2004 ; Krüger *et al.*, 2008 ; Gerbeth *et al.*, 2013). L'AKBA semblerait plus stable métaboliquement, pourtant sa biodisponibilité est également faible, ce qui selon les auteurs pourrait s'expliquer par sa faible absorption (Abdel-Tawab *et al.*, 2011) ou bien par un important volume de distribution (Gerbeth *et al.*, 2013). Le β BA est retrouvé en forte concentration dans le plasma et ce malgré son absorption modérée, sans doute car il est présent en quantité majoritaire dans la résine boswellique (Sterk *et al.*, 2004 ; Gerbeth *et al.*, 2013).

Plusieurs protocoles de recherche étudient différents moyens d'augmenter l'absorption des acides boswelliques. En particulier, une prise alimentaire concomitante augmenterait fortement leur biodisponibilité (Sterk *et al.*, 2004).

Chez le rat, le pic de concentration de KBA et d'AKBA a lieu entre 1 et 2h après la prise orale contre 4 et 6 h chez l'Homme (Sharma *et al.*, 2004 ; Sterk *et al.*, 2004 ; Pan *et al.*, 2015). Le pic de β BA chez l'Homme est estimé entre 2 et 3 h (Sterk *et al.*, 2004).

2.1.2.4.1.3.2. Une distribution et une élimination peu connues

La distribution exacte des acides boswelliques n'a pas encore été étudiée précisément. Le KBA semblerait se distribuer très largement dans l'organisme, notamment au cerveau, ou bien être stocké dans un pool périphérique tel que le tissu graisseux (Sharma *et al.*, 2004 ; Reising *et al.*, 2005). L'AKBA semble se lier très fortement aux protéines plasmatiques (Siemoneit *et al.*, 2009).

Le temps de demi-vie du KBA et de l'AKBA est estimé entre 4 et 6 h chez le rat contre entre 6 et 40h pour le KBA, entre 10 et 15 h pour l'AKBA et entre 70 et 80 h pour le β BA chez l'Homme (Sharma *et al.*, 2004 ; Sterk *et al.*, 2004 ; Pan *et al.*, 2015). L'élimination est en partie urinaire mais peu d'informations à ce sujet sont disponibles (Sharma *et al.*, 2004).

2.1.2.4.1.4. Pharmacodynamie

Les données concernant le mécanisme d'action des acides boswelliques sont issues d'études qui n'ont pas été réalisées dans le cadre de l'arthrose, leur application dans ce contexte n'est donc que pure spéculation. Il est également à noter que les protocoles sont très variés, en particulier en ce concerne la formulation des acides boswelliques qui peuvent être utilisés sous forme d'extraits plus ou moins purifiés ou administrés sans être isolés de la résine.

Les études s'accordent sur le fait que les acides boswelliques sembleraient avoir un effet anti-inflammatoire mais il existe des controverses sur les mécanismes moléculaires qui en seraient à l'origine

2.1.2.4.1.4.1. Effet incertain sur la 5-lipoxygénase

Différents protocoles *in vitro* de cultures cellulaires de polynucléaires neutrophiles ont démontré que les acides boswelliques, et surtout l'AKBA, semblent posséder une action inhibitrice de la 5-

LO, une enzyme synthétisant des facteurs de l'inflammation de la famille des eicosanoïdes à partir d'acide arachidonique (Safayhi *et al.*, 1992 ; Sailer *et al.*, 1998 ; Siemoneit *et al.*, 2009).

Cependant, les concentrations efficaces pour atteindre cet effet sont inconstantes en fonction des modèles employés (Poeckel et Werz, 2006 ; Abdel-Tawab *et al.*, 2011). Par ailleurs, des protocoles plus proches de réelles conditions physiologiques, notamment des tests sur sang total humain ou des dosages sanguins de métabolites de la 5-LO chez des humains traités par voie orale avec des extraits de résine boswellique, n'ont pas réussi à mettre en évidence une quelconque inhibition (Siemoneit *et al.*, 2009).

Plus d'études sont donc nécessaires pour déterminer le mode d'action exact des acides boswelliques sur la 5-LO. Ils sembleraient être effectivement des inhibiteurs, mais possiblement de manière indirecte, en provoquant des mécanismes cellulaires subsidiaires qui auraient comme conséquence l'inhibition de la 5-LO. Un rôle du métabolisme calcique ou des radicaux libres est envisagé (Poeckel et Werz, 2006 ; Abdel-Tawab *et al.*, 2011).

2.1.2.4.1.4.2. Autres cibles dans le métabolisme de l'acide arachidonique

Les acides boswelliques semblent présenter un effet sur d'autres enzymes que la 5-LO, qui sont également impliquée dans l'arthrose et qui métabolisent aussi l'acide arachidonique. En effet, les acides boswelliques, en particulier l'AKBA, ont démontré des propriétés inhibitrices de la COX-1 sur des cultures de plaquettes humaines (Siemoneit *et al.*, 2008) et dans une étude de détection des ligands de COX-1 et -2 ovines (Cao *et al.*, 2010). De plus, sur des cultures de cellules A549 – qui proviennent d'une lignée de cellules épithéliales alvéolaires adénocarcinomiques humaines – une suppression de la synthèse de PGE₂ par la mPGES-1 induite par les acides boswelliques, notamment par le βBA, a été mise en évidence, (Siemoneit *et al.*, 2011).

2.1.2.4.1.4.3. Action sur la cathepsine G

La cathepsine G est une enzyme présentant une activité protéase péjorative soupçonnée d'être impliquée dans de nombreuses maladies inflammatoires (Abdel-Tawab *et al.*, 2011 ; Ammon, 2016). Plusieurs protocoles, allant de l'étude de l'agencement tridimensionnel entre la cathepsine G et les acides boswelliques, à différents tests réalisés sur des cultures de neutrophiles humains, de plaquettes humaines ou d'échantillon *ex vivo* de sang d'humains traités par voie orale avec des extraits de résine boswelliques, ont permis de démontrer une action inhibitrice des acides boswelliques sur la cathepsine G, et en particulier des acides ne présentant pas de groupe acétyle tel que le βBA (Tausch *et al.*, 2009). La cathepsine G est une cible pharmacologique envisagée dans le cadre du traitement contre certaines maladies inflammatoires chroniques de plus en plus étudiée mais son intérêt n'a pas encore été complètement élucidé, notamment dans le contexte de l'arthrose (Tausch *et al.*, 2009 ; Abdel-Tawab *et al.*, 2011).

2.1.2.4.1.4.4. Inhibition du NF- κ B et de la sécrétion de cytokines

Le NF- κ B, dont le rôle dans la pathogénie de l'arthrose est bien connue (*cf.* partie 2.1.2.1.1.5.3) est une autre des cibles de l'action inhibitrice des acides boswelliques. En effet, le KBA et l'AKBA sont soupçonnés d'inhiber la kinase I κ B α , ce qui empêcherait la translocation nucléaire du NF- κ B, et donc l'expression de certaines cytokines inflammatoires, notamment le TNF- α et l'IL-1. Ceci a été principalement mis en évidence sur une culture de monocytes humains stimulés par un liposaccharide endotoxique (Syrovets *et al.*, 2005) ainsi que dans d'autres protocoles expérimentaux réalisés sur divers modèles (Ammon, 2016).

Une étude a, par ailleurs, démontré que la mise en culture d'acides boswelliques avec des cellules endothéliales humaines réduisait significativement l'expression et l'activité des MMP-3, -10 et -12 induite par le TNF- α (Roy *et al.*, 2006). *In vivo*, un traitement par voie orale à base d'extrait de résine boswellique chez des rats a permis de constater que les acides boswelliques diminuaient le catabolisme des GAG dans la peau, le foie, la rate et les reins (Reddy *et al.*, 1989).

Bien qu'encore une fois les protocoles ne soient pas vraiment adaptés, les molécules ciblées par les acides boswelliques sont néanmoins les mêmes que celles impliquées dans l'arthrose.

2.1.2.4.1.4.5. Réalités pharmacologiques *in vivo*

L'AKBA et le KBA sont les acides boswelliques les plus étudiés. Pourtant, sur la base de leurs données pharmacocinétiques – l'AKBA présentant une forte liaison aux protéines plasmatiques ainsi qu'une possible faible absorption intestinale et le KBA étant fortement métabolisé et s'accumulant probablement dans les tissus graisseux – combinées aux doses efficaces employées dans les études *in vitro*, il semble peu envisageable que les effets pharmacologiques décrits précédemment puissent se produire *in vivo* (Siemoneit *et al.*, 2009 ; Abdel-Tawab *et al.*, 2011).

Les effets bénéfiques des extraits de *Boswellia* sont de plus en plus imputés aux β BA qui possèdent des capacités inhibitrices non négligeables, en particulier sur la cathepsine G et la mPGES-1, à des doses compatibles entre les études *in vitro* et les données pharmacocinétiques actuelles (Abdel-Tawab *et al.*, 2011).

2.1.2.4.1.4.6. Autres principes actifs présent dans la résine boswellique

Enfin, il est à noter que les acides boswelliques ne constituent qu'une partie des molécules présentes dans la résine de *Boswellia*. Des résultats d'études d'extrait entier de résine ont conduit à suspecter l'existence d'autres principes actifs. En particulier, l'incensole, l'acétate incensole, l'epi-lupeol et l'acide lupénoïque hydroxylé semblent également posséder des propriétés anti-inflammatoires en diminuant la production de diverses cytokines et en inhibant la synthèse d'eicosanoïdes. Cependant, peu d'études sont disponibles sur le sujet à ce jour (Moussaieff et Mechoulam, 2009 ; Siddiqui, 2011 ; Ammon, 2016).

2.1.2.4.1.5. Toxicité

La plupart des études de toxicité a été menée sur des rats et des lapins, à partir d'extraits de *Boswellia serrata*, et ont démontré que les acides boswelliques présentent un bon profil de sécurité. Chez le rat, leur DL50 est estimé à plus de 5 g/kg. De plus, des doses allant jusqu'à 1 g/kg pendant six mois ont été administré par voie orale sans qu'aucun effet clinique, comportemental, hématologique, biochimique ou histopathologique n'aient été observés (Singh *et al.*, 1996 ; Basch *et al.*, 2004 ; Efferth et Oesch, 2020).

Les effets secondaires sont essentiellement d'origine gastro-intestinale et ne sont pas significativement différents de ceux induits par le placebo. Ils incluent des douleurs abdominales, de la diarrhée et des nausées (Abdel-Tawab *et al.*, 2011 ; Efferth et Oesch, 2020).

Aucune étude n'a été menée concernant les interactions médicamenteuses des acides boswelliques. Cependant, il convient de noter qu'une administration concomitante avec des médicaments liposolubles pourraient réduire l'absorption de ces derniers (Basch *et al.*, 2004).

2.1.2.4.1.6. Posologie

Les doses recommandées par les producteurs sont très variables et dépendent de la formulation des acides boswelliques (Abdel-Tawab *et al.*, 2011). Dans un essai clinique réalisé chez le chien, une dose quotidienne *per os* de 40 mg/kg de résine entière est proposée pendant 42 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3) (Reichling *et al.*, 2004). Chez l'Homme, des protocoles ont employé des posologies journalières variant entre 100 et 333 mg (Abdel-Tawab *et al.*, 2011).

2.1.2.4.2. *Curcuminoïdes*

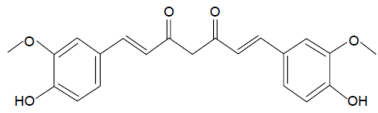
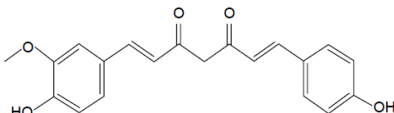
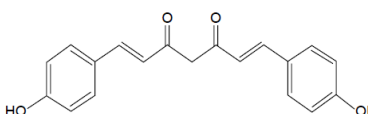
Le curcuma est utilisé depuis plus de 150 ans dans la médecine traditionnelle chinoise et indienne pour soigner divers maux tels que les troubles digestifs, les affections respiratoires et même le cancer (Perkins *et al.*, 2017). Ce n'est que récemment ses propriétés anti-inflammatoires ont été mises en évidence et ont motivé son utilisation en tant que nutraceutique dans diverses atteintes inflammatoires, notamment l'arthrose (Henrotin *et al.*, 2013).

2.1.2.4.2.1. Structure chimique

Les curcuminoïdes font partie de la famille des polyphénols, ils sont considérés comme les molécules pharmacologiquement actives retrouvées dans les plantes du genre *Curcuma*. Il est répertorié plus de 120 espèces du genre dont la plus employée est le *Curcuma longa*, appelé communément curcuma (Mobasheri *et al.*, 2012 ; Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Parmi les curcuminoïdes, trois composants principaux sont considérés comme d'intérêt dans l'arthrose : la curcumine, la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine (Chin, 2016). Elles sont présentées dans le tableau 13.

La curcumine, en plus d'être le principal curcuminoïde, est également le plus actif. En proportions, elle correspond de 2 à 5% du curcuma total (Mobasheri *et al.*, 2012). Sa masse molaire est de 396 g/mol (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Elle est retrouvée sous deux formes tautomériques – énol ou cétone – dont les proportions respectives varient principalement en fonction du pH (Prasad *et al.*, 2014).

Tableau 13 : Présentation des principaux curcuminoïdes et de leurs proportions dans le curcuma (d'après Chin, 2016)

| Nom | Illustration de la structure | Proportions dans le curcuma |
|--------------------------------|--|-----------------------------|
| Curcumine ou diféruoyl-méthane |  | 77% |
| Déméthoxycurcumine |  | 17% |
| Bisdéméthoxycurcumine |  | 3% |

2.1.2.4.2.1. Procédés de fabrication

Le curcuma est une plante cultivée en Asie du sud-est, notamment en Inde et en Chine, ainsi qu'en Amérique latine pour ses racines et ses rhizomes. Ils sont séchés puis réduits en poudre afin d'être utilisés en tant qu'épice. À partir de cette poudre, les curcuminoïdes sont extraits à l'aide de solvants organiques, le plus souvent l'éthanol ou l'acétone (Prasad *et al.*, 2014 ; Kotha et Luthria, 2019).

2.1.2.4.2.2. Galénique

Dans la pharmacopée vétérinaire à destination du chien arthrosique, il existe une gamme de complément alimentaire sous forme de comprimés qui associe du curcuma à d'autres nutraceutiques étudiés précédemment (*cf.* annexe 1). Le curcuma fait également partie de la formulation de la gamme alimentaire thérapeutique Royal Canin® Mobility C2P+, qui a été retirée du marché en 2021 (*cf.* annexe 2).

2.1.2.4.2.3. Pharmacocinétique

À la différence de la plupart des nutraceutiques étudiés ici, plusieurs études se sont penchées sur la pharmacocinétique des curcuminoïdes mais quasiment exclusivement sur la curcumine et le plus souvent dans un contexte de pathologie cancéreuse. La majorité des protocoles s'appuient sur des essais pré-clinique réalisées chez des rongeurs ou des essais cliniques de phase I chez des humains sains volontaires ou atteints d'un cancer (Sharma *et al.*, 2007).

2.1.2.4.2.3.1. Absorption médiocre et métabolisation intense

Les études s'accordent sur le fait que la curcumine présente une faible biodisponibilité (Anand *et al.*, 2007 ; Sharma *et al.*, 2007 ; Henrotin *et al.*, 2010b ; Prasad *et al.*, 2014 ; Liu *et al.*, 2016 ; Adiwidjaja *et al.*, 2017 ; Mirzaei *et al.*, 2017). Que cela soit chez l'Homme ou chez les rongeurs, malgré des quantités parfois massives administrées par voie orale, la concentration sérique en curcumine intacte reste systématiquement faible (Anand *et al.*, 2007). Sa biodisponibilité est estimée entre 0,5% et 1% chez le rat (Yang *et al.*, 2007 ; Gutierrez *et al.*, 2015).

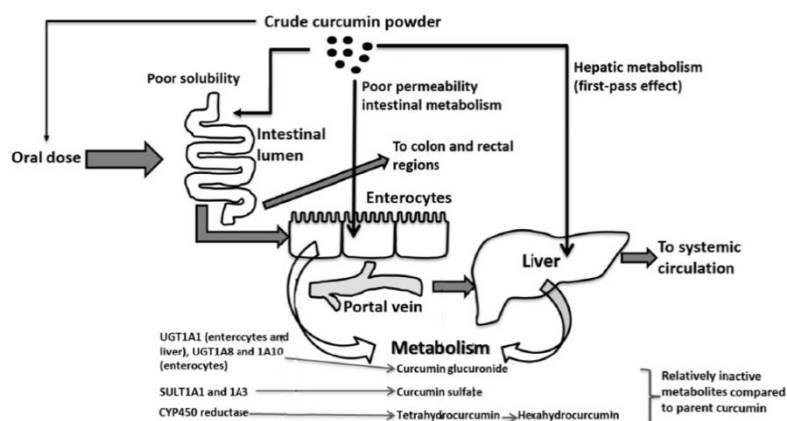
Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs illustrés par la figure 24 :

- **Une faible solubilité**, du fait de son caractère hydrophobe, impliquant par conséquent un faible taux de dissolution ce qui la rend plus susceptible d'être dégradée par l'épithélium intestinal (Henrotin *et al.*, 2010b ; Adiwidjaja *et al.*, 2017) ;
- **Une perméabilité intestinale faible**, une grande majorité de la dose ingérée est excrétée dans les fèces par manque d'absorption (Sharma *et al.*, 2007 ; Liu *et al.*, 2016 ; Adiwidjaja *et al.*, 2017) ;
- **Une forte métabolisation** dans l'intestin et lors du premier passage hépatique, où la curcumine subit principalement des réactions de réduction, glucurono-conjugaison et sulfatation aboutissant à la formation de quatre métabolites majoritaires : la curcumine glucuronide, la curcumine sulfate, la tétrahydrocurcumine et la hexoxyhydrocurcumine (Henrotin *et al.*, 2010b ; Liu *et al.*, 2016 ; Adiwidjaja *et al.*, 2017). L'importance de la métabolisation par les intestins ou par le foie semblerait varier en fonction des espèces (Adiwidjaja *et al.*, 2017).

Chez le rat, le pic de concentration survient entre 15 et 30 min contre 1 à 2 h chez l'Homme (Cheng *et al.*, 2001 ; Anand *et al.*, 2007 ; Gutierrez *et al.*, 2015).

Plusieurs procédés sont actuellement en cours de développement afin d'augmenter la biodisponibilité de la curcumine, comme par exemple, associer cette dernière à des adjuvants ou l'incorporer dans des systèmes de libération du principe actif particuliers, tels que les nanoparticules, les liposomes, les micelles ou les complexes de phospholipides (Mirzaei *et al.*, 2017).

Figure 24 : Absorption et métabolisation de la curcumine (modifié, d'après Adiwidjaja *et al.*, 2017)



2.1.2.4.2.3.2. Faible distribution et clairance rapide

La distribution de la curcumine n'est pas encore bien connue, cependant ses capacités paraîtraient limitées. Elle s'accumulerait principalement dans la muqueuse intestinale mais elle peut également être retrouvée au niveau du foie et des reins (Anand *et al.*, 2007 ; Henrotin *et al.*, 2010b). De plus, sa clairance est rapide, sa demi-vie d'élimination est estimée entre 30 min et 2 h chez le rat (Anand *et al.*, 2007 ; Gutierrez *et al.*, 2015). Ces deux éléments contribuent également à expliquer la faible biodisponibilité de la curcumine.

L'excrétion de la curcumine est majoritairement fécale du fait de sa faible perméabilité intestinale (Sharma *et al.*, 2007 ; Liu *et al.*, 2016 ; Adiwidjaja *et al.*, 2017). En ce qui concerne les métabolites de la curcumine, étant hydrosolubles, leur excrétion est principalement urinaire (Liu *et al.*, 2016).

2.1.2.4.2.4. Pharmacodynamie

La majorité des études portant sur la pharmacodynamie des curcuminoïdes se concentrent sur la curcumine seule et ont été réalisées sur des modèles *in vitro*. Dans les protocoles employés, la plupart est réalisée sur des cultures de chondrocytes d'humain sain (Schulze-Tanzil *et al.*, 2004a ; Shakibaei *et al.*, 2005 ; Shakibaei *et al.*, 2007 ; Csaki *et al.*, 2009 ; Mathy-Hartert *et al.*, 2009 ; Shakibaei *et al.*, 2011 ; Comblain *et al.*, 2015), de bovin (Mathy *et al.*, 2007 ; Chowdhury *et al.*, 2008 ; Comblain *et al.*, 2015) ou de lapin (Yang *et al.*, 2007). Des cultures de cellules mésenchymateuses canines (Buhrmann *et al.*, 2010) et de tenocytes humains (Buhrmann *et al.*, 2011) sont également retrouvées. En ce qui concerne les études *in vivo*, une seule a été réalisée, sur des rats chez qui l'arthrose a été induite soit par ménisectomie soit par injection intra-articulaire d'acide mono-iodo-acétique et qui ont ensuite été gavés avec de la curcumine (TenBroek *et al.*, 2016).

Quelques études se penchent également sur l'effet des métabolites de la curcumine et s'accordent à dire qu'elles semblent ne pas posséder les mêmes propriétés, ou seulement de manière amoindrie, voire même être inactives (Henrotin *et al.*, 2013).

2.1.2.4.2.4.1. Propriétés anti-inflammatoires et anti-cataboliques

De plus, il a été démontré *in vitro* que la curcumine inhibe l'expression, induite dans les chondrocytes par des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α , des MMP-1, -3, -9 et -13 et celle de la COX-2 et de NO synthase entraînant ainsi une diminution de la production de PGE₂ et de NO (Schulze-Tanzil *et al.*, 2004a ; Mathy *et al.*, 2007 ; Shakibaei *et al.*, 2007 ; Chowdhury *et al.*, 2008 ; Mathy-Hartert *et al.*, 2009 ; Buhrmann *et al.*, 2011). Un mélange de curcuminoïdes a également été testé et présente des effets similaires, soit une diminution de l'expression des MMP-3, des ADAMTS-4 et -5 ainsi que de la production de PGE₂ et d'IL-6 (Comblain *et al.*, 2015).

Par ailleurs, la curcumine semble contrecarrer l'effet anti-chondrogenèse induit par l'IL-1 β (Buhrmann *et al.*, 2010) et empêcher l'inhibition de production de collagène de type II et d'intégrine, également induite par l'IL-1 β (Shakibaei *et al.*, 2005).

In vivo, un effet chondroprotecteur est observé avec une diminution de la sévérité des lésions visibles histologiquement (TenBroek *et al.*, 2016).

2.1.2.4.2.4.2. Mécanismes cellulaires sous-jacents

2.1.2.4.2.4.2.1. Propriétés anti-apoptiques

La curcumine semblerait empêcher l'apoptose des chondrocytes, induite par l'IL-1 β , d'une part en diminuant l'expression de la caspase 3 et d'autre part en stimulant l'expression de facteurs anti-apoptiques tels que Bcl-2, Bcl-XL et TRAF-1 (Shakibaei *et al.*, 2005 ; Csaki *et al.*, 2009 ; Buhrmann *et al.*, 2010). Ceci a également été constaté après observation sous microscope électronique en transmission, de chondrocytes traités avec de l'IL-1 β . En effet, les chondrocytes mis en culture avec de la curcumine, comparés au placebo, présentaient des signes de dégénération cellulaire (vacuolisation, turgescence des organites et de la cellule, condensation de la chromatine dans le noyau) moins sévères (Shakibaei *et al.*, 2005).

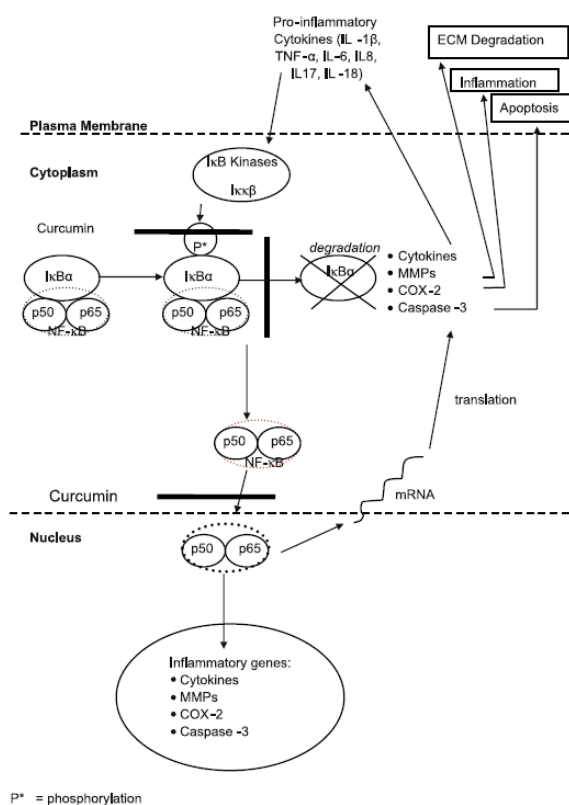
2.1.2.4.2.4.2.2. Propriétés antioxydantes

Une seule étude a étudié le potentiel antioxydant de la curcumine sur les chondrocytes et a mis en évidence une diminution de la concentration cellulaire de radicaux libres ainsi qu'une diminution de la peroxydation de lipides, possiblement en lien avec une stimulation de l'activité de la catalase et de la SOD (Yang *et al.*, 2013).

2.1.2.4.2.4.2.3. Action sur le NF-κB

Comme la plupart des nutraceutiques étudiés jusqu'ici, l'origine de ces capacités anti-apoptique, anti-inflammatoire et anti-catabolique est soupçonnée d'être en lien avec une inhibition de la translocation nucléaire du NF-κB. La curcumine agirait à deux niveaux : d'une part en inhibant la phosphorylation du IκBα ce qui empêche la libération du NF-κB et d'autre part en inhibant la phosphorylation de la sous-unité p65 du NF-κB, ce qui bloque sa translocation au noyau (Schulze-Tanzil *et al.*, 2004a ; Shakibaei *et al.*, 2007 ; Csaki *et al.*, 2009 ; Buhrmann *et al.*, 2011). L'ensemble du mécanisme d'action de la curcumine est résumé figure 25.

Figure 25 : Mécanisme d'action de la curcumine (Henrotin *et al.*, 2010)



Les traits noirs en gras indiquent les sites d'action de la curcumine

D'autres voies de signalisation cellulaire essentielles sont également envisagées notamment celles des MAPK, des phosphatidylinositol-3 kinases et de l'Akt (Shakibaei *et al.*, 2007 ; Buhrmann *et al.*, 2011 ; Shakibaei *et al.*, 2011).

2.1.2.4.2.5. Toxicité

La curcumine est une molécule reconnue comme sûre, elle a obtenu la certification GRAS accordée par la FDA (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Parmi les centaines d'essais cliniques réalisés en médecine humaine, aucun effet secondaire grave n'a été constaté (Kunnumakkara *et al.*, 2017). Les effets indésirables constatés sont principalement d'origine digestive : douleur abdominale,

nausée ou vomissements (Sharma *et al.*, 2007 ; Sharifi-Rad *et al.*, 2020). La curcumine ne semble pas présenter de toxicité aiguë ou chronique (Sharifi-Rad *et al.*, 2020). Les DL50 sont supérieures à 3,5 g/kg chez le chien, le rat et le singe (Sharma *et al.*, 2007).

En termes d'interaction médicamenteuse, la curcumine présentant une activité anti-thrombotique, il convient donc d'éviter de l'associer avec des médicaments de type anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. La curcumine peut également avoir des effets synergétique avec les antihypertenseurs et à l'inverse inhiber les anti-acides. (Sharifi-Rad *et al.*, 2020)

2.1.2.4.2.6. Posologie

Il n'y a pas de dosage recommandé chez le l'humain (Gregory *et al.*, 2008). Les différents essais cliniques réalisés emploient des doses variant entre 2 et 10 g par jour (Lopez, 2012a). Un seul essai clinique a été réalisé chez le chien, dans lequel une dose par voie orale de 4 mg/kg/j de curcuminoïdes est administrée pendant 56 jours (*cf.* tableau 15, partie 2.3) (Innes *et al.*, 2003).

Un tableau de synthèse regroupant les principales caractéristiques de l'ensemble des molécules présentées ci-dessus est proposé en annexe 3.

2.1.2.5. Autres composés

Les composés présentés ici ne sont étudiés que brièvement car aucun essai clinique mettant à l'épreuve leur efficacité seule n'a été réalisée chez le chien. Certains sont néanmoins retrouvés associés à d'autres nutraceutiques dans quelques essais cliniques (*cf.* partie 2.3) ainsi que dans les compléments alimentaires existants sur le marché vétérinaire français (*cf.* annexe 1).

2.1.2.5.1. *Acide ascorbique*

L'acide ascorbique ou vitamine C est retrouvé est essentiellement dans les fruits et les légumes trouve (Ameye et Chee, 2006). Il est connu pour son rôle antioxydant et c'est également une coenzyme permettant l'hydroxylation de la proline et de la lysine dans les fibrilles de collagène (Lopez, 2012a). En plus de son action antioxydante, elle posséderait *in vitro* une action anabolique en stimulant la synthèse de protéoglycanes et de collagène par les chondrocytes (Clark *et al.*, 2002). Néanmoins, les résultats des essais cliniques en médecine humaine sont contradictoires. Par ailleurs, le chien en produisant de manière endogène, sa supplémentation n'est pas recommandée (Budsberg et Bartges, 2006).

2.1.2.5.2. Acide salicylique

La salicine est concentrée dans l'écorce de *Salix alba*, communément appelé saule blanc. Elle est rapidement dégradée dans l'organisme en acide salicylique, connu pour ses effets anti-inflammatoire et analgésique (Ameye et Chee, 2006). Une étude *in vitro* réalisée sur des chondrocytes canins a observé une diminution de l'activation, induite par l'IL-1 β , du NF- κ B par un mélange d'extraits végétaux, dont *Salix alba*. Ceci suggère une possible activité anti-inflammatoire et anabolique (Shakibaei *et al.*, 2012). Quelques essais cliniques ont été menés chez l'Homme est n'ont pas réussi à prouver de manière convaincante son intérêt dans l'arthrose (Ameye et Chee, 2006). Peu de données sont disponibles concernant sa toxicité.

2.1.2.5.1. Alcaloïdes

Uncaria tomentosa et *Uncaria guianensis*, aussi appelés « griffe de chat », sont des vignes que l'on retrouve en Amazonie. Les principes actifs exacts ne sont pas connus. La standardisation des produits commercialisés est basée sur le contenu en alcaloïdes. L'écorce et les racines de la « griffe de chat » sont employés pour leurs effets antioxydant et anti-inflammatoire (Ameye et Chee, 2006 ; Budsberg et Bartges, 2006). Peu d'essais cliniques existent pour confirmer leur efficacité et sont de pauvre qualité (Ameye et Chee, 2006). De même, peu d'informations sont disponibles concernant leur toxicité.

2.1.2.5.1. Bromélaïne

La bromélaïne correspond à un mélange d'enzymes protéolytiques extrait des tiges et des fruits immatures des plants d'*Ananas comosus*. Elle est supposée présenter des effets anti-inflammatoire, analgésique et anti-œdémateux, cependant les essais cliniques réalisés en médecine humaine sont de pauvre qualité et les résultats se contredisent (Ameye et Chee, 2006 ; Lopez, 2012a ; Castrogiovanni *et al.*, 2016). Son profil de sécurité est inconnu.

2.1.2.5.2. Gallate d'épigallocatechine

Le gallate d'épigallocatechine est le composant majoritaire de la fraction phénolique retrouvée dans le thé vert (*Camellia sinensis*) et est connu pour ses capacités antioxydantes (Ahmed, 2010). Des études *in vitro* sur des chondrocytes humains ont mis en évidence des effets anti-cataboliques et anti-inflammatoire via l'inhibition de l'expression, induite par l'IL-1 β , de MMP et de cytokines inflammatoires. Ceci est probablement consécutif à son action inhibitrice sur la voie de signalisation des MAPK et sur l'activation du NF- κ B (Ahmed *et al.*, 2004 ; Rasheed *et al.*, 2009 ; Akhtar et Haqqi, 2011). Néanmoins, peu d'essais cliniques se sont penchés sur son efficacité dans le cadre de l'arthrose (Ahmed, 2010 ; Wang *et al.*, 2018). Son profil de sécurité semble bon (Ahmed, 2010).

2.1.2.5.1. Harpagosides

Les harpagosides sont des molécules de la famille des irinoïdes considérées comme étant les principes actifs retrouvés dans les plantes appartenant à l'espèce *Hargophytum procumbens*, aussi appelée « griffe du diable », vivant principalement en Afrique du Sud. Leurs racines et leurs tubercules sont séchés et réduits en poudre pour être utilisés en tant que complément alimentaire (Ameye et Chee, 2006). Les études *in vitro* ont démontré des propriétés anti-catabolique et anti-inflammatoire en inhibant l'expression de gènes régulant la production de MMP, de cytokines inflammatoires et de prostaglandines (Schulze-Tanzil *et al.*, 2004b ; Fiebich *et al.*, 2012). Les essais cliniques en médecine humaine semblent plutôt favorables et leur profil de sécurité est bon. (Lopez, 2012a ; Castrogiovanni *et al.*, 2016)

2.1.2.5.2. Méthylsulfonylméthane

Le méthylsulfonylméthane correspond à la forme oxydée du diméthylsulfoxyde (Ameye et Chee, 2006). Il est retrouvé en très petite quantité dans les fruits, le maïs, les tomates, le thé, le café et le lait mais il est très rapidement détruit lors de toute transformation (Beale, 2004 ; Ameye et Chee, 2006). Il est actuellement produit industriellement sous forme de complément à partir du diméthylsulfoxyde, lui-même issu du secteur industriel traitant la pulpe de bois (Beale, 2004).

Ses bénéfices supposés dans la gestion de l'arthrose sont une action analgésique, anti-inflammatoire et antioxydante mais peu d'études existent pour confirmer ces dires (Beale, 2004 ; Budsberg et Bartges, 2006). Certains suggèrent que le méthylsulfonylméthane pourrait compenser un éventuel déficit en soufre dans l'articulation arthrosique, délétère à la formation de molécules sulfurées telles que la CS ou certains antioxydants (Budsberg et Bartges, 2006 ; Lopez, 2012a). Les essais cliniques réalisés en médecine humaine montrent des résultats modérés (Ameye et Chee, 2006). Peu d'informations existent concernant sa toxicité et son usage n'est pas recommandé (Beale, 2004 ; Budsberg et Bartges, 2006).

2.1.2.5.3. Parthénolide

Le parthénolide, une lactone sesquiterpénique, est considéré comme le principal principe actif présent dans les feuilles et les fleurs de *Tanacetum parthenium*, communément appelé grande camomille. *In vitro*, le parthénolide semblerait se lier à l'I κ B α et inhiber la translocation nucléaire du NF- κ B (Kwok *et al.*, 2001). *In vivo*, l'administration orale d'extrait de *Tanacetum parthenium* a démontré un effet anti-nociceptif et anti-inflammatoire chez des rongeurs à inflammation articulaire induite (Jain et Kulkarni, 1999). Les essais cliniques sur l'arthrose réalisés en médecine humaine présentent des résultats mitigés. Le *Tanacetum parthenium* présente un bon profil de sécurité mais peut altérer les paramètres de l'hémostase (Setty et Sigal, 2005).

2.1.2.5.4. Phytostérols

Les phytostérols correspondent aux stérols synthétisés par les végétaux. Leurs principaux représentants sont le β -sitostérol, le campestérol et le stigmastérol. Ils sont retrouvés en grande quantité dans les huiles végétales, les noix et les céréales (Salehi *et al.*, 2020). Dans le cadre du traitement de l'arthrose, les phytostérols sont administrés sous la forme d'insaponifiables de soja et d'avocat, ceci correspondant à la fraction résiduelle de la réaction de saponification réalisée à partir d'huiles de soja et d'avocat (Christiansen *et al.*, 2015).

Les insaponifiables semblent présenter une action chondroprotectrice et anti-inflammatoire. Ils inhibent au niveau du cartilage l'expression génétique, induite par l'IL-1 β , des MMP-3 et -13, s'opposent à la diminution, induite par l'IL-1 β , de production des TIMP et augmentent l'expression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (Boumediene *et al.*, 1990 ; Henrotin *et al.*, 2003 ; Boileau *et al.*, 2009). Les insaponifiables pourraient également inhiber l'expression, spontanée ou induite par l'IL-1 β , de plusieurs cytokines, de la COX-2 et de la NO synthase inductible ainsi qu'augmenter la production de TGF aussi bien dans la synovie que dans le cartilage (Boumediene *et al.*, 1990 ; Henrotin *et al.*, 1998 ; Henrotin *et al.*, 2003 ; Altinel *et al.*, 2007 ; Au *et al.*, 2007 ; Boileau *et al.*, 2009). Ces effets seraient la conséquence de l'inhibition de la translocation nucléaire du NF- κ B, induite par l'IL-1 β , via l'abolition de la dégradation de son inhibiteur, l'I κ B α (Gabay *et al.*, 2008).

Les essais cliniques en médecine humaine donnent des résultats favorables en termes d'efficacité et de toxicité (Lopez, 2012a ; Wang *et al.*, 2018).

2.1.2.5.5. Tanins concentrés et flavonoïdes

Les tanins concentrés sont des polymères constitués d'une répétition d'unités flavan-3-ol liées entre elles par des liaisons C4-C8 ou C4-C6. Les flavonoïdes sont des polyphénols. Ces deux types de molécules sont notamment retrouvés dans la composition des feuilles de *Ribes nigrum*, communément appelé cassis ainsi que dans les fleurs de *Filipendula ulmaria*, communément appelée reine-des-prés (Garbacki *et al.*, 2002 ; Bijttebier *et al.*, 2016 ; Katanić *et al.*, 2016 ; Samardžić *et al.*, 2018).

Une étude *in vitro* sur des chondrocytes humains suggère que les tanins concentrés extraits de feuilles de *Ribes nigrum* possèderaient des capacités anti-inflammatoires en inhibant la production de PGE₂ (Garbacki *et al.*, 2002). Des flavonoïdes extraits de fleurs de *Filipendula ulmaria* ont également présenté des propriétés anti-inflammatoires lors de leur incubation *in vitro* avec des COX-1 et -2 en inhibant de l'activité de ces enzymes. Un autre protocole à base de flavonoïdes extraits de fleurs de *Filipendula ulmaria* mis en culture avec des plaquettes humaines *ex vivo* a mis en évidence une inhibition de la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires.

Les feuilles de *Ribes nigrum* et les fleurs de *Filipendula ulmaria* sont utilisées depuis des années dans les médecines traditionnelles européennes mais aucun essai clinique n'a été réalisé pour mettre à l'épreuve leur efficacité dans un contexte arthrosique et peu de données existent concernant leur toxicité.

2.2. Matériel et méthode : utilisation de l' « Evidence-Based Veterinary Medicine » et de la méthode de Vandeweerd *et al.*

Les essais cliniques testant les nutraceutiques présentés précédemment dans un contexte d'arthrose chez le chien ont été étudiés ici selon les principes de l' « Evidence-Based Veterinary Medicine » (EBVM) traduit en français par « médecine vétérinaire basée sur les preuves ». En particulier, ces protocoles ont été recherchés, triés, jugés et classés selon la méthodologie présentée dans la revue de Vandeweerd *et al.* en 2012 et portant également sur différents nutraceutiques employés chez le chien, le chat et le cheval (Vandeweerd *et al.*, 2012a).

2.2.1. Principes de l' « Evidence-Based Veterinary Medicine »

L' « Evidence-Based Medicine » est un concept ayant émergé en médecine humaine dans les années 90 avant d'être adopté une dizaine d'années plus tard en médecine vétérinaire sous le nom d' « Evidence-Based Veterinary Medicine ». Plusieurs définitions ont été proposées par différents auteurs, le principe étant *in fine* de combiner le jugement et l'expertise clinique du praticien avec la meilleure preuve scientifique disponible dans la littérature afin de prendre la meilleure décision clinique possible pour le patient, en considérant les besoins et les attentes dudit patient. Le but est de bannir les décisions basées uniquement sur les observations et l'expérience personnelle du clinicien (Schmidt, 2007 ; Vandeweerd *et al.*, 2012b).

Pour faciliter son utilisation, il existe une méthode d'EBVM communément admise et divisée en cinq étapes (Schmidt, 2007 ; Vandeweerd *et al.*, 2012b) :

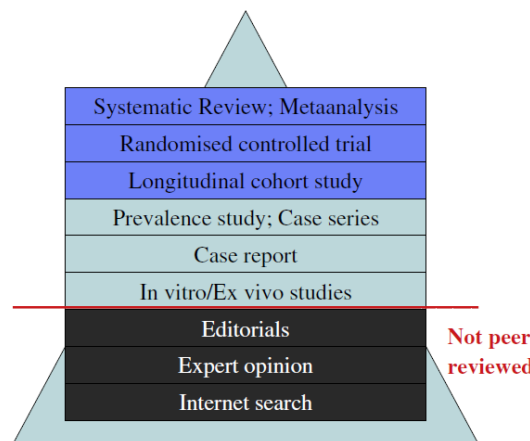
- **1^{re} étape** : identifier précisément les connaissances manquantes pour répondre au problème du patient et transformer cette situation en une question à laquelle une réponse pourra être apportée. Plusieurs acronymes existent pour aider le clinicien à formuler cette question, le plus connu étant la question PICO. La signification de cet acronyme est présentée dans le tableau 14.

Tableau 14 : Formulation de la question PICO (d'après Schmidt, 2007 ; Vandeweerd *et al.*, 2012b)

| Lettre | Signification |
|--------|--|
| P | Patient : quelles sont les caractéristiques du patient (âge, genre, race, <i>etc.</i>) ? |
| I | Intervention : quel est le traitement, la procédure, le facteur pronostique ou l'exposition recherché par le clinicien ? |
| C | Comparaison : pour évaluer l'efficacité de l'intervention sélectionnée, à quoi la comparer (aucun traitement, autre traitement, <i>etc.</i>) ? |
| O | Outcomes : quel est l'effet désiré par le clinicien de l'intervention (diminution de la sévérité des signes cliniques, augmentation de l'espérance de vie, <i>etc.</i>) ? |

- **2^e étape** : rechercher dans la littérature les publications pouvant répondre à la question formulée à l'étape 1.
- **3^e étape** : évaluer de manière critique les publications sélectionnées à l'étape 2 afin d'établir leur validité et leur pertinence pour répondre à la question formulée à l'étape 1. Il s'agit également de les comparer entre elles afin de choisir la meilleure preuve. La pyramide des preuves peut être utilisée pour comparer les différentes études (cf. figure 26). Elle se base sur la conception du protocole d'étude : plus une étude a éliminé ses biais via la randomisation, l'homogénéité des expositions et la mise en aveugle, plus elle est considérée comme fiable. Par ailleurs, plus l'échelon de la pyramide est élevé, moins le nombre d'études est important puisque les protocoles sont plus contraignants à mettre en place. Ceci est particulièrement vrai en médecine vétérinaire qui manque d'études à fort niveau de preuve.

Figure 26 : Pyramides des preuves (Vandeweerd *et al.*, 2012b)



- **4^e étape** : prendre en compte le contexte qui a amené le clinicien à se poser une question à l'étape 1. Le but est d'adapter le résultat de ces recherches à chaque situation particulière. Les solutions apportées sont basées sur la meilleure preuve existante mais doivent également être concrètes, c'est-à-dire réalisables par le clinicien et en accord avec les besoins du patient.
- **5^e étape** : comparer les résultats obtenus à ceux attendus et avoir un regard critique sur ces résultats et sur la démarche qui a conduit à obtenir ces résultats.

2.2.2. Présentation de la méthode de Vandeweerd *et al.*

L'analyse réalisée ici, se basant sur la méthode de Vandeweerd *et al.*, est une revue systématique, elle est donc supposée se situer en haut de la pyramide des preuves (cf. figure 26). Son but est d'aider les cliniciens souhaitant utiliser des nutraceutiques pour le traitement de l'arthrose du chien dans leur démarche d'EBVM. Il s'agit d'effectuer un premier tri entre les publications existantes ce jour et de déterminer lesquelles ont apporté des preuves convaincantes de l'efficacité des

nutraceutiques, seuls ou en combinaison, dans le traitement de l'arthrose du chien (étape 2 et 3 de la démarche d'EBVM, cf. partie 1.3.3.1).

La méthode employée dans la revue de Vandeweerd *et al.* se base elle-même sur un système d'évaluation en cinq étapes proposé par la FDA, auquel a été ajouté à la première étape un système de points élaboré par les auteurs de cette revue à l'aide de l'énoncé CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials ou Standards fusionnés dans la rédaction d'essais thérapeutiques) et des recommandations du Center of Evidence Based Medicine of Oxford (Centre de médecine basée sur les preuves d'Oxford). Elle ne s'intéresse qu'aux essais clinique de type contrôlé chez le chien à arthrose spontanée (Vandeweerd *et al.*, 2012a).

Les étapes de la méthode de Vandeweerd *et al.* sont les suivantes :

- **1^{re} étape** : évaluer la qualité des publications sur la qualité de leur protocole d'essai clinique et la qualité de leur rédaction d'article. Cette étape juge individuellement chaque publication sur un certain nombre de critères et lui attribue en fonction un score sur 100. Ces critères sont présentés en annexe 4 et 5. Les études ayant un score au-dessus de 60 sont considérées comme de haute qualité, les scores entre 45 et 60 sont intermédiaires et ceux en-dessous de 45 sont de pauvre qualité.
- **2^e étape** : évaluer la quantité de preuves disponibles dans la littérature. Cette étape prend en compte toutes les publications portant sur un même nutraceutique ou une même combinaison de nutraceutiques. Elle se base sur le nombre d'études publiées et sur le nombre d'individus testés. Vandeweerd *et al.* ont statué que la quantité est considérée comme adéquate pour un nombre d'étude supérieur à 3 avec un nombre d'animaux testés supérieur ou égal à 25 dans chaque groupe (traitement et contrôle). Toutes les autres situations sont considérées comme inadéquates.
- **3^e étape** : évaluer si l'étude a démontré ou non un effet du traitement statistiquement significatif. Cette étape est individuelle pour chaque publication.
- **4^e étape** : évaluer la cohérence des résultats publiés dans la littérature. Cette étape prend en compte toutes les publications portant sur un même nutraceutique ou une même combinaison de nutraceutiques. La cohérence est considérée adéquate si et seulement si toutes les études de qualité intermédiaire à haute s'accordent sur un même effet du traitement, sinon elle est inadéquate. Si seul un essai clinique a été mené sur un nutraceutique ou une combinaison de nutraceutiques, la cohérence ne peut pas être évaluée.
- **5^e étape** : statuer grâce aux quatre étapes précédentes sur le niveau de preuve global pour chaque nutraceutique ou combinaison de nutraceutiques. Le niveau de preuve est considérée comme fort pour les nutraceutiques dont la quantité et la cohérence d'études de qualité haute à intermédiaire ayant démontré un effet significatif sont adéquates. Il est considéré comme bas dans toutes les autres situations.

2.2.3. Stratégie de recherche et critères d'inclusion et d'exclusion

Seuls les essais cliniques publiés en anglais ou en français, avant mai 2021, contrôlés ou non contrôlés, concernant le chien et les nutraceutiques étudiés partie 2.1.2 ont été considérés pour l'inclusion. Les nutraceutiques doivent avoir été administrés soit seul, soit sous forme de mélange de plusieurs nutraceutiques, dans le but de traiter l'arthrose. Tous types de galéniques ont été acceptés, à condition que l'administration ait été par voie orale. L'arthrose peut être survenue naturellement ou avoir été induite chirurgicalement.

Les résultats doivent avoir été évalués sur des critères cliniques exclusivement, classés comme concernant :

- **La mobilité** : évaluation du degré de boiterie à froid ou à chaud, de la raideur, du niveau d'activité, de la capacité à se déplacer, courir, sauter, monter les escaliers, se relever, *etc.*
- **La douleur** : évaluation de la douleur à la palpation, à la mobilisation du membre, lors d'une suppression d'appui du membre controlatéral, pendant ou après un exercice, au repos, estimée sur la journée, *etc.*, ainsi par le recours à l'administration d'un analgésique de secours.
- **L'articulation** : évaluation du gonflement articulaire, de la présence de crépitements à la mobilisation de l'articulation, de l'amplitude de mouvement articulaire, de l'épaississement de la capsule articulaire et de l'amyotrophie du membre.
- **Le comportement** : évaluation du comportement global comme l'appétit, l'agressivité, *etc.*

Ces critères peuvent avoir été jugés par le propriétaire de l'animal, par un vétérinaire ou par un appareil donnant précisément une mesure, ils ont été considérés respectivement comme subjectifs, semi-objectifs et objectifs. Tous types d'outils d'évaluation de ces critères ont été inclus, qu'ils aient été testés comme valides et reproductibles ou non.

Les essais s'intéressant uniquement à l'effet du traitement testé sur les marqueurs biologiques indicateurs d'arthrose retrouvés dans le liquide synovial ou dans le sang et sur les aspects radiographiques ou histopathologiques des os et du cartilage ont été exclus. Si pertinents, ils ont été exposé précédemment pour chaque nutraceutique concerné (*cf.* partie 2.1.2). Les essais ayant employé des méthodes paracliniques en plus de critères cliniques ont été inclus, mais les descriptions et résultats des méthodes paracliniques ont été ignorés dans le cadre de cette analyse.

Les publications éligibles ont été recherchées grâce aux moteurs de recherche PubMed et VetMed Ressource en utilisant les mots clefs : [« nutraceutical » or « dietary supplements » or « glucosamine » or « chondroitin » or « hyaluronic acid » or « type II collagen » or « s adenosyl methionine » or « fish oil » or « krill oil » or « green lipped mussel » or « omega 3 » or « vitamine » or « tocopherol » or « boswellia » or « boswellic acid » or « curcuma » or « curcumin »] and [« osteoarthritis » or « degenerative joint disease »] and « dogs ». De plus, plusieurs revues portant sur le sujet des nutraceutiques utilisées dans l'arthrose du chien ont également été consultées (Beale, 2004 ; Henrotin *et al.*, 2005 ; Budsberg et Bartges, 2006 ; Johnston *et al.*, 2008

; Perea, 2012 ; Henrotin et Lambert, 2013 ; Comblain *et al.*, 2016 ; Bhathal *et al.*, 2017 ; Gencoglu *et al.*, 2020 ; Johnson *et al.*, 2020).

2.2.4. Mise en œuvre et adaptation de la méthode de Vandeweerd *et al.*

2.2.4.1. Sur le choix des articles et le classement des nutraceutiques et de leur combinaison

Contrairement au protocole de Vandeweerd *et al.*, les essais cliniques non contrôlés et ceux où l'arthrose a été induite chirurgicalement ont également été inclus.

Les essais cliniques sélectionnés ont été classés en deux grandes catégories : ceux où les nutraceutiques ont été administrés sous forme de compléments alimentaires de galéniques variées et dont la posologie a été calculée en mg/kg, et ceux où ils ont été administrés comme ingrédient présent au sein d'une alimentation complète spécialement formulée et dont la dose a été estimée en pourcentage de la ration donnée.

Les compléments alimentaires ont été regroupés en fonction de leur composition : nutraceutique seul ou combinaison des mêmes nutraceutiques. Dans le cas particulier des compléments alimentaires à base d'AG oméga-3, il a été décidé d'évaluer la chair de moule *Perna canaliculus*, l'huile de poisson et leurs dérivés séparément. En effet, comme mentionné précédemment, les compositions en EPA et DHA et les formules sous lesquelles l'EPA et la DHA sont retrouvées ne sont les mêmes en fonction des sources (*cf.* partie 2.1.2.3.1.1). Ainsi, l'étude des AG oméga-3 a été découpée en quatre nutraceutiques distincts : la chair de moule *Perna canaliculus* sous forme de poudre lyophilisée, la chair de moule *Perna canaliculus* sous forme d'extrait lipidique, l'huile de poisson classique et l'huile de poisson raffinée à l'origine des AG oméga-3 réestérifiés.

En ce qui concerne les alimentations complètes spécialement formulées, appelées « alimentations thérapeutiques », elles ont été analysées en fonction de leur source principale en AG oméga-3 (poudre de chair de moule *Perna canaliculus* ou huile de poisson).

Enfin, quand la nature soluble du CND n'a été pas précisée dans le protocole, il a été considéré par défaut comme insoluble.

2.2.4.2. Sur la méthode d'évaluation

La grille d'évaluation de la qualité des publications (étape 1), disponible en anglais, a été traduite en français pour son utilisation dans le cadre de cette thèse. Elle est présentée dans sa version originale en annexe 4 et dans sa version traduite en annexe 5. Une règle du « tout ou rien » a été employée, c'est-à-dire que pour chaque critère, soit tous les points ont été attribués, soit aucun. Pour obtenir les points, toutes les conditions du critère doivent avoir été validées, sinon la note de 0 a été attribuée pour ce critère. Une exception a été mise en place pour le critère « Un tableau montrant les caractéristiques démographiques de chacun des groupes est présenté, les groupes

témoins et les groupes testés sont comparables au commencement du protocole ». Les points ont été également accordés si ces caractéristiques étaient précisément décrites dans le texte et non présentées dans un tableau. Par ailleurs, bien que les critères aient été présentés triés par partie dans la grille d'évaluation selon le découpage classique d'un article « Introduction » « Matériel et méthodes », « Résultats » et « Discussion », les points ont quand même été accordés si une information supposée se trouver dans une partie a été retrouvée dans une autre partie. Enfin, les points concernant le critère « Il est mentionné si les résultats ont été analysés en intention de traiter ou en per protocole » ont également été attribués à tous les protocoles où la population employée dans les analyses a été clairement indiquée, même s'il n'a pas été écrit explicitement dans le texte les mots « per protocole » ou « intention to treat ».

La quantité de preuves (étape 2) a d'abord été jugée individuellement pour chaque article. Elle a été considérée comme suffisante pour chaque étude contrôlée où le protocole a compris un nombre d'animaux testés supérieur ou égal à 25 dans chaque groupe (traitement et contrôle). Elle était insuffisante sinon, en particulier dans le cas des études non contrôlées. La quantité de preuves globale a ensuite été jugée adéquate si un minimum de trois études avait une quantité de preuves individuelle suffisante et inadéquate sinon. Pour les nutraceutiques seuls et les combinaisons de nutraceutiques n'ayant été étudiés que par un seul essai clinique, la quantité de preuves a automatiquement été considérée comme inadéquate.

En ce qui concerne la significativité (étape 3), il a été indiqué pour chaque étude si les résultats ont été comparé au groupe contrôle ou aux valeurs de base mesurées avant le début du traitement. Dans le cas des études contrôlés par placebo, les résultats ont été considérés significatifs si et seulement si seul le groupe traité a présenté des résultats significativement différents des valeurs basales et non le groupe placebo. Par ailleurs, lorsque plusieurs méthodes d'évaluation (subjective, semi-objective ou objective) ont été employées dans un même essai clinique et que tous leurs résultats n'ont pas atteint la significativité, la significativité de l'étude a été notée « variable ». Dans ces cas, les méthodes présentant un résultat significatif, ou non, ont été précisées pour chaque étude.

Pour l'étape 4, il a été considéré que les essais cliniques ayant des résultats significatifs avec toutes leurs méthodes d'évaluation ou seulement une partie (significativité « variable ») étaient cohérents entre eux. Seuls les protocoles n'ayant pas réussi à atteindre la significativité avec aucune de leurs méthodes pouvait rendre la cohérence inadéquate. De plus, pour les nutraceutiques seuls et les combinaisons de nutraceutiques n'ayant été étudiés que par un seul essai clinique, la cohérence ne pouvant être évaluée, elle a été notée « not applicable » (sans objet).

Enfin, le niveau de preuve global final (étape 5) a été attribué par nutraceutique seul ou par combinaison de nutraceutique en considérant uniquement les protocoles étudiant le même nutraceutique ou la même combinaison de nutraceutiques. Dans le cas particulier des alimentations thérapeutiques, elles ont été regroupées avec les compléments alimentaires employant le même nutraceutique (poudre de chair de moule *Perna canaliculus* ou huile de poisson).

2.3. Résultats

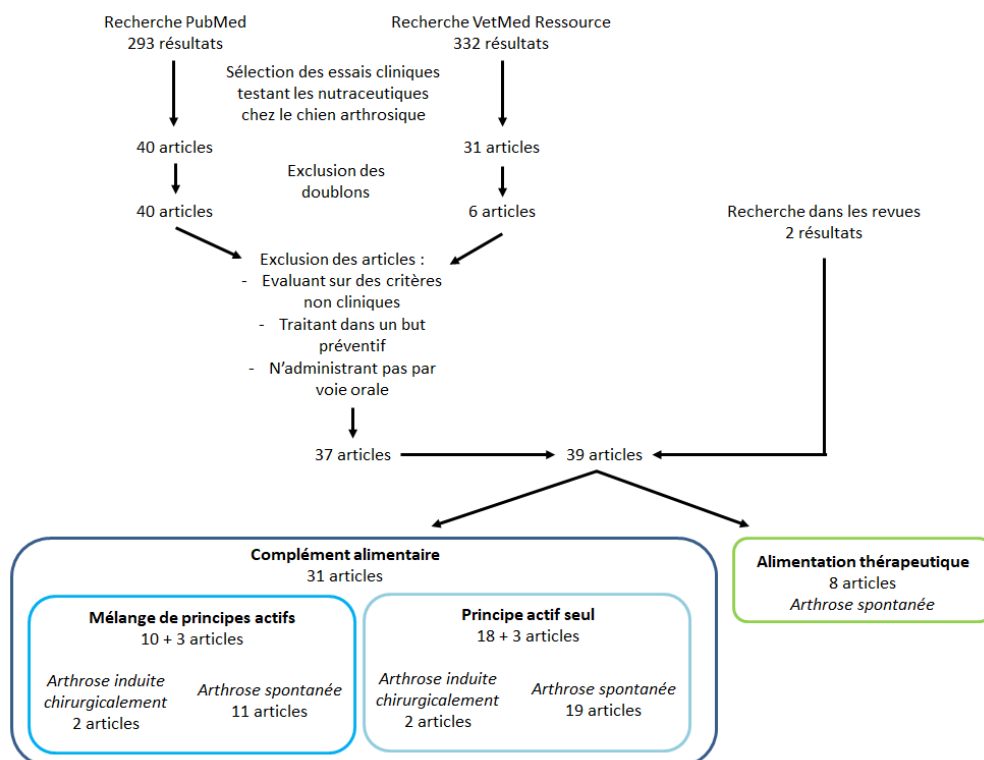
2.3.1. Publications sélectionnées

En utilisant les mots clefs présentés dans la partie 2.2.3, un total de 293 résultats a été obtenu sur le moteur de recherche PubMed et de 332 résultats sur le moteur de recherche VetMed Ressource. Tous les titres de ces articles ont été lus et seuls ceux semblant répondre aux critères d'inclusion détaillés partie 2.2.3 ont été retenus, ce qui correspondait à 40 articles pour la recherche sur PubMed et 31 articles pour la recherche sur VetMed Ressource. Sur les 31 articles éligibles obtenus par la recherche VetMed Ressource, 25 correspondaient à un doublon des articles retenus via PubMed et ont donc été retirés. Une fois ces doublons éliminés, en additionnant les résultats des deux moteurs de recherche employés, un total de 46 articles a été consulté. A partir de cette lecture, 9 articles ont été exclus car 6 essais présentaient uniquement des méthodes d'imagerie (radiographie) ou paracliniques (dosage de molécules dans le sang ou dans la synovie) d'évaluation des résultats du traitement, 2 essais avaient administré le traitement nutraceutique dans un but préventif et non curatif et 1 essai n'administrait pas le nutraceutique par voie orale. Au final, 37 articles ont été inclus à partir des moteurs de recherche.

Les revues s'intéressant à l'utilisation des nutraceutiques chez le chien arthrosique et mentionnés dans la partie 2.2.3 ont ensuite été consultées, en particulier les parties abordant les essais cliniques réalisés avec les nutraceutiques présentés en partie 2.1.2. Toutes les sources mentionnées dans ces dites parties ont été recherchées dans les bibliographies des revues en question et 2 articles n'ayant pas été identifiés grâce aux moteurs de recherches ont été sélectionnés.

Au total, 39 articles ont été inclus et évalués par la méthode de Vandeweerd *et al.*, dont 31 articles ont été classés dans la catégorie « complément alimentaire » (18 protocoles étudiant des nutraceutiques seuls, 10 protocoles étudiant des combinaisons de nutraceutiques et 3 protocoles étudiant les deux), et dont 8 ont été classés dans la catégorie « alimentation thérapeutique ». La figure 27 propose un organigramme résumant cette étape de sélection.

Figure 27 : Sélection des articles inclus à partir des moteurs de recherche et des revues



Ces articles ont été numérotés de 1 à 39 et leurs principales caractéristiques ont été détaillées dans le tableau 15 : auteurs, année de parution, nombres de nutraceutiques évalués et nature des nutraceutiques évalués, modèle d'arthrose (arthrose apparue spontanément ou induite chirurgicalement), présence d'un groupe contrôle positif, ou négatif, ou absence de groupe contrôle, mise en place d'une randomisation, ou non, mise en aveugle double, ou simple du vétérinaire ou du propriétaire, ou absence de mise en aveugle, nombres d'animaux dans le groupe contrôle, dans le groupe traité, et au total, posologie, durée de l'essai clinique, méthode d'évaluation des résultats (subjectif, semi-objectif et objectif) et présence d'un financement ou non.

Les posologies indiquées sont dans la majorité des cas des estimations calculées à partir des doses fournies soit par échelle de poids soit par rapport à la masse moyenne des animaux participant à l'étude, sauf dans les quelques cas où une posologie précise a été mentionnée dans le protocole.

En ce qui concerne le nombre d'animaux indiqué au total et dans chaque groupe, il correspond dans la majorité des cas aux seuls animaux inclus. Lorsque l'article n'a pas mentionné explicitement le nombre d'animaux éligibles, inclus et exclus, un astérisque a été ajouté.

Dans le cas où un essai a étudié plusieurs traitements nutraceutiques dans plusieurs groupes distincts, un seul numéro lui a été attribué, mais une ligne a été créée par nutraceutiques seuls ou en combinaison testés.

Enfin, les outils employés pour chaque méthode d'évaluation ainsi que les critères cliniques jugés (mobilité, douleur, articulation ou comportement) ont été recensés plus précisément dans le tableau en annexe 6.

Tableau 15 : Caractéristiques principales des essais cliniques sélectionnés et classés selon la méthode de Vanderweed et al.

| COMPLEMENT ALIMENTAIRE | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|-------|-------|--|-----------------------------|----------------------|-------------|
| Numéro de l'article | Auteurs et année | Nutraceutiques évalués | Nombre de nutraceutiques | Modèle d'arthrose | Présence d'un groupe contrôle | Rando-misation | Mise en aveugle | Nombre d'animaux inclus | | | Posologie (ordre de grandeur, par jour) | Durée de l'essai (en jours) | Mesure des résultats | Financement |
| | | | | | | | | C | T | Total | | | | |
| 1 | (Serra Aguado <i>et al.</i> , 2021) | AH | 1 | Chir | Oui (-) | Oui | Double | 25 | 30 | 55 | 1-2 mg/kg d'AH | 70 | SUB et SO | Oui |
| 2 | (Beynen <i>et al.</i> , 2010) | CH | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 15 | 15 | 30 | 0,8-10 g/kg de CH | 56 | SUB | NA |
| 3 | (Yoshinari <i>et al.</i> , 2015) | CND soluble | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Non | NA | NA | 20* | 10 mg/kg de CND | 150 | SO | Oui |
| 4 | (D'Altilio <i>et al.</i> , 2007) | CND insoluble | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 5* | 5* | 20* | 0,1-0,2 mg/kg de CND | 120 | SO | Oui |
| 5 | (De parole <i>et al.</i> , 2005) | CND insoluble | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Simple (prop) | NA | NA | 15* | 0,02-0,05 et 0,2-0,5 mg/kg de CND | 90 | SO | Oui |
| 6 | (Gupta <i>et al.</i> , 2012) | CND insoluble | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 7-10* | 7-10* | NA | 10 mg/animal (poids non précisés) de CND | 150 | SO et O | NA |
| 7 | (Peal <i>et al.</i> , 2007) | CND insoluble | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Non | 5* | 5* | 25* | 0,2-0,4 mg/kg de CND | 120 | SO | Oui |
| 8 | (Stabile <i>et al.</i> , 2019) | CND insoluble | 1 | Sp | Oui (+) | Oui | Simple (vet) | 24 | 22 | 46 | 1-2 mg/kg de CND | 30 | SUB et SO | Non |
| 9 | (Dobenecker <i>et al.</i> , 2002) | CS | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | NA | NA | 58 | 22 mg/kg de CS | 84 | SUB et SO | Oui |
| 10 | (Imhoff <i>et al.</i> , 2011) | SAMe | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 18 | 15 | 33 | 18 mg/kg de SAMe | 42 | SUB, SO et O | Oui |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--|--------------------------|---|------|--------------|-----|--------------|-----|-----|-----|--|-----|--------------|-----|
| 9 | (Dobenecker <i>et al.</i> , 2002) | CPC | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | NA | NA | 58 | 11 mg/kg de poudre lyophilisée | 84 | SUB et SO | Oui |
| 11 | (Bierer et Bui, 2002) | CPC | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 48* | 48* | 96* | 18-30 mg/kg de poudre lyophilisée | 42 | SO | Oui |
| 12 | (A. Hielm-Björkman <i>et al.</i> , 2009) | CPC | 1 | Sp | Oui (+ et -) | Oui | Double | 30 | 15 | 45 | 16-39 mg/kg pendant 10 jours puis 8-20 mg/kg de poudre lyophilisée | 56 | SUB, SO et O | Oui |
| 13 | (Pollard <i>et al.</i> , 2006) | CPC | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 38 | 43 | 81 | 17-75 mg/kg de poudre lyophilisée | 56 | SUB et SO | Oui |
| 14 | (Kwananocha <i>et al.</i> , 2016) | Extrait lipidique de CPC | 1 | Sp | Oui (+) | Oui | Simple (vet) | 10 | 10 | 40 | 30-34 mg/kg d'extrait lipidique | 28 | SO et O | Oui |
| 15 | (Hielm-Björkman <i>et al.</i> , 2012) | HP | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 36 | 35 | 71 | 90 mg/kg d'EPA et 20 mg/kg de DHA | 112 | SUB, SO et O | Oui |
| 16 | (Mehler <i>et al.</i> , 2016) | HP | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 41 | 33 | 74 | 50-160 mg/kg d'EPA et DHA | 84 | SO | Oui |
| 17 | (Sastravaha <i>et al.</i> , 2015) | ω3 réestérifiés | 1 | Sp | Non | Non | Non | 0 | 10* | 10* | 46 mg/kg d'EPA et 38 mg/kg de DHA | 28 | SO | Oui |
| 18 | (Sastravaha <i>et al.</i> , 2016) | ω3 réestérifiés | 1 | Sp | Non | Non | Non | 0 | 31* | 31* | 46 mg/kg d'EPA et 38 mg/kg de DHA | 28 | SO | Oui |
| 19 | (Rhouma, 2013) | Vit E | 1 | Chir | Oui (-) | Oui | Simple (vet) | 8* | 7* | 15* | 18 UI/kg de Vit E | 56 | SO et O | Oui |
| 20 | (Reichling <i>et al.</i> , 2004) | Résine boswellique | 1 | Sp | Non | Non | Non | 0 | 24 | 24 | 40 mg/kg de résine | 42 | SO et O | Oui |
| 21 | (Innes <i>et al.</i> , 2003) | Curcuminoïdes | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 29 | 25 | 54 | 4 mg/kg de curcuminoïdes | 56 | SUB, SO et O | Oui |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------------------------------------|--|---|------|--------------|-----|------------------------------|-------|-------|-----|---|-----|--------------|-----|
| 4 | (D'Altilio <i>et al.</i> , 2007) | GH + CS | 2 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 5* | 5* | 20* | 25-30 mg/kg de GH et 20-24 mg/kg de CS | 120 | SUB | Oui |
| 6 | (Gupta <i>et al.</i> , 2012) | GH + CS | 2 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 7-10* | 7-10* | NA | 2000 mg/animal de GH et 1600 mg/animal de CS (poids non précisés) | 150 | SUB et O | NA |
| 22 | (McCarthy <i>et al.</i> , 2007) | GH + CS | 2 | Sp | Oui (+) | Oui | Double | 19 | 16 | 35 | 21-45 mg/kg de GH et 16-33 mg/kg de CS | 70 | SO | Oui |
| 23 | (Moreau <i>et al.</i> , 2003) | GH + CS | 2 | Sp | Oui (+ et -) | Oui | Double | 49 | 19 | 68 | 33-75 mg/kg de GH et 27-60 mg/kg de CS pendant 30 jours puis 22-50 mg/kg de GH et 18-40 mg/kg de CS | 60 | SUB, SO et O | Oui |
| 24 | (Navarro Alves Souza et Matera, 2016) | Glucosamine (type de sel non précisé) + CS | 2 | Sp | Non | Non | Non | 0 | 18* | 18* | 30 mg/kg de G et 20 mg/kg de CS | 60 | O | NA |
| 25 | (Maihasap <i>et al.</i> , 2014) | GS + CS | 2 | Chir | Oui (-) | Oui | Simple ou double non précisé | 6* | 6* | 12* | 49-170 mg/kg de GS et 39-137 mg/kg de CS | 112 | SO | Oui |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------------------------------|--|---|------|---------|-----|--------------|-------|-------|-----|--|-----|--------------|-----|
| 26 | (Alves <i>et al.</i> , 2017) | GH + CS + AH | 3 | Sp | Oui (+) | Oui | Double | 4 | 10 | 14 | 32-80 mg/kg de GH, 24-60 mg/kg de CS et 1,2-3 mg/kg d'AH | 150 | SUB | NA |
| 4 | (D'Altilio <i>et al.</i> , 2007) | GH + CS + CND | 3 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 5* | 5* | 20* | 0,1-0,2 mg/kg de CND et 25-30 mg/kg de GH et 20-24 mg/kg de CS | 120 | SUB | Oui |
| 6 | (Gupta <i>et al.</i> , 2012) | GH + CS + CND | 3 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 7-10* | 7-10* | NA | 10 mg/animal de CND, 2000 mg/animal de GH et 1600 mg/animal de CS (poids non précisés) | 150 | SUB et O | NA |
| 14 | (Kwananocha <i>et al.</i> , 2016) | GH + CS + ISA | 3 | Sp | Oui (+) | Oui | Simple (vet) | 10 | 10 | 40 | 22-33 mg/kg de GH, 8-13 mg/kg de CS et 2-3 mg/kg d'ISA | 28 | SO et O | Oui |
| 27 | (Scott <i>et al.</i> , 2017) | GH + CS + ISA | 3 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 23 | 24 | 47 | 23-40 mg/kg de GH, 9-17 mg/kg de CS et 2-4 mg/kg d'ISA | 97 | SUB et O | NA |
| 28 | (Comblain <i>et al.</i> , 2015) | Curcuma + CH + Thé vert | 3 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 21 | 21 | 42 | 16-19 mg/kg de curucuma, 88-326 mg/kg de CH et 31-37 mg/kg d'extrait de thé vert | 90 | SUB, SO et O | Oui |
| 29 | (Martini <i>et al.</i> , 2017) | GH + CS + Flavonoïdes + Vit E + ω3 (source inconnue) | 5 | Chir | Oui (-) | Oui | Non | 7 | 6 | 13 | 8 mg/kg de GH, 12 mg/kg de CS, 3 mg/kg de flavonoïdes, 2 mg/kg de vit E et de ω3 | 90 | SO | Non |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------------------------------|--|----|----|---------|-----|--------|-----|-----|-----|---|----|----------|-----|
| 30 | (Musco <i>et al.</i> , 2019) | GS + CS + ω 3 (huile de krill) + Curcuma + <i>Ribes nigrum</i> + <i>Boswellia serrata</i> + <i>Harpagophytum procumbens</i> | 8 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 10* | 10* | 20* | 50 mg/kg de GS, 15 mg/kg d'huile de krill et 6 mg/kg de CS. Inconnue pour les autres principes actifs. | 90 | SO | Non |
| 31 | (Moreau <i>et al.</i> , 2014) | <i>Harpagophytum procumbens</i> + <i>Boswellia serrata</i> + <i>Ribes nigrum</i> + <i>Salix alba</i> + <i>Tanacetum parthenium</i> + <i>Ananas comosus</i> + Curcuma + ω 3 (source inconnue) + GS + MSM + CS + flavonoïdes + AH | 13 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 13 | 14 | 27 | 12-20 mg/kg d' <i>Harpagophytum</i> et de <i>Boswellia</i> , 3-5 mg/kg de <i>Ribes</i> , 3-4 mg/kg de <i>Salix</i> et de <i>Tanacetum</i> et 2-3 mg/kg d'oméga-3 pendant 29 jours puis 3-5 mg/kg d' <i>Harpagophytum</i> , de <i>Ribes</i> et de CS, 9-15 mg/kg de <i>Boswellia</i> , 2-3 mg/kg d' <i>Ananas</i> , d'oméga-3 et de curcuma, 15-25 mg/kg de GH et 5-6 mg/kg de MSM | 56 | SUB et O | Oui |

ALIMENTATION THERAPEUTIQUE

| Numéro de l'article | Auteurs | Nutraceutiques évalués | Nombre de nutraceutiques | Modèle d'arthrose | Présence d'un groupe contrôle | Randomisation | Mise en aveugle | Nombre d'animaux inclus | | | Posologie (ordre de grandeur dans la ration journalière) | Durée de l'essai (en jours) | Outils de mesures des résultats | Financement |
|---------------------|--------------------------------------|---|--------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|-----------------|-------------------------|-----|-------|--|-----------------------------|---------------------------------|-------------|
| | | | | | | | | C | T | Total | | | | |
| 32 | (Bui et Bierer, 2001) | CPC (Alimentation expérimentale) | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 17* | 14* | 31* | 0,3% de poudre lyophilisée | 42 | SO | Oui |
| 33 | (Rialland <i>et al.</i> , 2013) | CPC (Royal Canin®, formulation n'étant pas disponible sur le marché français en 2021) | 1 | Sp | Non | Non | Double | 0 | 30 | 30 | 0,3% de poudre lyophilisée | 60 | SUB et O | Oui |
| 34 | (Servet <i>et al.</i> , 2006) | CPC (Royal Canin® formulation n'étant pas disponible sur le marché français en 2021) | 1 | Sp | Non | Non | Non | 0 | 85 | 85 | Pourcentage d'inclusion inconnu | 50 | SO | Oui |
| 35 | (D. A. Fritsch <i>et al.</i> , 2010) | HP (Hill's® Prescription Diet® Canine j/d, cf. annexe 2) | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 57 | 52 | 109 | 0,4 à 0,5% d'EPA et 0,3 à 0,6% de DHA, ratio ω6:ω3 de 0,75 | 84 | SUB et SO | Oui |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------------------------------|---|---|----|---------|-----|--------|----|-----|-----|---|-----|--------------|-----|
| 36 | (D. Fritsch <i>et al.</i> , 2010) | HP (Alimentation expérimentale) | 1 | Sp | Oui (+) | Oui | Double | 55 | 122 | 177 | 1,98% et 2,94% d'EPA et de DHA dans la ration, ratio $\omega 6:\omega 3$ de 0,63 et de 0,46 | 90 | SO | Oui |
| 37 | (Moreau <i>et al.</i> , 2012) | HP (Purina®, formulation n'étant pas disponible sur le marché français en 2021) | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 14 | 14 | 28 | 0,53% d'EPA et 0,55% de DHA, ratio $\omega 6:\omega 3$ de 1,3 | 91 | SUB et O | Oui |
| 38 | (Roush <i>et al.</i> , 2010a) | HP (Hill's® Prescription Diet® Canine j/d, cf. annexe 2) | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 56 | 71 | 127 | 0,4 à 0,5% d'EPA et 0,3 à 0,6% de DHA, ratio $\omega 6:\omega 3$ de 0,75 | 168 | SUB et SO | Oui |
| 39 | (Roush <i>et al.</i> , 2010b) | HP (Hill's® Prescription Diet® Canine j/d, cf. annexe 2) | 1 | Sp | Oui (-) | Oui | Double | 16 | 22 | 38 | 0,4 à 0,5% d'EPA et 0,3 à 0,6% de DHA, ratio $\omega 6:\omega 3$ de 0,75 | 90 | SUB, SO et O | Oui |

AH : acide hyaluronique, CH : collagène de type II hydrolysé, CND : collagène de type II non dénaturé, CS : chondroïtine sulfate, SAME : S- adénosylméthionine, CPC : chair de moule *Perna canaliculus*, HP : huile de poisson, $\omega 3$: acide gras omega-3, Vit E : vitamin E, GH : glucosamine hydrochloride, GS : glucosamine sulfate, ISA : insaponifiables soja et d'avocat, MSM : méthylsulfonylméthane, Chir : induit chirurgicalement, Sp : développé spontanément, Oui (+) : contrôle positif, Oui (-) : contrôle négatif, Simple (vet) : mise en aveugle simple du vétérinaire, Simple (prop) : mise en aveugle simple du propriétaire, SUB : subjectif, SO : semi-objectif, O : objectif, NA : not applicable (sans objet), un astérisque signifie que le nombre d'animaux indiqué n'a pas été précisément décrit dans le protocole comme concernant les éligibles ou les inclus

D'après ces articles, les nutraceutiques les plus largement étudiées dans le cadre de l'arthrose chez le chien sont donc le CND insoluble, l'huile de poisson (sous forme de complément alimentaire et d'alimentation thérapeutique), la poudre de chair de moule *Perna canaliculus* (sous forme de complémentaire alimentaire et d'alimentation thérapeutique) et la glucosamine en association avec la CS. A l'inverse, l'AH, le CH, la SAME, la vitamine E, les acides boswelliques, les curcuminoïdes n'ont à ce jour que très peu été considérés. Enfin, quelques essais uniques existent sur des mélanges variés de nutraceutiques, allant parfois jusqu'à 13 nutraceutiques combinés.

La majorité des modèles d'arthrose sont spontanés avec seulement 4 articles ayant mis en place un protocole d'arthrose induite chirurgicalement.

Il a été noté que la majorité des études (25 essais sur 39) étaient des protocoles contrôlés avec randomisation et double mise en aveugle. Seules 6 études étaient non contrôlées. 3 études ont été classées comme contrôlées sans mise en aveugle : 1 ayant clairement indiqué être ouverte et 2 n'ayant pas précisé si elle était mise en aveugle ou non. Enfin, 4 études étaient contrôlées avec une mise en aveugle simple du propriétaire ou du vétérinaire et 1 étude n'a pas précisé son type de mise en aveugle. Parmi les protocoles contrôlés avec randomisation et double mise en aveugle, 20 ont été contrôlés avec un placebo, 3 avec un contrôle positif et 2 avec les deux types de contrôle.

En ce qui concerne la durée des essais cliniques, elles ont été courtes avec la majorité des essais durant moins de 90 jours (23 essais sur 39). Quelques essais ont culminé à 150 jours ou plus (4 essais sur 39), ce qui reste des périodes courtes comparées aux études réalisées en médecine humaine pouvant s'étaler jusqu'à plusieurs années.

Les signes cliniques évalués ont concerné dans la très grande majorité des cas la mobilité (38 essais sur 39), très fréquemment associée à l'évaluation de la douleur (35 essais sur 39). Quelques essais se sont penchés sur l'inspection, la palpation et la mobilisation des articulations atteintes (18 essais sur 39) et de plus rares ont également apprécié l'impact de l'arthrose et de son traitement sur le comportement général de l'animal (3 sur 39 essais).

Pour les méthodes d'évaluation, la plus fréquemment employée a été l'évaluation semi-objective simple (15 essais sur 39) suivie de la triple évaluation subjective/semi-objective/objective (7 essais sur 39). Les autres études ont employé des protocoles mixtes subjectif/objectif, semi-objectif/objectif ou subjectif/objectif pour 14 essais et des protocoles simples subjectif ou objectif pour 3 essais.

Les outils de mesures ont été très variés (*cf.* annexe 6) :

- **Pour les méthodes subjectives** (19 essais sur 39) : des VAS (6 essais sur 19), des échelles élaborées par les auteurs du protocole (8 essais sur 19), des questionnaires tels que le LOAD, le CBPI, le HCPI et le CSOM (8 essais sur 19) et le recours en analgésique supplémentaire (1 essai sur 19).
- **Pour les méthodes semi-objectives** (32 essais sur 39) : quasiment systématiquement des échelles élaborées, soit par les auteurs du protocole (19 essais sur 32), soit tirées d'un autre essai (12 essais sur 32) provenant parfois des mêmes auteurs, et pouvant être dans de rares cas associé à une VAS (2 essais sur 32) ou à une adaptation du

dosage en analgésique administré en parallèle au traitement nutraceutique (1 essai sur 32).

- **Pour les méthodes objectives** (16 essais sur 39) : le plateau de force dans la majorité des cas (13 essais sur 16), le moniteur d'activité (3 essais sur 16), la goniométrie (2 essais sur 16) et l'activité électrodermale (1 essai sur 16).

Enfin, la plupart des études ont été financé (31 essais sur 39), en notant que 5 essais n'ont pas précisé s'ils avaient reçu des fonds.

2.3.2. Précisions sur les scores de qualité

Les notes de qualités attribuées à chaque article sont présentées en annexe 7. Au total, les scores de qualité de 15 articles ont été classés comme « bas », 8 comme « intermédiaire » et 16 comme « haut ».

De manière attendue, les essais non contrôlés ont tous reçu des scores de qualité bas à intermédiaire.

Il a été constaté par ailleurs que sur les 25 essais contrôlés avec randomisation et double mise en aveugle, seuls 14 essais ont été notés comme de qualité élevée. En effet, 4 articles ont été jugés de qualité intermédiaire et 6 de qualité basse. Les éléments les ayant pénalisés était donc le manque de précisions dans la rédaction de leur article, puisque les essais contrôlés avec randomisation et double mise en aveugle sont considérées comme le meilleur type de protocole existant.

Hormis les aspects concernant le type d'étude (présence d'un groupe contrôle, d'un placebo, d'une randomisation ou d'une mise en aveugle), de manière globale, les critères portant sur la qualité de rédaction des articles ayant reçu le plus et le moins de points ont été résumés dans le tableau 16.

Les essais de qualité élevée ont porté principalement sur l'huile de poisson (7 essais de qualité élevée sur le total des 16 études de score de qualité haut et sur les 7 essais portant sur ce nutraceutique). A l'inverse, la plupart des protocoles portant sur le CND insoluble (4 essais sur 5), sur la combinaison de glucosamine et de CS (4 essais sur 6), ainsi que sur la poudre de chair de moule *Perna canaliculus* (4 essais sur 7) ont reçu un score de qualité bas.

Pour les autres nutraceutiques, seuls ou en combinaison, le nombre d'essais existant était faible (1 à 2 par nutraceutique ou combinaison de nutraceutiques), et leur score de qualité était variable. Un score élevé a été attribué aux protocoles étudiant l'extrait lipidique de chair de moule *Perna canaliculus*, le curcuma, la combinaison de GH, de CS et d'ISA, la combinaison de curcuma, de CH et de thé vert et enfin la combinaison d'*Harpagophytum procumbens*, de *Boswellia serrata*, de *Ribes nigrum*, de *Salix alba*, de *Tanacetum parthenium*, d'*Ananas comosus*, de curcuma, d'AG oméga 3 (de source inconnue), de GS, de MSM, de CS, de flavonoïdes et d'AH.

Tableau 16 : Critères péjoratifs ou positifs les plus souvent retrouvés dans l'évaluation de la qualité de rédaction des articles sélectionnés selon la méthode de Vandeweerd *et al.*

| Critères péjoratifs | Critères positifs |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - L'identification du type d'étude dans le titre a été peu précisée - Les critères d'éligibilité, d'inclusion, d'exclusion et les conditions et lieux de récolte de données ont souvent été présentés de manière incomplète - Les raisons du choix de la taille des échantillons ont très rarement été explicitées - La mise en place de la randomisation et de la mise en aveugle (séquence d'attribution, contraintes imposées, mécanisme de dissimulation de la séquence, packaging des produits, <i>etc.</i>) ont souvent été peu détaillées et les responsables du bon déroulement de ces étapes ont rarement été mentionnés. <ul style="list-style-type: none"> - Les nombres de participants éligibles, inclus, exclus, avant le début du protocole ou pendant, et ayant été perdu de vue n'ont pas toujours été précisément détaillés - Les dates de la période de recrutement et de la période de suivi, sauf rares exceptions, n'ont jamais été précisées - Les caractéristiques démographiques des groupes contrôle et testé ont rarement été rigoureusement présentées, ne permettant donc pas de juger de la comparabilité des groupes <ul style="list-style-type: none"> - La population incluse dans les analyses statistiques (étude de type « intention de traiter » ou « <i>per protocole</i> ») a très régulièrement été omise - Les limites de nombreuses études n'ont pas été discutées et très peu d'essais se sont penchés sur la question de la généralisation - Les conflits d'intérêt ont rarement été déclarés | <ul style="list-style-type: none"> - La plupart des articles ont présenté un résumé structuré, une introduction complète et précise mettant en place le contexte et les hypothèses posées ainsi qu'une référence à un protocole éthique <ul style="list-style-type: none"> - Les protocoles des groupes témoin et testé ont clairement été détaillés dans la très grande majorité des cas - Les outils statistiques employés, les résultats bruts et les résultats d'analyse ont, dans la grande majorité des cas, été proprement exposés - Les effets secondaires, ou leur absence, ont été mentionnés dans la plupart des essais - Les résultats ont été interprétés dans la grande majorité des discussions de manière cohérente, en prenant en compte les publications traitant du même thème existant dans la littérature - Les sources de financement, ou leur absence, ont pratiquement systématiquement été mentionnées |

2.3.3. Conclusions sur le niveau de preuve global

Les résultats finaux du classement des essais cliniques sélectionnés selon les cinq étapes de la méthode de Vandeweerd *et al.* ont été présentés dans le tableau 17.

In fine, seule l'huile de poisson a obtenu un niveau de preuve satisfaisant, avec des protocoles de qualité élevé, en quantité suffisante, aussi bien en termes d'animaux par groupe que de nombre d'articles total, et présentant des résultats significatifs et cohérents entre eux.

Tableau 17 : Classement des essais cliniques sélectionnés selon la méthode de Vandeweerd *et al.*

| Nutraceutique évalué | AH | CH | CND soluble | CND | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| <i>Numéro de l'article</i> | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 - Qualité | Intermédiaire | Bas | Bas | Bas | Bas | Bas | Bas | Haut |
| 2 - Quantité individuelle | Inadéquat | Inadéquat | Inadéquat | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant |
| 2 - Quantité globale | | | | Inadéquat | | | | |
| 3 - Association statistique significative | NS | S | S | S | S | S | S | Variable (S pour SUB, NS pour SO) |
| 3 - Critère de comparaison | | Valeurs basales | Groupe contrôle | Valeurs basales | Groupe contrôle | Valeurs basales | Valeurs basales | Valeurs basales |
| 4 - Cohérence | NA | NA | NA | Adéquat | | | | |
| 5 - Niveau de preuve global | Bas | Bas | Bas | Bas | | | | |

| Nutraceutique évalué | CS | SAMe | CPC | | | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|--------------------|--|--------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------|
| <i>Numéro de l'article</i> | 9 | 10 | 9 | 11 | 12 | 13 | 32 | 33 | 34 |
| 1 - Qualité | Bas | Haut | Bas | Bas | Haut | Intermédiaire | Bas | Intermédiaire | Bas |
| 2 - Quantité individuelle | Inadéquat | Inadéquat | Suffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Suffisant |
| 2 - Quantité globale | | | Inadéquat | | | | | | |
| 3 - Association statistique significative | NS | NS | NS | S | Variable (S pour SUB et SO, NS pour O) | S | S | Variable (S pour O, NS pour SUB) | S |
| 3 - Critère de comparaison | | | | Groupe contrôle | Groupe contrôle | Groupe contrôle | Groupe contrôle | Valeurs basales | Valeurs basales |
| 4 - Cohérence | NA | NA | Inadéquat | | | | | | |
| 5 - Niveau de preuve global | Bas | Bas | Bas | | | | | | |

| Nutraceutique évalué | Extrait lipidique de CPC | HP | | | | | | |
|---|--------------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|--|
| | | 15 | 16 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 |
| <i>Numéro de l'article</i> | 14 | 15 | 16 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 |
| 1 - Qualité | Haut | Haut | Haut | Haut | Haut | Haut | Haut | Haut |
| 2 - Quantité individuelle | Inadéquat | Suffisant | Suffisant | Suffisant | Suffisant | Insuffisant | Suffisant | Insuffisant |
| 2 - Quantité globale | | Adéquat | | | | | | |
| 3 - Association statistique significative | S | Variable (S pour SUB et O, NS pour SO) | S | S | S | S | Variable (S pour SUB, NS pour SO) | Variable (S pour SO et O, NS pour SUB) |
| 3 - Critère de comparaison | Valeurs basales | Valeurs basales | Groupe contrôle | Groupe contrôle | Groupe contrôle | Valeurs basales | Groupe contrôle | Valeurs basales |
| 4 - Cohérence | NA | Adéquat | | | | | | |
| 5 - Niveau de preuve global | Bas | Haut | | | | | | |

| Nutraceutique évalué | ω3 réestérifiés | | Vit E | Résine boswellique | Curcuma | GH + CS + AH | GH + CS + CND | |
|---|------------------|-----------------|------------------|---------------------------------|--|------------------|------------------|------------|
| | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 26 | 4 | 6 |
| <i>Numéro de l'article</i> | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 26 | 4 | 6 |
| 1 - Qualité | Bas | Bas | Intermédiaire | Intermédiaire | Haut | Intermédiaire | Bas | Bas |
| 2 - Quantité individuelle | Inadéquat | | Inadéquat | Inadéquat | Inadéquat | Inadéquat | Inadéquat | |
| 2 - Quantité globale | | | | | | | | |
| 3 - Association statistique significative | S | S | S | Variable (S pour SO, NS pour O) | Variable (S pour SO, NS pour SUB et O) | NS | S | NS |
| 3 - Critère de comparaison | Valeurs basales | Valeurs basales | Groupe contrôle | Valeurs basales | Groupe contrôle | | Valeurs basales | |
| 4 - Cohérence | Adéquat | | NA | NA | NA | NA | Inadéquat | |
| 5 - Niveau de preuve global | Bas | | Bas | Bas | Bas | Bas | Bas | |

| Nutraceutique évalué | G + CS | | | | | | GH + CS + ISA | |
|---|----------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------|
| | <i>Numéro de l'article</i> | 4 | 6 | 22 | 23 | 24 | 25 | 14 |
| 1 - Qualité | Bas | Bas | Haut | Intermédiaire | Bas | Bas | Haut | Haut |
| 2 - Quantité individuelle | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Insuffisant | Inadéquat | |
| 2 - Quantité globale | Inadéquat | | | | | | | |
| 3 - Association statistique significative | NS | Variable (S pour SUB, NS pour O) | S | NS | NS | NS | NS | NS |
| 3 - Critère de comparaison | | Valeurs basales | Groupe contrôle | | | | | |
| 4 - Cohérence | Inadéquat | | | | | | Adéquat | |
| 5 - Niveau de preuve global | Bas | | | | | | Bas | |

| Nutraceutique évalué | Curcuma + CH + Thé vert | GH + CS + Flavonoïdes + Vit E + ω 3 (source inconnue) | GS + CS + ω 3 (HK) + Curcuma + <i>Ribes nigrum</i> + <i>Boswellia serrata</i> + <i>Harpagophytum procumbens</i> | <i>Harpagophytum procumbens</i> + <i>Boswellia serrata</i> + <i>Ribes nigrum</i> + <i>Salix alba</i> + <i>Tanacetum parthenium</i> + <i>Ananas comosus</i> + Curcuma + ω 3 (origine inconnue) + GS + MSM + CS + flavonoïdes + AH |
|---|--|--|--|---|
| <i>Numéro de l'article</i> | 28 | 29 | 30 | 31 |
| 1 - Qualité | Haut | Intermédiaire | Intermédiaire | Haut |
| 2 - Quantité individuelle | Inadéquat | Inadéquat | Inadéquat | Inadéquat |
| 2 - Quantité globale | | | | |
| 3 - Association statistique significative | Variable (S pour O, NS pour SUB et SO) | NS | S | Variable (S pour O, NS pour SUB) |
| 3 - Critère de comparaison | Groupe contrôle | | Groupe contrôle | Valeurs basales |
| 4 - Cohérence | NA | NA | NA | NA |
| 5 - Niveau de preuve global | Bas | Bas | Bas | Bas |

AH : acide hyaluronique, CH : collagène de type II hydrolysé, CND : collagène de type II non dénaturé, CS : chondroïtine sulfate, SAmé : S- adénosylméthionine, CPC : chair de moule *Perna canaliculus*, HP : huile de poisson, ω 3 : acide gras omega-3, Vit E : vitamin E, G : glucosamine, GH : glucosamine hydrochloride, GS : glucosamine sulfate, ISA : insaponifiables soja et d'avocat, MSM : méthylsulfonylméthane, S : significatif, NS : non significatif, SUB : subjectif, SO : semi-objectif, O : objectif, NA : not applicable (sans objet)

Les cases présentant une trame de fond gris clair et une police en gras correspondent aux critères péjoratifs dans l'évaluation du niveau de preuve global (étape 5)

Ce qui a fait défaut aux publications dans l'évaluation de leur niveau de preuve global a été mis en gras sur une trame de fond gris clair dans le tableau 17.

Pour la majorité des nutraceutiques seuls ou en combinaison, le problème principal a été le manque de publications à leur sujet. Ceci a concerné l'AH, le CH, le CND soluble, la CS, la SAME, l'extrait lipidique de chair de moule *Perna canaliculus*, les AG oméga-3 réestérifiés, la vitamine E, la résine boswellique, le curcuma, la combinaison de GH, de CS et d'AH, la combinaison de GH, de CS et de CND, la combinaison de GH, de GS et d'ISA, la combinaison de curcuma, de GH et de thé vert ainsi que les combinaisons formulées à base de 5, 8 et 13 nutraceutiques (cf. tableau 15). Comme mentionné précédemment, chacun n'a présenté qu'un à deux essais cliniques évaluant leur effet chez le chien arthrosique, ce qui n'est pas suffisant pour permettre de tirer des conclusions, et a abouti à niveau de preuve bas.

En étudiant plus précisément les trois autres nutraceutiques, seuls ou en mélange, les plus représentés dans la littérature, les facteurs préjoratifs observés ont été :

- **Pour le CND insoluble** : des articles de qualité jugée basse (4 essais sur 5), bien que tous les protocoles en question étaient a *minima* contrôlés par placebo et randomisés, avec un nombre insuffisant d'animaux employés dans les groupes témoin et testé. Il a été noté que, pour ces articles (numérotés 4, 5, 6 et 7), plusieurs auteurs ont été retrouvés en commun et les protocoles, notamment les méthodes d'évaluation des résultats, ont été similaires. Les résultats ont semblés prometteurs puisque les 5 essais existant sur le CND étaient cohérents entre eux en démontrant une amélioration significative des signes cliniques. Néanmoins, le niveau de preuve reste, à ce jour, considéré comme faible.
- **Pour la poudre de chair de moule *Perna canaliculus*** : une majorité d'articles avec un mauvais score de qualité (4 essais sur 7). Néanmoins, 3 essais ont été évalués de niveau intermédiaire à élevé, ce qui, en termes de quantité de preuves globale, aurait été acceptable si le nombre d'animaux par groupe contrôle et testé avait été suffisant, mais cela n'a pas été le cas. Par ailleurs, un essai n'a pas réussi à démontrer d'effet favorable significatif. Au final, le niveau de preuve a, là aussi, été estimé bas.
- **Pour la combinaison de glucosamine et de CS** : tous les critères. Les articles de qualité jugée satisfaisante étaient en nombre insuffisant (2 essais sur 6). Aucun protocole n'a présenté une quantité individuelle satisfaisante. Et les résultats étaient non cohérents et peu favorables, avec 4 essais n'ayant pas réussi à démontrer une amélioration significative des signes cliniques. Dans ce cas, le niveau de preuve a indéniablement été classé comme faible.

2.4. Discussion

Malgré le nombre d'année s'étant écoulé depuis la publication de la revue de Vandeweerd *et al.*, ayant sélectionné des articles antérieurs à 2011, et bien que 24 articles supplémentaires aient été inclus, les conclusions restent les mêmes dix ans après. Seule l'huile de poisson semble avoir fait ses preuves de manière convainquante.

Néanmoins, dans l'avenir, avec des essais cliniques de meilleure qualité, notamment en ce qui concerne la description de la partie « matériel et méthode » dans la rédaction des articles, et surtout plus d'animaux inclus dans les groupes témoin et testé, des preuves pourraient émerger concernant la poudre de chair de moule *Perna canaliculus* et le CND insoluble. Les mêmes problèmes se posent chez l'Homme où ces nutraceutiques semblent prometteurs mais sont employés prudemment par manque de preuves en quantité et en qualité satisfaisantes (Ulbricht *et al.*, 2009 ; Van Vijven *et al.*, 2012 ; Liu *et al.*, 2018 ; Honvo *et al.*, 2020 ; Abshirini *et al.*, 2021).

A l'inverse, bien qu'il ne soit pas possible de convenir à une absence d'effet certaine de la combinaison de glucosamine et de CS, les informations réunies jusqu'ici sont peu en faveur et rejoignent ce qui est également soupçonné en médecine humaine (Miller, 2011 ; Liu *et al.*, 2018).

Il est difficile de conclure concernant les autres nutraceutiques, les éléments existant dans les ressources disponibles à ce jour étant trop minces.

Par ailleurs, contrairement à ce qui était indiqué dans la littérature, une majorité d'article ayant été jugé de qualité élevée a été recensée dans cette analyse. Ceci n'était pas attendu puisqu'il est plutôt communément admis que peu de protocoles en médecine vétérinaire, par manque de financement, arrivent à mettre en place des études prospectives, contrôlées, randomisées et mises en aveugle (Innes, 2007 ; Vandeweerd *et al.*, 2012c).

La grande partie des essais ayant été sélectionnés dans cette étude ont reçu une source de financement, pour certaines provenant des laboratoires responsables de la mise sur le marché du produit testé. Il est à noter que, dans la majorité des cas, les conflits d'intérêt n'ont pas été mentionnés.

Enfin, comme toute étude, ce travail présente plusieurs limites.

Une partie de ces limites est propre à la méthodologie employée dans cette analyse et a déjà été discutée dans la revue de Vandeweerd *et al.*, ces éléments ne seront donc pas été répétés ici.

Il sera néanmoins rajouté que cette analyse est subjective. Elle a été réalisée par une seule personne, une étudiante vétérinaire ayant encore peu de recul et peu d'expérience dans le domaine, contrairement à celle de Vandeweerd *et al.*, rédigée en partie par des spécialistes, et dont les scores, en particulier ceux de qualité, ont *a minima* été discutés par 2 personnes.

De plus, la grille de score de qualité, telle qu'elle a été conçue, n'a pas été discriminante entre les modèles d'arthrose spontanée et ceux où l'arthrose a été induite chirurgicalement. Les modèles chirurgicaux proposent pourtant des résultats moins facilement généralisables à la population des chiens arthrosiques alors que la revue de Vandeweerd *et al.* avait inclus ces modèles dans son étude chez les chevaux.

Il est également noté que, contrairement au protocole de Vandeweerd *et al.*, les essais cliniques non contrôlés ont été inclus, afin d'avoir une vue d'ensemble sur un maximum de nutraceutiques. La grille de score de qualité est néanmoins discriminante dans ce cas puisque de nombreux points se rapportent à la présence d'un groupe contrôle et à ses caractéristiques, et n'ont donc pas été attribués le cas échéant. Ainsi, sur les 6 essais cliniques non contrôlés, 4 essais ont eu un score de qualité bas et 2 essais ont eu un score intermédiaire.

Par ailleurs, les méthodes d'évaluation employées (subjective, semi-objective ou objective) ont été très hétérogènes d'un essai clinique à un autre. De surcroît, certaines études ont évalué la significativité de leurs résultats par comparaison au groupe contrôle quand d'autres ont effectuées leurs analyses par rapport aux valeurs de base, même en présence d'un groupe témoin. Ceci les rend difficile à comparer entre elles, ce qui explique sans doute pourquoi aucun critère réellement discriminant n'a été appliqué à ce sujet par l'équipe de Vandeweerd. Un résultat a été jugé significatif, au même titre pour toutes les méthodes d'évaluation et quel que soit le point de comparaison. Il en va de même pour la grille de score de qualité qui a accordé le même nombre de points aux méthodes objectives et semi-objectives, alors qu'ils a été prouvés que les méthodes objectives, en particulier dans le cas du plateau de force, étaient plus précises et fiables que les évaluations semi-objectives (Quinn *et al.*, 2007 ; Waxman *et al.*, 2008). Dans le même ordre d'idée, toutes les méthodes d'évaluation subjective ne se valent pas, en particulier lorsqu'on considère que certaines grilles ont été validées (*cf.* tableau 1, partie 1.1.4) quand d'autres n'ont jamais été étudiées.

Pour finir, les posologies employées peuvent avoir également été très variables entre les essais et les articulations touchées sont hétérogènes aussi bien entre les essais cliniques qu'au sein de la plupart d'entre eux. Il est donc difficile d'en tirer des recommandations précises.

Conclusion

L'arthrose est un processus dégénératif irréversible et délabrant pour l'ensemble de l'articulation, pénalisant le quotidien d'un nombre non négligeable de chiens aujourd'hui. La mise en place d'un traitement, aussi bien en vue de gérer les symptômes, notamment la douleur, que de ralentir l'apparition des lésions ou leur expression clinique, passe par la gestion de plusieurs aspects. D'un point de vue hygiénique, il est essentiel de réguler le poids de l'animal atteint et d'encourager une activité physique raisonnée. Un traitement médical peut être mis en place pour gérer les périodes de crises, notamment grâce aux AINS, ou pour tenter de ralentir la dégradation du cartilage et des autres structures intra-articulaires, par le biais des chondroprotecteurs et des thérapies cellulaires.

Beaucoup d'engouement existe également autour de l'alimentation, via l'utilisation de nutraceutiques, largement distribués sur le marché vétérinaire français sous forme de compléments alimentaire ou inclus dans la formulation de gammes alimentaires thérapeutiques. Ils sont considérés comme de vrais principes actifs, sans les inconvénients liés aux médicaments, aussi bien en termes d'effets secondaires que de réglementation. Cependant, le manque de cadre législatif autour des nutraceutiques entraîne également un manque de preuves corroborant leurs allégations. A vrai dire, de nombreux points concernant leurs propriétés pharmacologiques restent obscurs, en particulier les données pharmacocinétiques qui, au mieux, sont soumises à controverses. L'idée générale concernant leur absence de toxicité semble confirmée. Cependant, la plupart de leurs mécanismes d'action se basent sur des données *in vitro* et les applications *in vivo* dans les essais cliniques sont pour certains très éparses.

L'analyse réalisée ici, basée sur une méthode d'Evidence-Based Veterinary Medicine, des essais cliniques employant des nutraceutiques dans le traitement du chien arthrosique n'apporte malheureusement pas de nouveaux éléments probants. A ce jour, comme ce qui avait déjà été démontré dans une précédente revue sur laquelle cette thèse s'est basée, seuls les acides gras oméga-3 apportés en supplémentant l'alimentation par de l'huile de poisson semblent présenter des preuves convaincantes de leur intérêt à soulager la douleur et améliorer la mobilité (Vandeweerd *et al.*, 2012a). A l'inverse, la glucosamine et la chondroïtine sulfate, principaux représentant du genre et largement employés en pratique, devraient pourtant être sérieusement remis en cause devant de plus en plus d'éléments n'allant pas en leur faveur.

Enfin, en termes de perspectives, le collagène de type II non dénaturé et la poudre de chair de moule *Perna canaliculus*, n'ont certes pas réussi à démontrer un niveau de preuve suffisant mais leurs résultats semblent prometteurs et pourraient être confirmés à l'avenir avec la publication de protocoles plus précis et employant des cohortes plus grandes.

Liste des références bibliographiques

- ABDEL-TAWAB M., WERZ O., SCHUBERT-ZSILAVECZ M. (2011) Boswellia serrata: An Overall Assessment of In Vitro, Preclinical, Pharmacokinetic and Clinical Data. *Clin. Pharmacokinet.* 50(6), 349-369
- ABSHIRINI M., COAD J., WOLBER F.M., *et al.* (2021) Green-lipped (greenshell™) mussel (Perna canaliculus) extract supplementation in treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Inflammopharmacology* 29(4), 925-938
- ADEBOWALE A., COX D., LIANG Z., EDDINGTON N. (2000) Analysis of Glucosamine and Chondroitin Sulfate Content in Marketed Products and the Caco-2 Permeability of Chondroitin Sulfate Raw Materials. *J. Am. Nutraceut. Ass.* 3(1), 37-44
- ADEBOWALE A., DU J., LIANG Z., LESLIE J.L., EDDINGTON N.D. (2002) The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm. Drug Dispos.* 23(6), 217-225
- ADIWIDJAJA J., MCLACHLAN A.J., BODDY A.V. (2017) Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 13(9), 953-972
- ADLER N., SCHOENIGER A., FUHRMANN H. (2018) Polyunsaturated fatty acids influence inflammatory markers in a cellular model for canine osteoarthritis. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 102(2), e623-e632
- AHMED S., WANG N., LALONDE M., GOLDBERG V.M., HAQQI T.M. (2004) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) differentially inhibits interleukin-1 beta-induced expression of matrix metalloproteinase-1 and -13 in human chondrocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308(2), 767-773
- AHMED S. (2010) Green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate in arthritis: progress and promise. *Arthritis Res. Ther.* 12(2), 208
- AKHTAR N., HAQQI T.M. (2011) Epigallocatechin-3-gallate suppresses the global interleukin-1beta-induced inflammatory response in human chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.* 13(3), R93
- ALI A.A., LEWIS S.M., BADGLEY H.L., ALLABEN W.T., LEAKEY J.E.A. (2011) Oral glucosamine increases expression of transforming growth factor β 1 (TGF β 1) and connective tissue growth factor (CTGF) mRNA in rat cartilage and kidney: Implications for human efficacy and toxicity. *Arch. Biochem. Biophys.* 510(1), 11-18
- ALPERS D.H. (2011) Vitamins as drugs: the importance of pharmacokinetics in oral dosing: *Curr. Opin. Gastroenterol.* 27(2), 146-151
- ALTINEL L., SARITAS Z.K., KOSE K.C., *et al.* (2007) Treatment with Unsaponifiable Extracts of Avocado and Soybean Increases TGF- β 1 and TGF- β 2 Levels in Canine Joint Fluid. *Tohoku J. Exp. Med.* 221(2), 181-186
- ALTMAN R.D. (2009) Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2(4), 359-371
- ALVES J.C., SANTOS A.M., JORGE P.I. (2017) Effect of an Oral Joint Supplement When Compared to Carprofen in the Management of Hip Osteoarthritis in Working Dogs. *Top. Companion Anim. Med.* 32(4), 126-129
- ALVES J.C., SANTOS A., JORGE P. (2021) Platelet-rich plasma therapy in dogs with bilateral hip osteoarthritis. *BMC Vet. Res.* 17(1), 207-218
- AMEYE L.G., CHEE W.S. (2006) Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res.* 8(4), 22
- AMMON H.P. (2016) Boswellic Acids and Their Role in Chronic Inflammatory Diseases. In Gupta, S.C., Prasad, S., Aggarwal B.B. (Ed.), *Anti-Inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases*. Cham, Springer International Publishing, pp 291-327

- ANAND P., KUNNUMAKKARA A.B., NEWMAN R.A., AGGARWAL B.B. (2007) Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol. Pharm.* 4(6), 807-818
- ANDERSON M.A., SLATER M.R., HAMMAD T.A. (1999) Results of a survey of small-animal practitioners on the perceived clinical efficacy and safety of an oral nutraceutical. *Prev. Vet. Med.* 38(1), 65-73
- ANDERSON J.W., NICOLOSI R.J., BORZELLECA J.F. (2005) Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem. Toxicol.* 43(2), 187-201
- ANSES (2015) Résumé des caractéristiques du produit Adequan intramusculaire 500 mg/5 mL solution injectable. In *Ircp.anmv.anses*. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ADEQUAN+INTRAMUSCULAIRE+500+MG%2F5+ML+SOLUTION+INJECTABLE>] (consulté le 29/12/2021).
- ANSES (2019a) Résumé des caractéristiques du produit Ara 3000 Beta. In *Ircp.anmv.anses*. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ARA+3000+BETA>] (consulté le 30/12/2021).
- ANSES (2019b) ANSES opinion on the risks associated with the consumption of food supplements for joint conditions containing glucosamine and/or chondroitin sulfate - Request No 2015-SA-0069. In *Ircp.anmv.anses*. [<https://www.anses.fr/en/content/anses-opinion-risks-associated-consumption-food-supplements-joint-conditions-containing>]
- ANSES (2020) Résumé des caractéristiques du produit Anarthron solution injectable 100 mg/mL. In *Ircp.anmv.anses*. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ANARTHRON+SOLUTION+INJECTABLE+100+MG%2FML>] (consulté le 29/12/2021).
- ANSES (2021) Résumé des caractéristiques du produit Osteopen 100 mg/mL solution injectable pour chiens. In *Ircp.anmv.anses*. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=OSTEOPEN+100+MG%2FML+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+CHIENS>] (consulté le 29/12/2021).
- APOSTU D., LUCACIU O., MESTER A., *et al.* (2019) Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab. Rev.* 51(4), 498-523
- ARIYOSHI W., TAKAHASHI T., KANNO T., *et al.* (2005) Mechanisms Involved in Enhancement of Osteoclast Formation and Function by Low Molecular Weight Hyaluronic Acid. *J. Biol. Chem.* 280(19), 18967-18972
- ARONSON J.K. (2017) Defining 'nutraceuticals': neither nutritious nor pharmaceutical: Defining 'nutraceuticals'. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83(1), 8-19
- ASARI A., KANEMITSU T., KURIHARA H. (2010) Oral Administration of High Molecular Weight Hyaluronan (900 kDa) Controls Immune System via Toll-like Receptor 4 in the Intestinal Epithelium. *J. Biol. Chem.* 285(32), 24751-24758
- AU R.Y., AL-TALIB T.K., AU A.Y., PHAN P.V., FRONDOZA C.G. (2007) Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF- α , IL-1 β , COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages. *Osteoarthr. Cartil.* 15(11), 1249-1255
- BAGCHI D., MISNER B., BAGCHI M., *et al.* (2002) Effects of Orally Administered Undenatured Type II Chicken Collagen. *Int J Clin Pharmacol Res* 22(3-4), 101-110
- BAGI C.M., BERRYMAN E.R., TEO S., LANE N.E. (2017) Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthr Cartil* 25(12), 2080-2090
- BAGUL P., KHOMANE K.S., BANSAL A.K. (2014) Investigating permeability related hurdles in oral delivery of 11-keto- β -boswellic acid. *Int. J. Pharm.* 464(1-2), 104-110
- BALLIGAND M., JAKOVLJEVIC S. (1987) Utilisation d'un copolymère d'acide gras (ARA 3000 Beta) dans le traitement de l'arthrose chez le chien. *Ann. Méd. Vét.* 131, 89-96
- BALOGH L., POLYAK A., MATHE D., *et al.* (2008) Absorption, Uptake and Tissue Affinity of High-Molecular-Weight Hyaluronan after Oral Administration in Rats and Dogs. *J. Agric. Food Chem.* 56(22), 10582-10593

- BARCELO H., WIEMEYER J., SAGASTA C., MACIAS M., BARREIRA J. (1987) Effect of S-Adenosylmethionine on Experimental Osteoarthritis in Rabbits. *Am. J. Med.* 83(suppl 5A), 55-59
- BARGER A. (2016) Musculoskeletal System. In Raskin, R., Meyer, D. (Ed.), *Canine and Feline Cytology a Color Atlas and Interpretation Guide*, 3th ed. St. Louis, Elsevier, pp 353-368
- BARNHILL J.G., FYE C.L., WILLIAMS D.W., *et al.* (2006) Chondroitin Product Selection for the Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial. *J. Am. Pharm. Assoc.* 46(1), 14-24
- BARROUIN-MELO S.M., ANTURANIEMI J., SANKARI S., *et al.* (2016) Evaluating oxidative stress, serological- and haematological status of dogs suffering from osteoarthritis, after supplementing their diet with fish or corn oil. *Lipids Health Dis.* 15(1), 139
- BARTGES J., BUDSBERG S., PAZAK H., *et al.* (2001) Effects of different N6:N3 fatty acid ratio diets on canine stifle osteoarthritis. In *47th Annual Meeting. San Francisco, 25-28 Février*. Rosemont, Orthopedic Research Society, pp 1
- BARTHE L., WOODLEY J., LAVIT M., *et al.* (2011) In vitro Intestinal Degradation and Absorption of Chondroitin Sulfate, a Glycosaminoglycan Drug. *Arzneimittelforschung* 54(05), 286-292
- BASCH E., BOON H., HEEREMA T.D., *et al.* (2004) Boswellia: An Evidence-Based Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Herb. Pharmacother.* 4(3), 63-83
- BASSLEER C., ROVATI L., FRANCHIMONT P. (1998) Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthr Cartil* 6(6), 427-434
- BAUER J.E. (2011) Therapeutic use of fish oils in companion animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 239(11), 1441-1451
- BAUGÉ C., EWERT G., AURY-LANDAS J., *et al.* (2017) Bénéfice d'un copolymère injectable d'acides gras dans le traitement des maladies articulaires. *Point Vét. Expert Canin* n°372, pp 64-71
- BEALE B.S. (2004) Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 34(1), 271-289
- BELLIER S. (2017) Les vitamines : Généralités – Vitamines liposolubles – Vitamines hydrosolubles – Cas cliniques. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de Biochimie.
- BERTRAND J., CROMME C., UMLAUF D., FRANK S., PAP T. (2010) Molecular mechanisms of cartilage remodelling in osteoarthritis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42(10), 1594-1601
- BEYNEN A.C., VAN GEENE H.W., GRIM H.V. (2010) Oral Administration of Gelatin Hydrolysate Reduces Clinical Signs of Canine Osteoarthritis in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Anim. Vet. Sci.* 5(2), 102-106
- BHATHAL A., SPRYSZAK M., LOUIZOS C., FRANKEL G. (2017) Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review. *Open Vet. J.* 7(1), 36-49
- BHATTI F.-U.-R., MEHMOOD A., WAJID N., *et al.* (2013) Vitamin E protects chondrocytes against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in vitro. *Inflamm. Res.* 62(8), 781-789
- BIERER T.L., BUI L.M. (2002) Improvement of Arthritic Signs in Dogs Fed Green-Lipped Mussel (*Perna canaliculus*). *J. Nutr.* 132(6), 1634S-1636S
- BIJTTEBIER S., VAN DER AUWERA A., VOORSPOELS S., *et al.* (2016) A First Step in the Quest for the Active Constituents in *Filipendula ulmaria* (Meadowsweet): Comprehensive Phytochemical Identification by Liquid Chromatography Coupled to Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometry. *Planta Med.* 82(06), 559-572
- BISHNOI M., JAIN A., HURKAT P., JAIN S.K. (2016) Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj. J.* 33(5), 693-705
- BOILEAU C., MARTEL-PELLETIER J., CARON J., *et al.* (2009) Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res.* 11(2), 9
- BOREL P., PREVERAUD D., DESMARCHELIER C. (2013) Bioavailability of vitamin E in humans: an update. *Nutr. Rev.* 71(6), 319-331

- BOTTIGLIERI T. (2002) S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside—molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr* 76(5), 1151S-7S
- BOUMEDIENE K., FELISAZ N., BOGDANOWICZ P., GALERA P., GUILLOU G.B. (1990) Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor beta1 and beta2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 42(1), 148-156
- BROWN D.C., BOSTON R.C., COYNE J.C., FARRAR J.T. (2007) Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 68(6), 631-637
- BROWN D.C., BOSTON R.C., FARRAR J.T. (2010) Use of an activity monitor to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 237(1), 66-70
- BROWN D.C. (2017) The Canine Brief Pain Inventory User Guide. In *vet.upenn.edu*. [<http://www.vet.upenn.edu/docs/default-source/VVIC/canine-bpi-user's-guide-2017-07>] (consulté le 28/12/2012).
- BUDDHACHAT K., SIENGDEE P., CHOMDEJ S., SOONTORNVIPART K., NGANVONGPANIT K. (2017) Effects of different omega-3 sources, fish oil, krill oil, and green-lipped mussel against cytokine-mediated canine cartilage degradation. *Vitro Cell. Dev. Biol. - Anim.* 53(5), 448-457
- BUDSBERG S.C., TORRES B.T., KLEINE S.A., SANDBERG G.S., BERJESKI A.K. (2018) Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 252(4), 427-432
- BUDSBERG S.C., KLEINE S.A., NORTON M.M., SANDBERG G.S. (2019) Comparison of two inhibitors of E-type prostanoid receptor four and carprofen in dogs with experimentally induced acute synovitis. *Am. J. Vet. Res.* 80(11), 1001-1006
- BUDSBERG S.C., BARTGES J.W. (2006) Nutrition and Osteoarthritis in Dogs: Does It Help? *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 36(6), 1307-1323
- BUHRMANN C., MOBASHERI A., MATIS U., SHAKIBAEI M. (2010) Curcumin mediated suppression of nuclear factor- κ B promotes chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a high-density co-culture microenvironment. *Arthritis Res Ther* 12(4), R127
- BUHRMANN C., MOBASHERI A., BUSCH F., *et al.* (2011) Curcumin Modulates Nuclear Factor κ B (NF- κ B)-mediated Inflammation in Human Tenocytes in Vitro. *J. Biol. Chem.* 286(32), 28556-28566
- BUI L.M., BIERER T.L. (2001) Influence of Green Lipped Mussels (*Perna canaliculus*) in Alleviating Signs of Arthritis in Dogs. *Vet. Ther.* 2(2), 11
- CALAMIA V., RUIZ-ROMERO C., ROCHA B., *et al.* (2010) Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* . 12(4), R138
- CAMPO G.M., AVENOSO A., CAMPO S., *et al.* (2003a) Efficacy of treatment with glycosaminoglycans on experimental collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res. Ther.* 5(3), R122
- CAMPO G.M., AVENOSO A., CAMPO S., *et al.* (2003b) Aromatic Trap Analysis of Free Radicals Production in Experimental Collagen-induced Arthritis in the Rat: Protective Effect of Glycosaminoglycans Treatment. *Free Radic. Res.* 37(3), 257-268
- CAMPO G.M., AVENOSO A., CAMPO S., *et al.* (2004) Reduction of DNA Fragmentation and Hydroxyl Radical Production by Hyaluronic Acid and Chondroitin-4-sulphate in Iron Plus Ascorbate-induced Oxidative Stress in Fibroblast Cultures. *Free Radic. Res.* 38(6), 601-611
- CAMPO G.M., AVENOSO A., CAMPO S., FERLAZZO A., CALATRONI A. (2006) Chondroitin Sulphate: Antioxidant Properties and Beneficial Effects. *Mini-Rev. Med. Chem.* 6(12), 1311-1320
- CAMPO G.M., AVENOSO A., CAMPO S., *et al.* (2008) Chondroitin-4-sulphate inhibits NF- κ B translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthr. Cartil.* 16(12), 1474-1483
- CAMPO G.M., AVENOSO A., CAMPO S., *et al.* (2009a) Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. *Arch. Biochem. Biophys.* 491(1-2), 7-15

- CAMPO G.M., AVENOSO A., CAMPO S., *et al.* (2009b) Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J. Cell. Biochem.* 106(1), 83-92
- CAMPO G.M., AVENOSO A., D'ASCOLA A., *et al.* (2012) Hyaluronan differently modulates TLR-4 and the inflammatory response in mouse chondrocytes. *BioFactors* 38(1), 69-76
- CAO H., YU R., CHOI Y., *et al.* (2010) Discovery of cyclooxygenase inhibitors from medicinal plants used to treat inflammation. *Pharmacol. Res.* 61(6), 519-524
- CARAPEBA G.O.L., CAVALETI P., NICÁCIO G.M., *et al.* (2016) Intra-Articular Hyaluronic Acid Compared to Traditional Conservative Treatment in Dogs with Osteoarthritis Associated with Hip Dysplasia. *Evid.-Based Complement. Alternat. Med.*, doi: 10.1155/2016/2076921
- CASE L., HAYEK M., DARISTOTLE L., FOESS RAASCH M. (2011) Canine and feline nutrition : a resource for companion animal professionals, 3th ed. Maryland Heights, Elsevier
- CASTROGIOVANNI P., TROVATO F., LORETO C., *et al.* (2016) Nutraceutical Supplements in the Management and Prevention of Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 17(12), 2042
- CATARINO J., CARVALHO P., SANTOS S., MARTINS Â., REQUICHA J. (2020) Treatment of canine osteoarthritis with allogeneic platelet-rich plasma: review of five cases. *Open Vet. J.* 10(2), 226-231
- CHAN P.-S., CARON J.P., ORTH M.W. (2005a) Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am. J. Vet. Res.* 66(11), 1870-1876
- CHAN P.-S., CARON J.P., ROSA G.J.M., ORTH M.W. (2005b) Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E2 in articular cartilage explants. *Osteoarthr. Cartil.* 13(5), 387-394
- CHAN P.-S., CARON J.P., ORTH M.W. (2007) Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on bovine cartilage explants under long-term culture conditions. *Am. J. Vet. Res.* 68(7), 709-715
- CHEN W.-P., XIONG Y., SHI Y.-X., *et al.* (2014) Astaxanthin reduces matrix metalloproteinase expression in human chondrocytes. *Int. Immunopharmacol.* 19(1), 174-177
- CHENG A.L., HSU C.H., LIN J.K., *et al.* (2001) Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 21(4B), 2895-2900
- CHIN K.-Y. (2016) The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 10, 3029-3042
- CHIUSAROLI R., PIEPOLI T., ZANELLI T., *et al.* (2011) Experimental Pharmacology of Glucosamine Sulfate. *Int. J. Rheumatol.* doi: 10.1155/2011/939265
- CHO S.Y., SIM J.-S., JEONG C.S., *et al.* (2004) Effects of Low Molecular Weight Chondroitin Sulfate on Type II Collagen-Induced Arthritis in DBA/1J Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 27(1), 47-51
- CHOLEWSKI M., TOMCZYKOWA M., TOMCZYK M. (2018) A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients* 10(11), 1662
- CHOU M.M., VERGNOLLE N., MCDOUGALL J., *et al.* (2005) Effects of Chondroitin and Glucosamine Sulfate in a Dietary Bar Formulation on Inflammation, Interleukin-1 p, Matrix Metalloprotease-9, and Cartilage Damage in Arthritis. *Exp. Biol. Med.* 230(4), 255-262
- CHOWDHURY T.T., SALTER D.M., BADER D.L., LEE D.A. (2008) Signal transduction pathways involving p38 MAPK, JNK, NFκB and AP-1 influences the response of chondrocytes cultured in agarose constructs to IL-1β and dynamic compression. *Inflamm. Res.* 57(7), 306-313
- CHRISTIANSEN B.A., BHATTI S., GOUDARZI R., EMAMI S. (2015) Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage* 6(1), 30-44
- CHU J., QIAN J., ZHUANG Y., ZHANG S., LI Y. (2013) Progress in the research of S-adenosyl-L-methionine production. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 97(1), 41-49
- CLARK A.G., ROHRBAUGH A.L., OTTERNESS I., KRAUS V.B. (2002) The effects of ascorbic acid on cartilage metabolism in guinea pig articular cartilage explants. *Matrix Biol. J. Int. Soc. Matrix Biol.* 21(2), 175-184
- COMBLAIN F., SANCHEZ C., LESPONNE I., *et al.* (2015) Curcuminoids extract, hydrolyzed collagen and green tea extract synergically inhibit inflammatory and catabolic mediator's

- synthesis by normal bovine and osteoarthritic human chondrocytes in monolayer. *PLoS One* 10(3), e0121654
- COMBLAIN F., SERISIER S., BARTHELEMY N., BALLIGAND M., HENROTIN Y. (2016) Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 39(1), 1-15
- CONTE A., VOLPI N., PALMIERI L., BAHOUS I., RONCA G. (1995) Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung* 45(8), 918-925
- CORRAL M.J., MOYAERT H., FERNANDES T., *et al.* (2021) A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Vet. Anaesth. Analg.* 48(6), 943-955
- COULSON S., PALACIOS T., VITETTA L. (2015) Perna canaliculus (Green-Lipped Mussel): Bioactive Components and Therapeutic Evaluation for Chronic Health Conditions. *Prog. Drug Res.* 70, 91-132
- CRAIG L., DITTMER K., THOMPSON K. (2016) Bones and Joints. In Maxie, G. (Ed.), *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, 6th ed. St. Louis, Elsevier, pp 16-163
- CSAKI C., MOBASHERI A., SHAKIBAEI M. (2009) Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1 β -induced NF- κ B-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis Res. Ther.* 11(6), R165
- CUERVO B., RUBIO M., CHICHARRO D., *et al.* (2020) Objective Comparison between Platelet Rich Plasma Alone and in Combination with Physical Therapy in Dogs with Osteoarthritis Caused by Hip Dysplasia. *Animals* 10(2), 175
- CURTIS C.L., HUGHES C.E., FLANNERY C.R., *et al.* (2000) n-3 Fatty Acids Specifically Modulate Catabolic Factors Involved in Articular Cartilage Degradation. *J. Biol. Chem.* 275(2), 721-724
- CURTIS C.L., HARWOOD J.L., DENT C.M., CATERSON B. (2004) Biological basis for the benefit of nutraceutical supplementation in arthritis. *Drug Discov Today* 9(4), 165-172
- DA COSTA J.P. (2017) A current look at nutraceuticals - Key concepts and future prospects. *Trends Food Sci. Technol.* 62, 68-78
- D'ALTILIO M., PEAL A., ALVEY M., *et al.* (2007) Therapeutic Efficacy and Safety of Undenatured Type II Collagen Singly or in Combination with Glucosamine and Chondroitin in Arthritic Dogs. *Toxicol. Mech. Methods* 17(4), 189-196
- DAVID-RAOUDI M., DESCHREVEL B., LECLERCQ S., *et al.* (2009) Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synoviocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthritis Rheum.* 60(3), 760-770
- DEFELICE S.L. (1995) The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends Food Sci. Technol.* 6(2), 59-61
- DEPARLE L.A., GUPTA R.C., CANERDY T.D., *et al.* (2005) Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 28(4), 385-390
- DE SALAZAR ALCALÁ A.G., GIODA L., DEHMAN A., BEUGNET F. (2019) Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox®) and grapiprant (Galliprant®) in an induced model of acute arthritis in dogs. *BMC Vet. Res.* 15(1), 309
- DI CESARE MANNELLI L., MICHELI L., ZANARDELLI M., GHELARDINI C. (2013) Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet. Disord.* 14(1), 228
- DOBENECKER B., BEETZ Y., KIENZLE E. (2002) 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.* 132(6), 1690S-1691S
- DODGE G.R., JIMENEZ S.A. (2003) Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthr Cartil* 11(6), 424-432

- DU J., EDDINGTON N. (2002) Determination of the Chondroitin Sulfate Disaccharides in Dog and Horse Plasma by HPLC Using Chondroitinase Digestion, Precolumn Derivatization, and Fluorescence Detection. *Anal. Biochem.* 306(2), 252-258
- DU SOUICH P. (2014) Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol. Ther.* 142(3), 362-374
- DYERBERG J., MADSEN P., MØLLER J.M., AARDESTRUP I., SCHMIDT E.B. (2010) Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 83(3), 137-141
- EDAMURA K., KING J.N., SEEWALD W., SAKAKIBARA N., OKUMURA M. (2012) Comparison of Oral Robenacoxib and Carprofen for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs: A Randomized Clinical Trial. *J. Vet. Med. Sci.* 74(9), 1121-1131
- EFFERTH T., OESCH F. (2020) Anti-inflammatory and anti-cancer activities of frankincense: Targets, treatments and toxicities. *Semin. Cancer Biol.* 80, 39-57
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2011) Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to collagen hydrolysate and maintenance of joints pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 9(7), 2291
- ELDER S.H., BORAZJANI A. (2009) Effect of collagen hydrolysate on chondrocyte-seeded agarose constructs. *Biomed. Mater. Eng.* 19(6), 409-414
- ENOMOTO M., MANTYH P.W., MURRELL J., INNES J.F., LASCELLES B.D.X. (2019) Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet. Rec.* 184(1), 23
- EUROPEAN PARLIAMENT (2002a) Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. Directive 2002/46/EC L183/51–7. In *EUR-Lex*. [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&from=DA>] (consulté le 23/05/2021).
- EUROPEAN PARLIAMENT (2002b) Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. Directive 2002/178/EC L31/1. In *EUR-Lex*. [<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:031:0001:0024:en:PDF>]
- FETROW C., AVILA J.R. (2001) Efficacy of the Dietary Supplement S-Adenosyl-L-Methionine. *Ann. Pharmacother.* 35(11), 1414-1425
- FIEBICH B.L., MUÑOZ E., ROSE T., WEISS G., MCGREGOR G.P. (2012) Molecular targets of the antiinflammatory Harpagophytum procumbens (devil's claw): inhibition of TNF α and COX-2 gene expression by preventing activation of AP-1. *Phytother Res* 26(6), 806-811
- FOX S.M. (2017) Multimodal management of canine osteoarthritis, 2th ed. Boca Raton, CRC Press
- FREDMAN G., SERHAN C.N. (2011) Specialized proresolving mediator targets for RvE1 and RvD1 in peripheral blood and mechanisms of resolution. *Biochem. J.* 437(2), 185-197
- FRITSCH D.A., ALLEN T.A., DODD C.E., *et al.* (2010) A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236(5), 535-539
- FRITSCH D., ALLEN T.A., DODD C.E., *et al.* (2010) Dose-Titration Effects of Fish Oil in Osteoarthritic Dogs: Fatty Acid-Responsive Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 24(5), 1020-1026
- GABAY O., GOSSET M., LEVY A., SALVAT C., SANCHEZ C. (2008) Stress-induced signaling pathways in hyalin chondrocytes: inhibition by AvocadoeSoybean Unsaponifiables (ASU). *Osteoarth Cartil* 16(3), 373-384
- GALLERON S., BORDERIE D., PONTEZIERE C., *et al.* (1999) Reactive oxygen species induce apoptosis of synoviocytes in vitro - tocopherol provides no protection. *Cell Biol. Int.* 23(9), 637-642
- GAMBLE L.-J., BOESCH J.M., FRYE C.W., *et al.* (2018) Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front. Vet. Sci.* 5, 165
- GARBACKI N., ANGENOT L., BASSLEER C., DAMAS J., TITS M. (2002) Effects of prodelphinidins isolated from Ribes nigrum on chondrocyte metabolism and COX activity. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 365(6), 434-441

- GELSE K. (2003) Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55(12), 1531-1546
- GENCOGLU H., ORHAN C., SAHIN E., SAHIN K. (2020) Undenatured Type II Collagen (UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. *Animals* 10(4), 697
- GENEVOIS J.-P., AUTEFAGE A., FAYOLLE P., CAZIEUX A., LEPRIEUR Y. (1985) Traitement de l'arthrose chez le chien avec un polymère d'acide gras (ARA 3000 Beta N.D.). *Point Vét.* 17(89), 262-263
- GERBETH K., HÜSCH J., FRICKER G., *et al.* (2013) In vitro metabolism, permeation, and brain availability of six major boswellic acids from *Boswellia serrata* gum resins. *Fitoterapia* 84, 99-106
- GINGERICH D.A., STROBEL J.D. (2003) Use of client-specific outcome measures to assess treatment effects in geriatric, arthritic dogs: controlled clinical evaluation of a nutraceutical. *Vet. Ther.* 4(4), 376-386
- GOUZE J.N., BIANCHI A., BÉCUWE P., *et al.* (2002) Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-κB pathway. *FEBS Lett.* 510(3), 166-170
- GREGORY P.J., SPERRY M., WILSON A.F. (2008) Dietary Supplements for Osteoarthritis. *Diet. Suppl.* 77(2), 8
- GRIENKE U. (2014) Bioactive compounds from marine mussels and their effects on human health. *Food Chem.* 142, 48-60
- GROUSSON D., MOISSONNIER P., TUSSEAU C. (1990) Utilisation d'un polymère d'acide gras saturés et insaturés sodés (ARA 3000 Béta) dans le traitement symptomatique de la dysplasie de la hanche chez le chien. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 25(2), 159-167
- GUPTA R.C., CANERDY T.D., LINDLEY J., *et al.* (2012) Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (uc-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate: Arthritis treatment in dogs. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 96(5), 770-777
- GUPTA R.C., LALL R., SRIVASTAVA A., SINHA A. (2019) Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front. Vet. Sci.* 6, 192
- GUTIERRES V.O., CAMPOS M.L., ARCARO C.A., *et al.* (2015) Curcumin Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evidences in Streptozotocin-Diabetic Rats Support the Antidiabetic Activity to Be via Metabolite(s). *Evid.-Based Complement. Alternat. Med.* doi : 10.1155/2015/678218
- GUTIERREZ S., PALACIOS I., SANCHEZ-PERNAUTE O., *et al.* (1997) S-AdMe restores the changes in the proliferation and in the synthesis of fibronectin and proteoglycans induced by tumour necrosis factor alpha on cultured rabbit synovial cells. *Rheumatology* 36(1), 27-31
- HALL J.A., PICTON R.A., SKINNER M.M., JEWELL D.E., WANDER R.C. (2006) The (n-3) Fatty Acid Dose, Independent of the (n-6) to (n-3) Fatty Acid Ratio, Affects the Plasma Fatty Acid Profile of Normal Dogs. *J. Nutr.* 136(9), 2338-2344
- HANSEN R.A., HARRIS M.A., PLUHAR G.E., *et al.* (2008) Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovia of dogs with inflammatory joint disease. *J. Nutr. Biochem.* 19(2), 101-108
- HARMAND M.-F., VILAMITJANA J., MALOCHE E., DUPHIL R., DUCASSOU D. (1987) Effects of S-adenosylmethionine on human articular chondrocyte differentiation. *Am. J. Med.* 83(5), 48-54
- HASHIMOTO M., NAKASA T., HIKATA T., ASAHARA H. (2008) Molecular network of cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Med. Res. Rev.* 28(3), 464-481
- HENROTIN Y., LABASSE A.H., JASPAR J.M., *et al.* (1998) Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin. Rheumatol.* 17(1), 31-39
- HENROTIN Y., SANCHEZ C., GUILLOU G.B., MSIKA P., REGINSTER J.-Y.L. (2003) Avocado/Soybean Unsaponifiable Increase Aggrecan Synthesis and Reduce Catabolic

- and Proinflammatory Mediator Production by Human Osteoarthritic Chondrocytes. *J. Rheumatol.* 30(8), 1825-1834
- HENROTIN Y., SANCHEZ C., BALLIGAND M. (2005) Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives. *Vet. J.* 170(1), 113-123
- HENROTIN Y., MATHY M., SANCHEZ C., LAMBERT C. (2010a) Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from *in vitro* studies to clinical recommendations. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2(6), 335-348
- HENROTIN Y., CLUTTERBUCK A.L., ALLAWAY D., *et al.* (2010b) Biological actions of curcumin on articular chondrocytes. *Osteoarth Cartil* 18(2), 141-149
- HENROTIN Y., PRIEM F., MOBASHERI A. (2013) Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *SpringerPlus* 2(1), 56
- HENROTIN Y., LAMBERT C. (2013) Chondroitin and Glucosamine in the Management of Osteoarthritis: An Update. *Curr. Rheumatol. Rep.* 15(10), 361
- HERACEK H. (2020) Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France, 23e ed. Puteaux, Les Éditions du Point vétérinaire
- HERCOCK C.A., PINCHBECK G., GIEJDA A., CLEGG P.D., INNES J.F. (2009) Validation of a client-based clinical metrology instrument for the evaluation of canine elbow osteoarthritis. *J. Small Anim. Pract.* 50(6), 266-271
- HIELM-BJÖRKMAN A.K., KUUSELA E., LIMAN A., *et al.* (2003) Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222(11), 1552-1558
- HIELM-BJÖRKMAN A.K., RITA H., TULAMO R.-M. (2009) Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 70(6), 727-734
- HIELM-BJÖRKMAN A., TULAMO R.-M., SALONEN H., RAEKALLIO M. (2009) Evaluating Complementary Therapies for Canine Osteoarthritis Part I: Green-Lipped Mussel (*Perna canaliculus*). *Evid.-Based. Complement. Alternat. Med.* 6(3), 365-373
- HIELM-BJÖRKMAN A., ROINE J., ELO K., *et al.* (2012) An un-commissioned randomized, placebo-controlled double-blind study to test the effect of deep sea fish oil as a pain reliever for dogs suffering from canine OA. *BMC Vet. Res.* 8(1), 157
- HILL'S PET NUTRITION INC. (2020) Hill's™ Prescription Diet™ Canine j/d™ au Poulet. In *hillspet*. [<https://www.hillspet.fr/dog-food/pd-canine-prescription-diet-jd-chicken-dry>] (consulté le 13/08/2021).
- HIRAMITSU T., YASUDA T., ITO H., *et al.* (2006) Intercellular adhesion molecule-1 mediates the inhibitory effects of hyaluronan on interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase production in rheumatoid synovial fibroblasts via down-regulation of NF- κ B and p38. *Rheumatology* 45(7), 824-832
- HISADA N., SATSU H., MORI A., *et al.* (2008) Low-Molecular-Weight Hyaluronan Permeates through Human Intestinal Caco-2 Cell Monolayers *via* the Paracellular Pathway. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72(4), 1111-1114
- HOFFER L.J., KAPLAN L.N., HAMADEH M.J., GRIGORIU A.C., BARON M. (2001) Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism* 50(7), 767-770
- HOFFMAN A.M., DOW S.W. (2016) Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells Dayt. Ohio* 34(7), 1709-1729
- HONVO G., LENGELÉ L., CHARLES A., REGINSTER J.-Y., BRUYÈRE O. (2020) Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol. Ther.* 7(4), 703-740
- HOSEA BLEWETT H.J. (2008) Exploring the Mechanisms behind S-Adenosylmethionine (SAME) in the Treatment of Osteoarthritis. *Food Sci. Nutr.* 48(5), 458-463
- HUA J., SAKAMOTO K., NAGAOKA I. (2002) Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils. *J Leukoc Biol* 71(4), 632-640

- HUANG Y., TOYODA H., TOIDA T., IMANARI T. (1995) Determination of chondroitin sulphates in human whole blood, plasma and blood cells by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 9(2), 102-105
- HUCK J.L., BIERY D.N., LAWLER D.F., *et al.* (2009) A Longitudinal Study of the Influence of Lifetime Food Restriction on Development of Osteoarthritis in the Canine Elbow. *Vet. Surg.* 38(2), 192-198
- IDAMOKORO E.M., FALOWO A.B., OYEAGU C.E., AFOLAYAN A.J. (2020) Multifunctional activity of vitamin E in animal and animal products: A review. *Anim Sci J* 91(1), e13352
- IMADA K., OKA H., KAWASAKI D., *et al.* (2010) Anti-arthritic Action Mechanisms of Natural Chondroitin Sulfate in Human Articular Chondrocytes and Synovial Fibroblasts. *Biol. Pharm. Bull.* 33(3), 410-414
- IMAGAWA K., DE ANDRÉS M., HASHIMOTO K., *et al.* (2011) The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibitor on primary human chondrocytes – Implications for osteoarthritis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 405(3), 362-367
- IMHOFF D.J., GORDON-EVANS W.J., EVANS R.B., *et al.* (2011) Evaluation of S-Adenosyl L-Methionine in a Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial for Treatment of Presumptive Osteoarthritis in the Dog: Treatment of Presumptive Osteoarthritis in the Dog. *Vet. Surg.* 40(2), 228-232
- INNES J.F., FULLER C.J., GROVER E.R., KELLY A.L., BURN J.F. (2003) Randomised, double-blind, placebocontrolled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 152(15), 457-460
- INNES J.F. (2007) Outcomes-Based Medicine in Veterinary Surgery : Levels of Evidence. *Vet Surg* 36, 610-612
- INNES J.F., CLAYTON J., LASCELLES B.D.X. (2010) Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet. Rec.* 166(8), 226-230
- INNES J.F. (2012) Arthritis. In Tobias, K., Johnston, S. (Ed.), *Veterinary Surgery: Small Animal*. St. Louis (Mo), Elsevier, pp 1078-1111
- ISHIGURO J., TADA T., OGIHARA T., *et al.* (1988) Metabolic disposition of etyl eicosapentaenoate and its metabolites in rats and dogs. *J Pharmacobiodyn* 11(4), 251-261
- IWAI K., HASEGAWA T., TAGUCHI Y., *et al.* (2005) Identification of Food-Derived Collagen Peptides in Human Blood after Oral Ingestion of Gelatin Hydrolysates. *J. Agric. Food Chem.* 53(16), 6531-6536
- JACKSON C.G., PLAAS A.H., SANDY J.D., *et al.* (2010) The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthr. Cartil.* 18(3), 6
- JAIN N.K., KULKARNI S.K. (1999) Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Tanacetum parthenium L. extract in mice and rats. *J. Ethnopharmacol.* 68(1-3), 251-259
- JANSEN E., VIEZELIENE D., BEEKHOF P., GREMMER E., IVANOV L. (2016) Tissue-Specific Effects of Vitamin E Supplementation. *Int J Mol Sci* 17(7), 1166
- JEROSCH J. (2011) Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int. J. Rheumatol.* doi : 10.1155/2011/969012
- JOHNSON K.A., HULSE D.A., HART R.C., KOCHEVAR D., CHU Q. (2001) 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. *Osteoarthr. Cartil.* 9(1), 14-21
- JOHNSON K.A., LEE A.H., SWANSON K.S. (2020) Nutrition and nutraceuticals in the changing management of osteoarthritis for dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 256(12), 1335-1341
- JOHNSTON S.A. (1997) Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27(4), 699-723
- JOHNSTON S.A., MCLAUGHLIN R.M., BUDSBERG S.C. (2008) Nonsurgical Management of Osteoarthritis in Dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 38(6), 1449-1470

- JOMPHE C., GABRIAC M., HALE T.M., *et al.* (2007) Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor- κ B in Interleukin-1 β -Stimulated Chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 102(1), 59-65
- JULOVI S.M., ITO H., NISHITANI K., JACKSON C.J., NAKAMURA T. (2011) Hyaluronan inhibits matrix metalloproteinase-13 in human arthritic chondrocytes via CD44 and P38. *J. Orthop. Res.* 29(2), 258-264
- KATANIĆ J., BOROJA T., MIHAILOVIĆ V., *et al.* (2016) In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. *J. Ethnopharmacol.* 193, 627-636
- KATAOKA Y., ARIYOSHI W., OKINAGA T., *et al.* (2013) Mechanisms involved in suppression of ADAMTS4 expression in synoviocytes by high molecular weight hyaluronic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 432(4), 580-585
- KIRKER-HEAD C.A., KIRKER-HEAD R.P. (2001) Safety of an oral chondroprotective agent in horses. *Vet. Ther.* 2(4), 345-353
- KNOTT L., AVERY N.C., HOLLANDER A.P., TARLTON J.F. (2011) Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease. *Osteoarthr. Cartil.* 19(9), 1150-1157
- KOTHA R.R., LUTHRIA D.L. (2019) Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules* 24(16), 2930
- KRÜGER P., DANESHFAR R., ECKERT G.P., *et al.* (2008) Metabolism of Boswellic Acids in Vitro and in Vivo. *Drug Metab. Dispos.* 36(6), 1135-1142
- KRÜGER P., KANZER J., HUMMEL J., *et al.* (2009) Permeation of Boswellia extract in the Caco-2 model and possible interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2. *Eur. J. Pharm. Sci.* 36(2-3), 275-284
- KUKANICH B., BIDGOOD T., KNESL O. (2012) Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 39(1), 69-90
- KUKANICH B. (2013) Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 43(5), 1109-1125
- KUNNUMAKKARA A.B., BORDOLOI D., PADMAVATHI G., *et al.* (2017) Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br. J. Pharmacol.* 174(11), 1325-1348
- KUSANO S., OOTANI A., SAKAI S., *et al.* (2007) HPLC Determination of Chondrosine in Mouse Blood Plasma after Intravenous or Oral Dose. *Biol. Pharm. Bull.* 30(8), 1365-1368
- KWANANOCHA I., VIJARNSORN M., KASHEMSANT N., LEKCHAROENSUK C. (2016) Effectiveness of disease modifying osteoarthritis agents and carprofen for treatment of canine osteoarthritis. *Thai J Vet Med* 46(3), 363-371
- KWOK B.H., KOH B., NDUBUISI M.I., ELOFSSON M., CREWS C.M. (2001) The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits I κ B kinase. *Chem. Biol.* 8(8), 759-766
- LAFLAMME D.P. (2012) Nutritional Care for Aging Cats and Dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 42(4), 769-791
- LAMARI F.N., THEOCHARIS A.D., ASIMAKOPOULOU A.P., MALAVAKI C.J., KARAMANOS N.K. (2006) Metabolism and biochemical/physiological roles of chondroitin sulfates: analysis of endogenous and supplemental chondroitin sulfates in blood circulation. *Biomed. Chromatogr.* 20(6-7), 539-550
- LAMBERT C., MATHY-HARTERT M., DUBUC J.-E., *et al.* (2012) Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res. Ther.* 14(2), R58
- LARGO R., ALVAREZ-SORIA M.A., DÍEZ-ORTEGO I., *et al.* (2003) Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 11(4), 290-298
- LASCELLES B.D.X., GAYNOR J.S., SMITH E.S., *et al.* (2008) Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22(1), 53-59

- LAUDER R.M. (2009) Chondroitin sulphate: A complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement. Ther. Med.* 17(1), 56-62
- LAVERTY S., SANDY J.D., CELESTE C., *et al.* (2005) Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses. *Arthritis Rheum.* 52(1), 181-191
- LAWSON B.R., BELKOWSKI S.M., WHITESIDES J.F., DAVIS P., LAWSON J.W. (2007) Immunomodulation of murine collagen-induced arthritis by N, N-dimethylglycine and a preparation of *Perna canaliculus*. *BMC Complement. Altern. Med.* 7(1), 20
- LEE M.-I., KIM J.-H., KWAK H.-H., *et al.* (2019) A placebo-controlled study comparing the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and a novel hyaluronic acid-platelet-rich plasma conjugate in a canine model of osteoarthritis. *J. Orthop. Surg.* 14(1), 314
- LEGENDRE F., BAUGÉ C., ROCHE R., SAUREL A.S., PUJOL J.P. (2008) Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes – study in hypoxic alginate bead cultures. *Osteoarthr. Cartil.* 16(1), 105-114
- LENOX C.E., BAUER J.E. (2013) Potential Adverse Effects of Omega3 Fatty Acids in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 27(2), 217-226
- LIEBER C.S., PACKER L. (2002) S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects -- an introduction. *Am J Clin Nutr* 76(5), 1148S-1150S
- LIPPIELLO L., WOODWARD J., KARPMAN R., HAMMAD T.A. (2000) In Vivo Chondroprotection and Metabolic Synergy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate. *Clin. Orthop.* 381, 229-240
- LIPPIELLO L. (2003) Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. *Osteoarthr. Cartil.* 11(5), 335-342
- LIU W., ZHAI Y., HENG X., *et al.* (2016) Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *J. Drug Target.* 24(8), 694-702
- LIU X., MACHADO G.C., EYLES J.P., RAVI V., HUNTER D.J. (2018) Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 52(3), 167-175
- LOEHRER F.M., HAEFELI W.E., ANGST C.P., *et al.* (1996) Effect of methionine loading on 5-methyltetrahydrofolate, S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in plasma of healthy humans. *Clin. Sci. Lond.* 1979 91(1), 79-86
- LOPEZ H.L. (2012a) Nutritional Interventions to Prevent and Treat Osteoarthritis. Part II: Focus on Micronutrients and Supportive Nutraceuticals. *PM&R* 4, S155-S168
- LOPEZ H.L. (2012b) Nutritional Interventions to Prevent and Treat Osteoarthritis. Part I: Focus on Fatty Acids and Macronutrients. *PM&R* 4, S145-S154
- LORENZ H., RICHTER W. (2006) Osteoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *Prog. Histochem. Cytochem.* 40(3), 135-163
- MAIHASAP P., SOONTORNWIPART K., TECHAARPORNKUL N. (2014) Clinical Effect of Glucosamine and Chondroitin Contained Nutraceutical on Osteoarthritis in Dogs after Anterior Cruciate Ligament Rupture Surgical Repair. *Thai J Vet Med.* 44(1), 67-73
- MANEIRO E., DE ANDRES M.C., FERNÁNDEZ-SUEIRO J.L., GALDO F., BLANCO F.J. (2004) The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: The importance of molecular weight. *Clin. Exp. Rheumatol.* 22(3), 307-312
- MARONE P.A., LAU F.C., GUPTA R.C., BAGCHI M., BAGCHI D. (2010) Safety and toxicological evaluation of undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods* 20(4), 175-189
- MARTEL-PELLETIER J., KWAN TAT S., PELLETIER J.-P. (2010) Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthr. Cartil.* 18(Suppl 1), S7-S11
- MARTEL-PELLETIER J., FARRAN A., MONTELL E., VERGÉS J., PELLETIER J.-P. (2015) Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. *Molecules* 20(3), 4277-4289
- MARTÍ-ANGULO S., GARCÍA-LÓPEZ N., DÍAZ-RAMOS A. (2014) Efficacy of an oral hyaluronate and collagen supplement as a preventive treatment of elbow dysplasia. *J. Vet. Sci.* 15(4), 569-574

- MARTINI F.M., BRANDSTETTER DE BELLESINI A., MIOLO A., *et al.* (2017) Combining a joint health supplement with tibial plateau leveling osteotomy in dogs with cranial cruciate ligament rupture. An exploratory controlled trial. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 5(2), 105-112
- MATHY M., SANCHEZ C., PRIEM F., HENROTIN Y. (2007) Curcumin inhibits interleukin-6, -8, nitric oxide and prostaglandine E2 synthesis by bovins chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 15(Supp C), C115
- MATHY-HARTERT M., JACQUEMOND-COLLET I., PRIEM F., *et al.* (2009) Curcumin inhibits pro-inflammatory mediators and metalloproteinase-3 production by chondrocytes. *Inflamm. Res.* 58(12), 899-908
- MCALINDON T.E., NUITTE M., KRISHNAN N., *et al.* (2011) Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. *Osteoarthr. Cartil.* 19(4), 399-405
- MCCARTHY G., O'DONOVAN J., JONES B., *et al.* (2007) Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. J.* 174(1), 54-61
- MCLAUGHLIN R.M. (2001) Kinetic and kinematic gait analysis in dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 31(1), 193-201
- MCLELLAN G.J., BEDFORD P.G.C. (2012) Oral vitamin E absorption in English Cocker Spaniels with familial vitamin E deficiency and retinal pigment epithelial dystrophy. *Vet Ophthalmol* 15(Suppl 2), 48-56
- MCNAMARA P.S., BARR S.C., ERB H.N. (1996) Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. *Am. J. Vet. Res.* 57(9), 1390-1394
- MCNAMARA P.S. (1997) Slow-Acting, Disease-Modifying Osteoarthritis Agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27(4), 863-881
- MCNAMARA P.S., BARR S.C., ERB H.N., BARLOW L.L. (2000) Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in cats receiving an oral chondroprotective agent for 30 days. *Vet. Ther.* 1(2), 108-117
- MCPHEE S., HODGES L.D., WRIGHT P.F.A., *et al.* (2007) Anti-cyclooxygenase effects of lipid extracts from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 146(3), 346-356
- MEHLER S.J., MAY L.R., KING C., HARRIS W.S., SHAH Z. (2016) A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 109, 1-7
- MEJIA S., DUERR F.M., GRIFFENHAGEN G., MCGRATH S. (2021) Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 57(2), 81-90
- MEULYZER M., VACHON P., BEAUDRY F. (2008) Comparaison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulfate of glucosamine hydrochloride. *Osteoarthr. Cartil.* 16(9), 973-979
- MEULYZER M., VACHON P., BEAUDRY F., *et al.* (2009) Joint inflammation increases glucosamine levels attained in synovial fluid following oral administration of glucosamine hydrochloride. *Osteoarthr. Cartil.* 17(2), 228-234
- MILLER K.L. (2011) Glucosamine and Chondroitin Sulfate. *Rheum Dis Clin North Am* 37(1), 103-118
- MILLER M.R., PEARCE L., BETTJEMAN B.I. (2014) Detailed Distribution of Lipids in Greenshell™ Mussel (*Perna canaliculus*). *Nutrients* 6(4), 1454-1474
- MILLER M.R., KRUGER M.C., WYNNE C., *et al.* (2020) Bioavailability of Orally Administered Active Lipid Compounds from four Different Greenshell™ Mussel Formats. *Mar. Drugs* 18(11), 524
- MIRZAEI H., SHAKERI A., RASHIDI B., *et al.* (2017) Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. *Biomed. Pharmacother.* 85, 102-112

- MOBASHERI A., HENROTIN Y., BIESALSKI H.-K., SHAKIBAEI M. (2012) Scientific Evidence and Rationale for the Development of Curcumin and Resveratrol as Nutraceuticals for Joint Health. *Int. J. Mol. Sci.* 13(4), 4202-4232
- MONFORT J., PELLETIER J.-P., GARCIA-GIRALT N., MARTEL-PELLETIER J. (2008) Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann. Rheum. Dis.* 67(6), 735-740
- MONTEIRO B.P., LAMBERT C., BIANCHI E., *et al.* (2019) Safety and efficacy of reduced dosage ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial. *BMC Vet. Res.* 15(1), 213
- MOREAU M., DUPUIS J., BONNEAU N.H., DESNOYERS M. (2003) Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 152(11), 323-329
- MOREAU M., TRONCY E., DEL CASTILLO J.R.E., *et al.* (2012) Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr* 97(5), 830-837
- MOREAU M., LUSSIER B., PELLETIER J.-P., *et al.* (2014) A medicinal herb-based natural health product improves the condition of a canine natural osteoarthritis model: A randomized placebo-controlled trial. *Res. Vet. Sci.* 97(3), 574-581
- MOSKOWITZ R.W. (2000) Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 30(2), 87-99
- MOUSSAIEFF A., MECHOULAM R. (2009) Boswellia resin: from religious ceremonies to medical uses; a review of in-vitro, in-vivo and clinical trials. *J. Pharm. Pharmacol.* 61(10), 1281-1293
- MOWAT A.McI. (2003) Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* 3(4), 331-341
- MROZ P.J., SILBERT J.E. (2004) Use of 3H-glucosamine and 35S-sulfate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulfate. *Arthritis Rheum.* 50(11), 3574-3579
- MURPHY K.J., MOONEY B.D., MANN N.J., NICHOLS P.D., SINCLAIR A.J. (2002) Lipid, FA, and Sterol Composition of New Zealand Green Lipped Mussel (*Perna canaliculus*) and Tasmanian Blue Mussel (*Mytilus edulis*). *Lipids* 37(6), 587-595
- MURPHY K.J., MANN N.J., SINCLAIR A.J. (2003) Fatty acid and sterol composition of frozen and freeze-dried New Zealand Green Lipped Mussel (*Perna canaliculus*) from three sites in New Zealand. *Asia Pacific J Clin Nutr* 12(1), 50-60
- MURRELL J., GRANDMANGE E., WOEHRLER F., MENARD J., WHITE K. (2014) Clinical Efficacy and Tolerability of Cimicoxib in Dogs with Osteoarthritis: A Multicentre Prospective Study. *Open J. Vet. Med* 4(5), 78-90
- MUSCO N., VASSALOTTI G., MASTELLONE V., *et al.* (2019) Effects of a nutritional supplement in dogs affected by osteoarthritis. *Vet. Med. Sci.* 5(3), 325-335
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.). (2006) Nutrient requirements of dogs and cats. Washington DC ; Oxford, National Academies : Oxford Publicity Partnership
- NAVARRO ALVES SOUZA A., MATERA J.M. (2016) Vertical force analysis in dogs with hip osteoarthritis undergoing treatment with chondroprotectors. *Rev. Acadêmica Ciênc. Anim.* 14(756), 19-26
- NEIL K.M., CARON J.P., ORTH M.W. (2005) The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 226(7), 1079-1088
- NG K.W., SALIMAN J.D., LIN E.Y., *et al.* (2007) Culture Duration Modulates Collagen Hydrolysate-Induced Tissue Remodeling in Chondrocyte-Seeded Agarose Hydrogels. *Ann. Biomed. Eng.* 35(11), 1914-1923
- NISHIKAWA H., MORI I., UMEMOTO J. (1988) Glycosaminoglycan polysulfate-induced stimulation of hyaluronic acid synthesis in rabbit knee synovial membrane: Involvement of binding protein and calcium ion. *Arch. Biochem. Biophys.* 266(1), 201-209

- NOYSZEWSKI E.A., WROBLEWSKI K., DODGE G.R., *et al.* (2001) Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. *Arthritis Rheum* 44(5), 1089-1095
- OE M., TASHIRO T., YOSHIDA H., *et al.* (2015) Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr. J.* 15(1), 11
- OESSER S., ADAM M., BABEL W., SEIFERT J. (1999) Oral Administration of ¹⁴C Labeled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). *J. Nutr.* 129(10), 1891-1895
- OESSER S., PROKSCH E., SCHUNCK M. (2008) Prophylactic treatment with a special collagen hydrolysate decreases cartilage tissue degeneration in the knee joints. *Osteoarthr. Cartil.* 16(Suppl 4), S45
- OESSER S., SEIFERT J. (2003) Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res.* 311(3), 393-399
- OLSON E., CARLSON C. (2017) Bones, Joints, Tendons and Ligaments. In Zachary, J. (Ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 6th ed. St. Louis (Mo), Elsevier, pp 954-1008
- OLSSON D.C., TEIXEIRA B.L., JEREMIAS T.D.S., *et al.* (2021) Administration of mesenchymal stem cells from adipose tissue at the hip joint of dogs with osteoarthritis: A systematic review. *Res. Vet. Sci.* 135, 495-503
- OMATA T., ITOKAZU Y., INOUE N., SEGAWA Y. (2011) Effects of Chondroitin Sulfate-C on Articular Cartilage Destruction in Murine Collagen-induced Arthritis. *Arzneimittelforschung* 50(02), 148-153
- ORTH M.W., PETERS T.L., HAWKINS J.N. (2010) Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate. *Equine Vet. J.* 34(S34), 224-229
- PALMIERI L., CONTE A., GIOVANNINI L., LUALDI P., RONCA G. (1990) Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in the experimental animal. *Arzneimittelforschung* 40(3), 319-323
- PAN Y.-N., LIANG X.-X., NIU L.-Y., *et al.* (2015) Comparative studies of pharmacokinetics and anticoagulatory effect in rats after oral administration of Frankincense and its processed products. *J. Ethnopharmacol.* 172, 118-123
- PARK K.-S., PARK M.-J., CHO M.-L., *et al.* (2009) Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 19(6), 581-589
- PASHUCK T.D., KUROKI K., COOK C.R., STOKER A.M., COOK J.L. (2016) Hyaluronic acid versus saline intra-articular injections for amelioration of chronic knee osteoarthritis: A canine model. *J. Orthop. Res.* 34(10), 1772-1779
- PAYNE-JOHNSON M., BECSKEI C., CHAUDHRY Y., STEGEMANN M.R. (2015) Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet. Rec.* 176(11), 284
- PEAL A., D'ALTILIO M., SIMMS C., *et al.* (2007) Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 30(3), 275-278
- PECCHI E., PRIAM S., MLADENOVIC Z., *et al.* (2012) A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1 β -stimulated osteoblasts. *Osteoarthr. Cartil.* 20(2), 127-135
- PEREA S. (2012) Nutritional Management of Osteoarthritis. *Compend Contin Educ Vet* 34(5), E4
- PERKINS K., SAHY W., BECKETT R.D. (2017) Efficacy of Curcuma for Treatment of Osteoarthritis. *Evid.-Based Complement. Alternat. Med.* 22(1), 156-165
- PERSIANI S., LOCATELLI M., FIORENTINO S. (2005a) Absolute bioavailability of glucosamine after administration of crystalline glucosamine sulfate in rats. *Osteoarthr. Cartil.* 13(Suppl A), S83-S84
- PERSIANI S., RODA E., ROVATI L.C., *et al.* (2005b) Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthr. Cartil.* 13(12), 1041-1049
- PERSIANI S., ROTINI R., TRISOLINO G., *et al.* (2007a) Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthr. Cartil.* 15(7), 764-772

- PERSIANI S., ROVATI L.C., PASTORINI E. (2007b) Pharmacokinetics of glucosamine in man after oral administration of crystalline glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride alone or in combination with chondroitin sulfate. *Osteoarthr. Cartil.* 15(Suppl. C), C223-C224
- PICKOVA J. (2009) Fish Oils. In Moreau, R.A., Kamal-Eldin, A. (Ed.), *Gourmet and Health-Promoting Specialty Oils*. Urbana, AOCS Press, pp 515-526
- PIKE I.H., JACKSON A. (2010) Fish oil: production and use now and in the future. *Lipid Technol.* 22(3), 59-61
- PIPERNO M., REBOUL P., HELLIO LE GRAVERAND M.P., et al. (2000) Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthr. Cartil.* 8(3), 207-212
- PLUMB D. (2011) Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7th ed. Ames, Wiley-Blackwell
- PODSZUN M., FRANK J. (2014) Vitamin E–drug interactions: molecular basis and clinical relevance. *Nutr. Res. Rev.* 27(2), 215-231
- POECKEL D., WERZ O. (2006) Boswellic Acids: Biological Actions and Molecular Targets. *Curr. Med. Chem.* 13(28), 3359-3369
- POLLARD B., GUILFORD W., ANKENBAUER-PERKINS K., HEDDERLEY D. (2006) 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.* 54(3), 114-118
- PRABHOO R., BILLA G. (2018) Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review. *Int. J. Res. Orthop.* 4(5), 684
- PRASAD S., GUPTA S.C., TYAGI A.K., AGGARWAL B.B. (2014) Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnol. Adv.* 32(6), 1053-1064
- PURINA PRO PLAN (2018) PURINA® PRO PLAN® Canine JM Joint Mobility. In Purina. [<https://www.purina.fr/proplan/produits/alimentation-pour-chien/croquettes/jm-joint-mobility>] (consulté le 13/08/2021).
- QUINN M.M., KEULER N.S., LU Y., et al. (2007) Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. *Vet. Surg.* 36(4), 360-367
- RASHEED Z., ANBAZHAGAN A.N., AKHTAR N., et al. (2009) Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits advanced glycation end product-induced expression of tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-13 in human chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.* 11(3), R71
- RAUSCH-DERRA L., HUEBNER M., WOFFORD J., RHODES L. (2016) A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisite Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 30(3), 756-763
- REDDY G.K., CHANDRAKASAN G., DHAR S.C. (1989) Studies on the metabolism of glycosaminoglycans under the influence of new herbal anti-inflammatory agents. *Biochem. Pharmacol.* 38(20), 3527-3534
- REICHLING J., SCHMÖKEL H., FITZI J., BUCHER S., SALLER R. (2004) Dietary support with Boswellia resin in canine inflammatory joint and spinal disease. *Schweiz. Arch. Für Tierheilkd.* 146(2), 71-79
- REISING K., MEINS J., BASTIAN B., et al. (2005) Determination of Boswellic Acids in Brain and Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 77(20), 6640-6645
- RENNÉ T., SCHUH K., MÜLLER-ESTERL W. (2005) Local Bradykinin Formation Is Controlled by Glycosaminoglycans. *J. Immunol.* 175(5), 3377-3385
- REYMOND N., SPERANZA C., GRUET P., SEEWALD W., KING J.N. (2012) Robenacoxib vs. carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, noninferiority clinical trial. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 35(2), 175-183
- RHOUMA M. (2013) Anti-inflammatory response of dietary vitamin E and its effects on pain and joint structures during early stages of surgically induced osteoarthritis in dogs. *Can. J. Vet. Res.* 77(3), 191-198

- RIALLAND P., BICHOT S., LUSSIER B., MOREAU M., BEAUDRY F. (2013) Effect of a diet enriched with green-lipped mussel on pain behavior and functioning in dogs with clinical osteoarthritis. *Can. J. Vet. Res.* 77(1), 66-74
- RONCA F., PALMIERI L., PANICUCCI P., RONCA G. (1998) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthr. Cartil.* 6(Suppl A), 14-21
- ROUSH J.K., DODD C.E., FRITSCH D.A., *et al.* (2010a) Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 236(1), 59-66
- ROUSH J.K., CROSS A.R., RENBERG W.C., *et al.* (2010b) Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 236(1), 67-73
- ROVATI L.C., GIROLAMI F., PERSIANI S. (2012) Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 4(3), 167-180
- ROY S., KHANNA S., KRISHNARAJU A.V., *et al.* (2006) Regulation of vascular responses to inflammation: inducible matrix metalloproteinase-3 expression in human microvascular endothelial cells is sensitive to antiinflammatory Boswellia. *Antioxid. Redox Signal.* 8(3-4), 653-660
- ROYAL CANIN (2021a) Royal Canin® Mobility C2P+. *In Royalcanin.* [<https://www.royalcanin.com/fr/shop/mobility-c2p+-4221>] (consulté le 13/08/2021).
- ROYAL CANIN (2021b) Royal Canin® Mobility Support. *In Royalcanin.* [<https://www.royalcanin.com/fr/shop/mobility-support-1829>] (consulté le 02/12/2021).
- RUNGE J.J., BIERY D.N., LAWLER D.F., *et al.* (2008) The Effects of Lifetime Food Restriction on the Development of Osteoarthritis in the Canine Shoulder. *Vet. Surg.* 37(1), 102-107
- RUTKOWSKI M., GRZEGORCZYK K. (2012) Adverse effects of antioxidative vitamins. *Int J Occup Med Environ Health* 25(2), 105-121
- RYCHEL J.K. (2010) Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Top. Comp. Anim. Med.* 25(1), 20-25
- SAENGNIPANTHKUL S., WAIKAKUL S., ROJANASTHIEN S., *et al.* (2019) Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int. J. Rheum. Dis.* 22(3), 376-385
- SAFAYHI H., MACK T., SABIERAJ J., *et al.* (1992) Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261(3), 1143-1146
- SAILER E.R., SCHWEIZER S., BODEN S.E., AMMON H.P., SAFAYHI H. (1998) Characterization of an acetyl-11-keto-beta-boswellic acid and arachidonate-binding regulatory site of 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling. *Eur. J. Biochem.* 256(2), 364-368
- SALEHI B., RESCIGNO A., DETTORI T., *et al.* (2020) Avocado–Soybean Unsaponifiables: A Panoply of Potentialities to Be Exploited. *Biomolecules* 10(1), 130
- SAMARDŽIĆ S., ARSENIJEVIĆ J., BOŽIĆ D., *et al.* (2018) Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench. *J. Ethnopharmacol.* 213, 132-137
- SANTINI A., CAMMARATA S.M., CAPONE G., *et al.* (2018) Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework: Nutraceutical regulatory framework. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84(4), 659-672
- SARTINI I., GIORGI M. (2021) Grapiprant: A snapshot of the current knowledge. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 44(5), 679-688
- SASTRAVAHA A., SUWANNA N., SINTHUSINGHA C., *et al.* (2015) The Use of Omega-3 Concentrate to Relieve Coxofemoral Osteoarthritic Pain in Dogs. *Thai J Vet Med* 45(4), 603-608
- SASTRAVAHA A., SUWANNA N., SINTHUSINGHA C., NOOSUD J., ROONGSITTHICHAI A. (2016) Ameliorative Effects of Omega-3 Concentrate in Managing Coxofemoral Osteoarthritic Pain in Dogs. *Thai J Vet Med* 46(2), 305-311

- SCHADOW S., SIEBERT H.-C., LOCHNIT G., *et al.* (2013) Collagen Metabolism of Human Osteoarthritic Articular Cartilage as Modulated by Bovine Collagen Hydrolysates. *PLoS One* 8(1), e53955
- SCHAUSS A.G., MERKEL D.J., GLAZA S.M., SORENSON S.R. (2007) Acute and subchronic oral toxicity studies in rats of a hydrolyzed chicken sternal cartilage preparation. *Food Chem Toxicol* 45(2), 315-321
- SCHMIDT P.L. (2007) Evidence-Based Veterinary Medicine: Evolution, Revolution, or Repackaging of Veterinary Practice? *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 37(3), 409-417
- SCHUCHARDT J.P., HAHN A. (2013) Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 89(1), 1-8
- SCHULZ K. (2012) Diseases of the Joints. In Fossum, T., Dewey, C., Horn, C. (Ed.) *Small Animal Surgery*, 4^e ed. St. Louis, Elsevier, pp 1215-1374
- SCHULZE-TANZIL G., MOBASHERI A., SENDZIK J., JOHN T., SHAKIBAEI M. (2004a) Effects of Curcumin (Diferuloylmethane) on Nuclear Factor κ B Signaling in Interleukin-1 β -Stimulated Chondrocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1030(1), 578-586
- SCHULZE-TANZIL G., HANSEN C., SHAKIBAEI M. (2004b) Effect of a Harpagophytum procumbens DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro. *Arzneimittelforschung.* 54(4), 213-220
- SCHUNCK M., SCHULZE C.H., OESSER S. (2006) Disparate efficacy of collagen hydrolysate and glucosamine on the extracellular matrix metabolism of articular chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 14(Suppl B), S114
- SCHUNCK M., LOUTON H., OESSER S. (2017) The Effectiveness of Specific Collagen Peptides on Osteoarthritis in Dogs-Impact on Metabolic Processes in Canine Chondrocytes. *Open J. Anim. Sci* 7(3), 254-266
- SCHWARTZ E.R. (1979) Effect of vitamins C and E on sulfated proteoglycan metabolism and sulfatase and phosphatase activities in organ cultures of human cartilage. *Calcif. Tissue Int.* 28(1), 201-208
- SCOTT R., EVANS R., CONZEMIUS M. (2017) Efficacy of an oral nutraceutical for the treatment of canine osteo arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled prospective clinical trial. *Vet Comp Orthop Traumatol* 30(5), 318-323
- SERRA AGUADO C.I., RAMOS-PLÁ J.J., SOLER C., *et al.* (2021) Effects of Oral Hyaluronic Acid Administration in Dogs Following Tibial Tuberosity Advancement Surgery for Cranial Cruciate Ligament Injury. *Animals* 11(5), 1264
- SERVET E., BIOURGE V., MARNIQUET P. (2006) Dietary Intervention Can Improve Clinical Signs in Osteoarthritic Dogs. *J. Nutr.* 136(7), 1995S-1997S
- SETNIKAR I., GIACCHETTI C., ZANOLO G. (1986) Pharmacokinetics of glucosamine in dog and in man. *Arzneimittelforschung* 36(4), 729-735
- SETNIKAR I., ROVATI L. (2001) Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of Glucosamine Sulfate. *Arzneimittelforschung* 51(9), 699-725
- SETTY A.R., SIGAL L.H. (2005) Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Semin. Arthritis Rheum.* 34(6), 773-784
- SHAKIBAEI M., SCHULZE-TANZIL G., JOHN T., MOBASHERI A. (2005) Curcumin protects human chondrocytes from IL-1 β -induced inhibition of collagen type II and β 1-integrin expression and activation of caspase-3: An immunomorphological study. *Ann Anat* 187(5-6), 487-497
- SHAKIBAEI M., JOHN T., SCHULZE-TANZIL G., LEHMANN I., MOBASHERI A. (2007) Suppression of NF- κ B activation by curcumin leads to inhibition of expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human articular chondrocytes: Implications for the treatment of osteoarthritis. *Biochem. Pharmacol.* 73(9), 1434-1445
- SHAKIBAEI M., MOBASHERI A., BUHRMANN C. (2011) Curcumin synergizes with resveratrol to stimulate the MAPK signaling pathway in human articular chondrocytes in vitro. *Genes Nutr.* 6(2), 171-179

- SHAKIBAEI M., Allaway, Nebrich, Mobasheri (2012) Botanical Extracts from Rosehip (*Rosa canina*), Willow Bark (*Salix alba*), and Nettle Leaf (*Urtica dioica*) Suppress IL-1 β -Induced NF- κ B Activation in Canine Articular Chondrocytes. *Evid.-Based Complement. Alternat. Med.* doi: 10.1155/2012/509383
- SHARIFI-RAD J., RAYESS Y.E., RIZK A.A., *et al.* (2020) Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol* 11, 01021
- SHARMA S., THAWANI V., HINGORANI L., *et al.* (2004) Pharmacokinetic study of 11-Keto-Boswellic Acid. *Phytomedicine* 11(2-3), 255-260
- SHARMA R.A., STEWARD W.P., GESCHER A.J. (2007) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. In Aggarwal B.B., Surh, Y.-J., Shishodia, S. (Ed.), *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. New York, Springer, pp 453-470
- SHIKHMAN A.R., KUHN K., ALAAEDDINE N., LOTZ M. (2001) N-Acetylglucosamine Prevents IL-1 β -Mediated Activation of Human Chondrocytes. *J. Immunol.* 166(8), 5155-5160
- SHIMAZAKI A., NAKAGAWA T., MITOMA J., HIGASHI H. (2012) Gangliosides and chondroitin sulfate desensitize and internalize B2 bradykinin receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420(1), 193-198
- SHINMEI M., MIYAUCHI S., MACHIDA A., MIYAZAKI K. (1992) Quantitation of chondroitin 4-sulfate and chondroitin 6-sulfate in pathologic joint fluid. *Arthritis Rheum* 35(11), 1304-1308
- SHOULDERS M.D., RAINES R.T. (2009) Collagen Structure and Stability. *Annu. Rev. Biochem.* 78(1), 929-958
- SIDDIQUI M.Z. (2011) Boswellia Serrata, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview. *Indian J Pharm Sci* 73(3), 255-261
- SIEMONEIT U., HOFMANN B., KATHER N., *et al.* (2008) Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids. *Biochem. Pharmacol.* 75(2), 503-513
- SIEMONEIT U., PERGOLA C., JAZZAR B., *et al.* (2009) On the interference of boswellic acids with 5-lipoxygenase: Mechanistic studies in vitro and pharmacological relevance. *Eur. J. Pharmacol.* 606(1-3), 246-254
- SIEMONEIT U., KOEBERLE A., ROSSI A., *et al.* (2011) Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense. *Br. J. Pharmacol.* 162(1), 147-162
- SIMV (2021) Med'vet: Le recueil des spécialités à usage vétérinaire. In *Med-vet*. [<https://www.med-vet.fr/>] (consulté le 28/08/2021).
- SINGH G.B., BANI S., SINGH S. (1996) Toxicity and safety evaluation of boswellic acids. *Phytomedicine* 3(1), 87-90
- SMITH G.K., PASTER E.R., POWERS M.Y., *et al.* (2006) Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229(5), 690-693
- SOPHIA FOX A.J., BEDI A., RODEO S.A. (2009) The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health Multidiscip. Approach* 1(6), 461-468
- STABILE M., SAMARELLI R., TREROTOLI P., *et al.* (2019) Evaluation of the Effects of Undenatured Type II Collagen (UC-II) as Compared to Robenacoxib on the Mobility Impairment Induced by Osteoarthritis in Dogs. *Vet. Sci.* 6(3), 72
- STERK V., BÜCHELE B., SIMMET T. (2004) Effect of Food Intake on the Bioavailability of Boswellic Acids from a Herbal Preparation in Healthy Volunteers. *Planta Med.* 70(12), 1155-1160
- STOECKEL K., NIELSEN L.H., FUHRMANN H., BACHMANN L. (2011) Fatty acid patterns of dog erythrocyte membranes after feeding of a fish-oil based DHA-rich supplement with a base diet low in n-3 fatty acids versus a diet containing added n-3 fatty acids. *Acta Vet Scand* 53(1), 57
- STOECKEL K., BACHMANN L., DOBELEIT G., FUHRMANN H. (2013) Response of plasma fatty acid profiles to changes in dietary n3 fatty acids and its correlation with erythrocyte fatty acid profiles in dogs. *J Anim Physiol Anim Nutr* 97(6), 1142-1151

- STRAMENTINOLI G. (1987) Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. *Am. J. Med.* 83(5), 35-42
- SVANOVSKY E., VELEBNY V., LAZNICKOVA A., LAZNICEK M. (2008) The effect of molecular weight on the biodistribution of hyaluronic acid radiolabeled with ¹¹¹In after intravenous administration to rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 33(3), 149-157
- SYROVETS T., BÜCHELE B., KRAUSS C., LAUMONNIER Y., SIMMET T. (2005) Acetyl-boswellic acids inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF- α induction in monocytes by direct interaction with I κ B kinases. *J Immunol* 174(1), 498-506
- TAT S., PELLETIER J.-P., VERGÉS J., *et al.* (2007) Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res. Ther.* 9(6), R117
- TAT S.K., PELLETIER J.-P., MINEAU F., DUVAL N., MARTEL-PELLETIER J. (2010) Variable Effects of 3 Different Chondroitin Sulfate Compounds on Human Osteoarthritic Cartilage/Chondrocytes: Relevance of Purity and Production Process. *J. Rheumatol.* 37(3), 656-664
- TAUSCH L., HENKEL A., SIEMONEIT U., *et al.* (2009) Identification of Human Cathepsin G As a Functional Target of Boswellic Acids from the Anti-Inflammatory Remedy Frankincense. *J. Immunol.* 183(5), 3433-3442
- TENBROEK E.M., YUNKER L., NIES M.F., BENDELE A.M. (2016) Randomized controlled studies on the efficacy of antiarthritic agents in inhibiting cartilage degeneration and pain associated with progression of osteoarthritis in the rat. *Arthritis Res. Ther.* 18(1), 24
- TIKU M.L., SHAH R., ALLISON G.T. (2000) Evidence Linking Chondrocyte Lipid Peroxidation to Cartilage Matrix Protein Degradation. *J. Biol. Chem.* 275(26), 20069-20076
- TIRALOCHE G., GIRARD C., CHOUINARD L., *et al.* (2005) Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 52(4), 1118-1128
- TRESCHOW A.P., HODGES L.D., WRIGHT P.F.A., *et al.* (2007) Novel anti-inflammatory ω -3 PUFAs from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 147(4), 645-656
- ULBRICHT C., CHAO W., COSTA D., *et al.* (2009) An Evidence-Based Systematic Review of Green-Lipped Mussel (*Perna canaliculus*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl* 6(1), 54-90
- VAN VIJVEN J.P.J., LUIJSTERBURG P.A.J., VERHAGEN A.P., *et al.* (2012) Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthr. Cartil.* 20(8), 809-821
- VANDEWEERD J.-M., COISNON C., CLEGG P., *et al.* (2012a) Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 26(3), 448-456
- VANDEWEERD J.-M., CLEGG P., BUCZINSKI S. (2012b) How Can Veterinarians Base Their Medical Decisions on the Best Available Scientific Evidence? *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 28(1), 1-11
- VANDEWEERD J.-M., KIRSCHVINK N., CLEGG P., *et al.* (2012c) Is evidence-based medicine so evident in veterinary research and practice? History, obstacles and perspectives. *Vet. J.* 191(1), 28-34
- VARGHESE S., THEPRUNGSIRIKUL P., SAHANI S., *et al.* (2007) Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. *Osteoarthr. Cartil.* 15(1), 59-68
- VENATOR K.P., FRYE C.W., GAMBLE L.-J., WAKSHLAG J.J. (2020) Assessment of a Single Intra-Articular Stifle Injection of Pure Platelet Rich Plasma on Symmetry Indices in Dogs with Unilateral or Bilateral Stifle Osteoarthritis from Long-Term Medically Managed Cranial Cruciate Ligament Disease. *Vet. Med. Res. Rep.* 11, 31-38
- VERRICO C.D., WESSON S., KONDURI V., *et al.* (2020) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain* 161(9), 2191-2202

- VETTORAZZI A., LÓPEZ DE CERAIN A., SANZ-SERRANO J., GIL A.G., AZQUETA A. (2020) European Regulatory Framework and Safety Assessment of Food-Related Bioactive Compounds. *Nutrients* 12(3), 613
- VIRBAC (2018) Virbac Veterinary HPM 1 - JOINT & MOBILITY. *In Virbac*. [<https://fr.virbac.com/home/veterinary-hpm/croquette-chien-arthrose.html>] (consulté le 13/08/2021).
- VOLPI N. (2002) Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthr. Cartil.* 10(10), 768-777
- VOLPI N. (2003) Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthr. Cartil.* 11(6), 433-441
- VOLPI N. (2007) Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J. Pharm. Sci.* 96(12), 3168-3180
- VOLPI N. (2009) Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 61(10), 1271-1280
- VOLPI N. (2019) Chondroitin Sulfate Safety and Quality. *Molecules* 24(8), 1447
- WAKIMOTO T., KONDO H., NII H., *et al.* (2011) Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the green-lipped mussel *Perna canaliculus*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108(42), 17533-17537
- WALRAND S., CHIOTELLI E., NOIRT F., MWEWA S., LASSEL T. (2008) Consumption of a Functional Fermented Milk Containing Collagen Hydrolysate Improves the Concentration of Collagen-Specific Amino Acids in Plasma. *J. Agric. Food Chem.* 56(17), 7790-7795
- WALTON M.B., COWDEROY E., LASCELLES D., INNES J.F. (2013) Evaluation of Construct and Criterion Validity for the 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) Clinical Metrology Instrument and Comparison to Two Other Instruments. *PLoS One* 8(3), e58125
- WALTON M.B., COWDEROY E.C., WUSTEFELD-JANSENS B., LASCELLES B.D.X., INNES J.F. (2014) Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial. *Vet. Rec.* 175(11), 280
- WANG C.-T., LIN Y.-T., CHIANG B.-L., LIN Y.-H., HOU S.-M. (2006) High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 14(12), 1237-1247
- WANG S.X., LAVERTY S., DUMITRIU M., PLAAS A., GRYNPAS M.D. (2007) The effects of glucosamine hydrochloride on subchondral bone changes in an animal model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 56(5), 1537-1548
- WANG A., LEONG D.J., CARDOSO L., SUN H.B. (2018) Nutraceuticals and osteoarthritis pain. *Pharmacol Ther* 187, 167-179
- WANN A.K., MISTRY J., BLAIN E.J., MICHAEL-TITUS A.T., KNIGHT M.M. (2010) Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduce interleukin-1b-mediated cartilage degradation. *Arthritis Res Ther* 12(6), R207
- WATKINS B.A., XU H., TUREK J.J. (1996) Linoleate impairs collagen synthesis in primary cultures of avian chondrocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 212(2), 153-159
- WAXMAN A.S., ROBINSON D.A., EVANS R.B., *et al.* (2008) Relationship between objective and subjective assessment of limb function in normal dogs with an experimentally induced lameness. *Vet Surg* 37(3), 241-246
- WEN Z.-H., TANG C.-C., CHANG Y.-C., *et al.* (2010) Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 18(9), 1192-1202
- WU C.-L., JAIN D., MCNEILL J.N., *et al.* (2015) Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury. *Ann. Rheum. Dis.* 74(11), 2076-2083
- XIA Y., MOMOT K., CHEN Z., *et al.* (2017) Introduction to Cartilage. *In Biophysics and Biochemistry of Cartilage by NMR and MRI*. Cambridge, Royal Society of Chemistry
- XIE D., GONG M., WEI W., *et al.* (2019) Antarctic Krill (*Euphausia superba*) Oil: A Comprehensive Review of Chemical Composition, Extraction Technologies, Health Benefits, and Current Applications. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 18(2), 514-534

- XU R., ZHENG L., SU G., *et al.* (2021) Protein solubility, secondary structure and microstructure changes in two types of undenatured type II collagen under different gastrointestinal digestion conditions. *Food Chem.* 343, 128555
- YANG K.-Y., LIN L.-C., TSENG T.-Y., WANG S.-C., TSAI T.-H. (2007) Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 853(1-2), 183-189
- YANG Q., WU S., MAO X., WANG W., TAI H. (2013) Inhibition Effect of Curcumin on TNF- α and MMP-13 Expression Induced by Advanced Glycation End Products in Chondrocytes. *Pharmacology* 91(1-2), 77-85
- YASUDA T. (2007) Hyaluronan inhibits cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages through down-regulation of NF- κ B via ICAM-1. *Inflamm. Res.* 56(6), 246-253
- YASUDA T. (2011) Hyaluronan Inhibits Akt, Leading to Nuclear Factor- κ B Down-Regulation in Lipopolysaccharide-Stimulated U937 Macrophages. *J. Pharmacol. Sci.* 115(4), 509-515
- YASUDA T. (2012) Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Is Inhibited by Hyaluronan via Intercellular Adhesion Molecule-1 in Articular Chondrocytes Stimulated With Type II Collagen Peptide. *J. Pharmacol. Sci.* 118(1), 25-32
- YATABE T., MOCHIZUKI S., TAKIZAWA M., *et al.* (2009) Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 68(6), 1051-1058
- YOSHINARI O., SHIOJIMA Y., MORIYAMA H., *et al.* (2013) Water-Soluble Undenatured Type II Collagen Ameliorates Collagen-Induced Arthritis in Mice. *J. Med. Food* 16(11), 1039-1045
- YOSHINARI O., MORIYAMA H., SHIOJIMA Y. (2015) An Overview of a Novel, Water-Soluble Undenatured Type II Collagen (NEXT-II). *J. Am. Coll. Nutr.* 34(3), 255-262
- ZAFFARIN A.S.M., NG S.-F., NG M.H., HASSAN H., ALIAS E. (2020) Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int. J. Nanomedicine* 15, 9961-9974
- ZAINAL Z., LONGMAN A.J., HURST S., *et al.* (2009) Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key proteins in a model system for studying osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 17(7), 896-905

Annexe 1 : Liste des spécialités disponibles en France contenant des nutraceutiques indiqués dans la gestion de l'arthrose

| COMPRIMES (VOIE ORALE) | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------------|---|------------------|---|---------------------------------------|--|---|------------------|
| Nom de la spécialité | Nom du laboratoire | Ordre de grandeur de la quantité recommandée (par jour) | | Durée de traitement | Nutraceutiques | Quantité de nutraceutique (en mg/comprimé) | Ordre de grandeur de la posologie préconisée par nutraceutique (en mg/kg) | |
| | | Dose de charge | Dose d'entretien | | | | Dose de charge | Dose d'entretien |
| AGILIUM® + | Ceva | 1 cp/12,5 kg | 0,5 cp/12,5 kg | Phase initiale de 3 semaines poursuivie d'une phase d'entretien au long cours | Chondroïtine sulfate | 525 | 40 | 20 |
| | | | | | Vitamine C | 100 | 8 | 4 |
| | | | | | Vitamine E | 25 | 2 | 1 |
| | | | | | Manganèse | 10 | 0,8 | 0,4 |
| | | | | | Acide hyaluronique | 5,7 | 0,5 | 0,3 |
| ARTHROPLUS® | Auvex (gamme biocanina) | 1 cp/20 kg | NA | Périodes minimales de trois semaines, à renouveler plusieurs fois par an | Chondroïtine sulfate | 100 | 5 | NA |
| | | | | | Glucosamine sulfate | 100 | 5 | |
| | | | | | Méthylsulfonylméthane | 100 | 5 | |
| | | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum</i> | 10 | 0,5 | |
| | | | | | Extrait de <i>Filipendula ulmaria</i> | 10 | 0,5 | |

| | | | | | | | | |
|---------------------|---|------------|--------------|---|--|-------|-------|-----|
| ARTHROQUIN® | Dechra | 1 cp/20 kg | 0,5 cp/20kg | Phase initiale de 4 à 6 semaines suivie d'une phase d'entretien au long cours | Chondroïtine sulfate | 500 | 25 | 13 |
| | | | | | Glucosamine sulfate | 500 | 25 | 13 |
| | | | | | Acide hyaluronique | 15 | 0,8 | 0,4 |
| CHONDRO/B® | Greenvet | 1 cp/20 kg | | Périodes de 2 à 3 mois à renouveler plusieurs fois dans l'année ou à poursuivre en continu à la même dose | Glucosamine sulfate | 300 | 15 | |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 200 | 10 | |
| | | | | | Polyphénols de pépins de <i>Vitis vinifera</i> | 20 | 1 | |
| | | | | | Vitamine B1 | 12,5 | 0,6 | |
| | | | | | Vitamine B6 | 12,5 | 0,6 | |
| | | | | | Vitamine B12 | 0,035 | 0,002 | |
| CONDROVET FORCE HA® | Bayer | 1 cp/9 kg | 0,5 cp/9 kg | Périodes de 40 jours à renouveler 2 à 3 fois par an ou à poursuivre en continu à dose d'entretien | Glucosamine hydrochloride | 450 | 50 | 25 |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 330 | 35 | 18 |
| | | | | | Vitamine E | 20 | 2 | 1 |
| | | | | | Acide hyaluronique | 18 | 0,9 | 0,5 |
| | | | | | Collagène de type II non dénaturé | 4 | 0,4 | 0,2 |
| COSEQUIN® DS | Arcanatura (distributeur français) Nutramax (producteur américain) | 1 cp/11 kg | 0,5 cp/11 kg | Phase initiale de 4 à 6 semaines suivie d'une phase d'entretien au long cours | Glucosamine hydrochloride | 500 | 45 | 23 |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 400 | 35 | 18 |
| | | | | | Manganèse | 6,4 | 0,6 | 0,3 |

| | | | | | | | | |
|-----------------|------------|------------|--------------|---|--|------|-------|-----|
| FLEXADIN® | Vetoquinol | 1 cp/10 kg | 0,5 cp/10 kg | Phase initiale de 4 à 6 semaines suivie d'une phase d'entretien au long cours | Glucosamine hydrochloride | 500 | 50 | 25 |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 400 | 40 | 20 |
| | | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum procumbens</i> | 150 | 15 | 8 |
| | | | | | Manganèse | 10 | 1 | 0,5 |
| FLEXIVET® START | Ceva | 1 cp/22 kg | NA | Phase initiale de 1 mois de FLEXIVET START poursuivie d'une phase d'entretien minimale de 2 mois de FLEXIVET GO | Chondroïtine sulfate | 600 | 25 | NA |
| | | | | | Glucosamine hydrochloride | 500 | 20 | |
| FLEXIVET® GO | Ceva | NA | 1 cp/22 kg | Phase initiale de 1 mois de FLEXIVET START poursuivie d'une phase d'entretien minimale de 2 mois de FLEXIVET GO | Glucosamine hydrochloride | 900 | NA | 40 |
| FORTIFLEX® 225 | Virbac | 1 cp/15 kg | NA | Périodes de 1 à 2 mois renouvelables 3 à 4 fois par an | Chondroïtine sulfate | 225 | 15 | NA |
| | | | | | Chitosan | 225 | 15 | |
| | | | | | Sélénium | 0,02 | 0,001 | |

| | | | | | | | | |
|----------------|--------|------------|--------------|---|---|----------|-------|-----|
| FORTIFLEX® 375 | Virbac | 1 cp/20 kg | NA | Périodes de 1 à 2 mois renouvelables 3 à 4 fois par an | Chondroïtine sulfate | 375 | 20 | NA |
| | | | | | Chitosan | 375 | 20 | |
| | | | | | Sélénium | 0,04 | 0,002 | |
| FORTIFLEX® 525 | Virbac | 1 cp/28kg | NA | Périodes de 1 à 2 mois renouvelables 3 à 4 fois par an | Chondroïtine sulfate | 525 | 20 | NA |
| | | | | | Chitosan | 525 | 20 | |
| | | | | | Sélénium | 0,05 | 0,001 | |
| HYALORAL® | Virbac | 1 cp/31 kg | NA | Période initiale minimale de 3 à 4 mois | Collagène hydrolysé | 2200 | 70 | NA |
| | | | | | Glucosamine sulfate | 315 | 10 | |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 200 | 6 | |
| | | | | | Gamma oryzanol | 100 | 3 | |
| | | | | | Acide hyaluronique | 20 | 0,6 | |
| LOCOX® | TVM | 1 cp/14 kg | 0,5 cp/14 kg | Phase initiale de 10 jours poursuivie d'une phase d'entretien de 30 jours pouvant être renouvelée | Glucosamine sulfate | 300 | 20 | 10 |
| | | | | | Méthylsufonilméthane | 300 | 20 | 10 |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 200 | 15 | 8 |
| | | | | | Vitamine C | 25 | 2 | 1 |
| | | | | | Zinc | 15 | 1 | 0,5 |
| | | | | | Vitamine E | 12,5 | 0,9 | 0,5 |
| | | | | | Manganèse | 10 | 0,7 | 0,4 |
| | | | | | Extrait de <i>Ribes nigrum</i> , de <i>Filipendula ulmaria</i> et de <i>Equisetum arvense</i> | Inconnue | | |

| | | | | | | | | |
|------------|----------------------|------------|------------|--|--|-----|----|-----|
| LYPROFLEX® | Zoetis | 2 cp/15 kg | 1 cp/15 kg | Phase initiale de 10 jours poursuivie d'une phase entretien de durée indéterminée, à renouveler plusieurs fois par an | Extrait de moule <i>Perna canaliculus</i> | 400 | 55 | 28 |
| | | | | | Glucosamine sulfate | 175 | 25 | 13 |
| | | | | | Méthylsulfonylméthane | 100 | 15 | 8 |
| | | | | | Vitamine C | 18 | 2 | 1 |
| | | | | | Manganèse | 10 | 1 | 0,5 |
| | | | | | | | | |
| PERNACOX® | Greenvet | 1 cp/20 kg | | Phase initiale de 10 à 15 jours, à renouveler plusieurs fois dans l'année ou à poursuivre au long cours à la même dose | Extrait de moule <i>Perna canaliculus</i> | 245 | 10 | |
| | | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum procumbens</i> | 120 | 6 | |
| | | | | | Extrait de <i>Filipendula ulmaria</i> | 90 | 5 | |
| | | | | | | | | |
| SERAQUIN® | Boehringer Ingelheim | 1 cp/18 kg | NA | Période de 4 à 6 semaines | Glucosamine hydrochloride | 500 | 25 | NA |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 380 | 20 | |
| | | | | | Curcuma | 50 | 3 | |

| | | | | | | | | |
|-------------------------|----------------------|------------|--------------|---|--|-----|----|----|
| SERAQUIN® OMEGA | Boehringer Ingelheim | 1 cp/18 kg | NA | Période de 4 à 6 semaines | Glucosamine hydrochloride | 500 | 25 | NA |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 380 | 20 | |
| | | | | | Curcuma | 50 | 3 | |
| | | | | | EPA apportés par de l'huile de poisson | 47 | 3 | |
| | | | | | DHA apportés par de l'huile de poisson | 33 | 2 | |
| | | | | | | | | |
| SOFCANIS® Articulations | Moureau | 1 cp/15 kg | 0,5 cp/15 kg | Phase initiale de 30 jours suivie d'une phase d'entretien de 15 jours pouvant être renouvelée 3 à 4 fois par an être prolongée jusqu'à atteindre 3 mois au total lors de la première cure | Glucosamine hydrochloride | 400 | 25 | 13 |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 370 | 25 | 13 |
| | | | | | Méthylsulfonylméthane | 180 | 10 | 5 |
| | | | | | Vitamine C | 60 | 4 | 2 |

GELULES (VOIE ORALE)

| Nom de la spécialité | Nom du laboratoire | Ordre de grandeur de la quantité recommandée (par jour) | | Durée de traitement | Nutraceutiques | Quantité de nutraceutique (en mg/gélule) | Ordre de grandeur de la posologie préconisée par nutraceutique (en mg/kg) | |
|----------------------|--------------------|---|---|---|----------------------|--|---|------------------|
| | | Dose de charge | Dose d'entretien | | | | Dose de charge | Dose d'entretien |
| ARTHROQUIN® | Dechra | 1 gel/15 kg | 0,5 gel/15 kg | Phase initiale de 4 à 6 semaines suivie d'une phase d'entretien au long cours | Chondroïtine sulfate | 300 | 20 | 10 |
| | | | | | Glucosamine sulfate | 300 | 20 | 10 |
| | | | | | Acide hyaluronique | 9 | 0,6 | 0,3 |
| CARTIMAX® | MP Labo | 1 gel/10 kg | Périodes de 1 mois à renouveler plusieurs fois dans l'année ou à poursuivre en continu à la même dose | Glucosamine sulfate | 200 | 20 | | |
| | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum</i> | 150 | 15 | | |
| | | | | Extrait de <i>Filipendula ulmaria</i> | 50 | 5 | | |
| | | | | Cuivre | Inconnue | | | |
| | | | | Manganèse | | | | |
| CARTIMAX® Mini | MP Labo | 1 gel/4 kg | Périodes de 1 mois à renouveler plusieurs fois dans l'année ou à poursuivre en continu à la même dose | Glucosamine sulfate | 80 | 20 | | |
| | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum</i> | 60 | 15 | | |
| | | | | Extrait de <i>Filipendula ulmaria</i> | 20 | 5 | | |
| | | | | Cuivre | Inconnue | | | |
| | | | | Manganèse | | | | |

| | | | | | |
|------------|---------|-------------|---|------------------------------------|----------|
| GLYCOSANE® | MP Labo | 1 gel/40 kg | Période minimale de 15 à 20 jours | Complexe de glycosaminoglycanes | Inconnue |
| | | | | Extraits végétaux | |
| | | | | Silice | |

GRANULES (VOIE ORALE)

| Nom de la spécialité | Nom du laboratoire | Ordre de grandeur de la quantité recommandée (par jour) | | Durée de traitement | Nutraceutiques | Quantité de nutraceutique (en mg/dose) | Ordre de grandeur de la posologie préconisée par nutraceutique (en mg/kg) | |
|----------------------|--------------------|---|------------------|---|---|--|---|------------------|
| | | Dose de charge | Dose d'entretien | | | | Dose de charge | Dose d'entretien |
| ART PHYTON® | Vetoquinol | Une dose de 4g/10 kg | NA | Période 10 jours à renouveler une fois par mois | Extrait d' <i>Harpagophytum procumbens</i> | 160 | 15 | NA |
| | | | | | Extrait de <i>Ribes nigrum</i> , d' <i>Equisetum arvense</i> et de <i>Fucus vesiculosus</i> | Inconnue | | |
| | | | | | | | | |
| DOGGY FLEX® | Audevard | Une dose de 5 g/40 kg | NA | Période de 30 jours à 3 mois | Glucosamine sulfate | 1000 | 25 | NA |
| | | | | | Méthylsulfonylméthane | 400 | 10 | |
| | | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum procumbens</i> | 150 | 4 | |
| | | | | | Collagène hydrolysé | 100 | 3 | |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 90 | 2 | |
| | | | | | EPA apportés par de l'huile de poisson | 19 | 0,5 | |
| | | | | | Vitamine E | Inconnue | | |

PÂTES (VOIE ORALE)

| Nom de la spécialité | Nom du laboratoire | Ordre de grandeur de la quantité recommandée (par jour) | | Durée de traitement | Nutraceutiques | Quantité de nutraceutique (en mg/pâte) | Ordre de grandeur de la posologie préconisée par nutraceutique (en mg/kg) | |
|----------------------|--------------------|---|----------------------|---|--|--|---|------------------|
| | | Dose de charge | Dose d'entretien | | | | Dose de charge | Dose d'entretien |
| FLEXADIN® PLUS Mini | Vetoquinol | 1 pâte orale/5 kg | 0,5 pâte orale/5 kg | Phase initiale de 4 à 6 semaines suivie d'une phase d'entretien jusqu'à atteindre 3 mois de traitement au total | Glucosamine hydrochloride | 125 | 25 | 13 |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 100 | 20 | 10 |
| | | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum procumbens</i> | 37,5 | 8 | 4 |
| | | | | | Méthionine | 8 | 2 | 1 |
| | | | | | EPA apportés par de l'huile de poisson | 5,4 | 1 | 0,5 |
| | | | | | Vitamine E | 5 | 1 | 0,5 |
| | | | | | DHA apportés par de l'huile de poisson | 3,8 | 0,8 | 0,4 |
| | | | | | Manganèse | 2,5 | 0,5 | 0,3 |
| FLEXADIN® PLUS Maxi | Vetoquinol | 1 pâte orale/18 kg | 0,5 pâte orale/18 kg | Phase initiale de 4 à 6 semaines suivie d'une phase d'entretien jusqu'à atteindre 3 mois de traitement au total | Glucosamine hydrochloride | 500 | 25 | 13 |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 400 | 20 | 10 |
| | | | | | Extrait d' <i>Harpagophytum procumbens</i> | 150 | 8 | 4 |
| | | | | | EPA apportés par de l'huile de poisson | 20 | 1 | 0,5 |
| | | | | | Vitamine E | 20 | 1 | 0,5 |
| | | | | | Manganèse | 10 | 0,5 | 0,3 |

| | | | | | | | | |
|--------------------|------------|--|----|-----------------------------------|---|----------|--|----|
| FLEXADIN® Advanced | Vetoquinol | 1 pâte orale quelque soit le poids | NA | Période initiale de 3 mois | Acides boswelliques | 162 | Très variable en fonction du poids de l'animal | NA |
| | | | | | Collagène de type II non dénaturé | 40 | | |
| | | | | | Vitamine E | 23 | | |
| | | | | | EPA apportés par de l'huile de poisson | 9,3 | | |
| | | | | | | | | |
| LOCOX TT® | TVM | 1 pâte orale/18 kg | NA | Période initiale de 1 à 3 mois | Glucosamine sulfate | 200 | 10 | NA |
| | | | | | Méthylsulfonylméthane | 200 | 10 | |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 134 | 5 | |
| | | | | | EPA apportés par de l'huile de poisson | 66 | 4 | |
| | | | | | DHA apportés par de l'huile de poisson | 44 | 2 | |
| | | | | | Zinc | 2,3 | 0,1 | |
| | | | | | Manganèse | 2,3 | 0,1 | |
| | | | | | Superoxyde dismutase | Inconnue | | |
| | | | | | Vitamine E | | | |

| GEL (VOIE ORALE) | | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|---|------------------|---|----------------------|--------------------------------------|---|------------------|
| Nom de la spécialité | Nom du laboratoire | Ordre de grandeur de la quantité recommandée (par jour) | | Durée de traitement | Nutraceutiques | Quantité de nutraceutique (en mg/mL) | Ordre de grandeur de la posologie préconisée par nutraceutique (en mg/kg) | |
| | | Dose de charge | Dose d'entretien | | | | Dose de charge | Dose d'entretien |
| HYALORAL® | Virbac | 1,5 mL/5 kg | NA | Périodes minimales de 6 mois chez l'animal en croissance et de 3 à 4 mois chez l'adulte, à renouveler plusieurs fois dans l'année | Collagène hydrolysé | 183 | 55 | NA |
| | | | | | Glucosamine sulfate | 41,7 | 13 | |
| | | | | | Chondroïtine sulfate | 16,7 | 5 | |
| | | | | | Gamma oryzanol | 8,3 | 3 | |
| | | | | | Acide hyaluronique | 1,7 | 0,5 | |

CAPSULES (VOIE ORALE)

| Nom de la spécialité | Nom du laboratoire | Ordre de grandeur de la quantité recommandée (par jour) | | Durée de traitement | Nutraceutiques | Quantité de nutraceutique (en mg/capsule) | Ordre de grandeur de la posologie préconisée par nutraceutique (en mg/kg) | |
|----------------------|--------------------|---|------------------|--|---|---|---|------------------|
| | | Dose de charge | Dose d'entretien | | | | Dose de charge | Dose d'entretien |
| AGEPI® ω3 | MP labo | 1 capsule/20 kg | | Période de 1 mois minimum pouvant être poursuivie d'une phase d'entretien au long cours à la même dose | EPA apportés par de l'huile de poisson | 110 | 6 | |
| | | | | | DHA apportés par de l'huile de poisson | 68 | 3 | |
| LYPROFLEXTRA® | Biové | 2 capsules/20 kg | 1 capsule/20 kg | Phase initiale de 10 jours suivie d'une phase d'entretien au long cours | Huile d'olive raffinée | Inconnue | | |
| | | | | | Extrait de moule <i>Perna canaliculus</i> | | | |
| | | | | | Acide hyaluronique | | | |

| POUDRE (VOIE ORALE) | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------------|---|------------------|---|---------------------------------------|--|---|------------------|
| Nom de la spécialité | Nom du laboratoire | Ordre de grandeur de la quantité recommandée (par jour) | | Durée de traitement | Nutraceutiques | Quantité de nutraceutique (en mg/dose) | Ordre de grandeur de la posologie préconisée par nutraceutique (en mg/kg) | |
| | | Dose de charge | Dose d'entretien | | | | Dose de charge | Dose d'entretien |
| ARTROCALM® | Auvex (gamme biocanina) | 1 dose de 4g/20 kg | NA | Périodes de 3 semaines minimum pouvant être renouvelées plusieurs fois dans l'année | Chondroïtine sulfate | 196 | 10 | NA |
| | | | | | Extrait de <i>Filipendula ulmaria</i> | 64 | 3 | |

(Heracek, 2020 ; SIMV, 2021)

NA : not applicable (sans objet)

Annexe 2 : Liste des principales gammes alimentaires sèches disponibles en France indiquées dans la gestion de l'arthrose

| GAMME ALIMENTAIRE THERAPEUTIQUE (VOIE ORALE) | | | | | | | | | |
|--|--------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|---|--------------------|---|
| Nom du produit | Protéines (g/Mcal) | Matières grasses (g/Mcal) | Glucides (g/Mcal) | Oméga-6 totaux (g/Mcal) | Oméga-3 totaux (g/Mcal) | Ratio oméga 6:3 | Densité énergétique calculée (kcal/100 g) | Source des oméga-3 | Autres nutraceutiques |
| Hill's® Prescription Diet® Canine j/d (1) | 50 | 41 | 129 | 7,14 | 9,52 | 0,75 | 393 | Huile de poisson | Vitamine E : 802 UI/kg Glucosamine : 664 mg/kg Chondroïtine sulfate : 352 mg/kg Vitamine C : 127 mg/kg |
| Purina® Pro Plan® Canine JM Joint Mobility (2) | 86 | 34 | 117 | 4,40 | 2,50 | 1,76 | 372 | Huile de poisson | Glucosamine et chondroïtine sulfate : 2000 mg/kg Vitamine E : 814 UI/kg Vitamine C : 70 mg/kg |
| Virbac® Veterinary HPM® Joint & Mobility (3) | 107 | 47 | 64 | 6,2 | 9,3 | 0,67 | 350 | Huile de poisson | Chitosan : 1240 mg/kg Chondroïtine sulfate : 1240 mg/kg Vitamine E : 570 mg/kg |

| | | | | | | | | | |
|---|----|----|-----|------|------|-----|-----|---|--|
| Royal Canin® Mobility C2P+ (ancienne formulation arrêtée en 2021) (4) | 73 | 35 | 128 | 5,5 | 2,9 | 1,9 | 379 | Huile de poisson | Curcuma : 1,6 g/kg Polyphénols extrait de <i>Camellia sinensis</i> : 790 mg/kg Collagène hydrolysé : 16 g/kg |
| Royal Canin® Mobility Support (nouvelle formulation) (5) | 69 | 33 | 124 | 6,15 | 2,55 | 2,4 | 342 | Huile de poisson et chair de moule <i>Perna canaliculus</i> | Glucosamine : 1000 mg/kg Chondroïtine sulfate : 10 mg/kg |

(1) = (Perea, 2012 ; Hill's Pet Nutrition, Inc., 2020) (2) = (Perea, 2012 ; Purina Pro Plan, 2018)

(3) = (Virbac, 2018) (4) = (Royal Canin, 2021a) (5) (Royal Canin, 2021b)

Annexe 3 : Synthèse des principaux éléments d'intérêt concernant les nutraceutiques étudiés partie 2.

| Structure chimique | Procédé de fabrication majoritaire | Nombre de spécialités disponibles en France et galénique | Biodisponibilité | ADME | Demi-vie | Mode d'action | Toxicité | Posologie, voie d'administration et durée de traitement |
|---|--|---|------------------|---|----------|---|---|---|
| Glucosamine hydrochloride et sulfate | | | | | | | | |
| Osamine entrant dans la composition des GAG | Produite par hydrolyse de la chitine de coquillages de crustacés | GH : 10 (8 en comprimés et 2 en pâtes) | GH : 12% | <ul style="list-style-type: none"> - Bonne absorption intestinale - Fort premier passage hépatique - Distribution au foie, rein et cartilage articulaire - Élimination urinaire | 2-3 h | Action articulaire : <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la translocation nucléaire du NF-κB, activée par l'IL-1, entraînant une inhibition de l'expression de la MMP-3, la stromelysine-1 et l'ADAMTS-5, la NO synthase et la COX-2 ainsi que de la production de NO, PGE₂, IL-6 et TNF-α - Stimulation de la synthèse de GAG et de collagène de type II via le TGF-β1 - Effet supprimeur sur les fonctions des neutrophiles | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr - Rares effets secondaires : flatulences, selles molles ou diarrhée | GH : 20-75 mg/kg/j de GH PO sur 60 à 150 jours |
| | | GS : 12 (6 en comprimés, 3 en gélules, 1 en granulés, 1 en pâtes et 1 en gel) | GS : NA | | | | | GS : 50-170 mg/kg/j de GS PO sur 60 à 150 jours |

Chondroïtine sulfate

| | | | | | | | | |
|--|--|---|-----------|---|---------------|---|--|--|
| <p>GAG (acide D-glucuronique + N-acétyl-D-galactosamine présentant un ou plusieurs groupements sulfates)</p> | <p>Extraite du cartilage trachéal, auriculaire ou du septum nasal du bovin ou du porc, du bréchet du poulet ou bien du squelette cartilagineux de requins ou d'autres poissons</p> | <p>23 (16 en comprimés, 1 en gélules, 1 en granulés, 3 en pâtes, 1 en gel et 1 en poudre)</p> | <p>5%</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Absorption minoritaire sous forme intacte au niveau de l'intestin grêle, majoritaire sous forme dégradée au niveau du caecum et du côlon - Absorption dépendant de la taille, de la densité de charge et du degré de sulfatation - Fort premier passage hépatique - Distribution large notamment au liquide synovial et au cartilage articulaire - Élimination urinaire | <p>9-12 h</p> | <p>Action articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la translocation nucléaire du NF-κB, activée par l'IL-1, entraînant une inhibition de l'expression de la MMP-3 et -13, l'ADAMTS-4 et -5, la NO synthase et la COX-2 ainsi que de la production de NO, PGE₂, IL-6 et TNF-α - Fixation aux intégrines membranaires stimulant modérément la synthèse de protéoglycanes, de collagène de type II et d'acide hyaluronique - Interférence avec le système bradykinine - Augmentation de la viscosité du liquide synovial par augmentation de la concentration en acide hyaluronique - Effet anti-angiogénèse sur la membrane synoviale - Diminution du ratio ARNm OPG/RANKL inhibant la lyse osseuse - Inhibition des caspases 3 et 7 - Diminution de la formation de radicaux libres et restauration des antioxydants endogènes | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr - Rares effets secondaires : nausées, douleurs abdominales, diarrhée, constipation | <p>15-40 mg/kg/j de CS PO sur 60 à 150 jours</p> |
|--|--|---|-----------|---|---------------|---|--|--|

| Acide hyaluronique | | | | | | | | |
|--|---|---|----|--|----|--|--|----------------------------------|
| GAG (acide D-glucuronique + N-acétyl-glucosamine non sulfatés) | Extrait à partir de crêtes de poulet ou synthétisé par fermentations bactériennes | 7 (5 en comprimés, 1 en gel et 1 en capsules) | NA | <ul style="list-style-type: none"> - Absorption intestinale paracellulaire via les jonctions serrées dépendant de la taille de la molécule - Distribution dans les articulations, les vertèbres et les glandes salivaires - Excrétion urinaire pour les molécules de petite taille et biliaire pour celles de grande taille | NA | <p>Action articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la translocation nucléaire du NF-κB, activée par l'IL-1, entraînant une inhibition de l'expression de la MMP-13, l'ADAMTS-4 ainsi que de la production de NO, PGE₂, IL-6 et TNF-α - Diminution de la production de radicaux libres - Effet anti-apoptique <p>Action systémique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires systémiques par fixation à des récepteurs coliques | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr - Peu de données concernant les effets secondaires | 1-2 mg/kg/j d'AH PO sur 70 jours |

| Collagène de type II non dénaturé | | | | | | | | |
|---|--|---|----|---|----|--|--|--|
| Collagène de type II ayant conservé sa structure en triple hélice, organisé ou non en fibrille, ce qui module sa solubilité | Extrait à partir de sternum de poulet à basse température. Ajout de pepsine pour le rendre soluble | 2 (1 en comprimés et 1 en pâtes) Pas de précision concernant la solubilité du collagène employé | NA | <ul style="list-style-type: none"> - Peu absorbé - Si insoluble : digestion gastrique des fibrilles libérant les hélices de tropocollagène favorisée à un pH faible - Si soluble : structure hélicoïdale bien conservée lors de la digestion, en particulier à pH haut | NA | <p>Action articulaire :</p> <p>Tolérance orale : libération de TGF-β, d'IL-4 et d'IL-10 dans l'articulation par des lymphocytes T régulateurs provenant du GALT ayant été sensibilisés au collagène de type II</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr : certification GRAS et procédés suivant des bonnes pratiques de fabrication - Pas d'effet secondaire significatif | 0,1-2 mg/kg/j de CND PO sur 30 à 120 jours |

| Collagène de type II hydrolysé | | | | | | | | |
|--|--|---|-----|--|----|--|---|-------------------------------------|
| Collagène de type II dont la triple hélice est dégradée en fragments polypeptidiques | Obtenu par hydrolyse enzymatique de gélatine extraite à partir de peau ou d'os de bovin ou de porc | 3 (1 en comprimés, 1 en granulés et 1 en gel) | 90% | <ul style="list-style-type: none"> - Dégradé lors de la digestion et absorbé majoritairement sous forme d'acides aminés libres et en oligopeptides - Mais jusqu'à 10% absorbé sous forme de polypeptides de 1 à 10 kDa - Tropisme pour le cartilage articulaire - Excrétion urinaire | NA | <p>Action articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très controversé - Stimulation de la synthèse de protéoglycanes et de collagène de type II - Possible stimulation de l'expression des MMP-3 et -13 - Pas de preuve convaincante de son efficacité selon l'EFSA | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr : validé par l'EFSA, certification GRAS - Pas d'effet secondaire significatif | 0,8-10 g/kg/j de CH PO sur 56 jours |

| S-adénosyl-méthionine | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|----|--|-----|--|--|------------------------------------|
| Forme active de la méthionine | Produite par fermentation de levures | Aucune indiquée dans le traitement contre l'arthrose | 5% | <ul style="list-style-type: none"> - Une prise alimentaire associée diminue son absorption - Fort premier passage hépatique - Distribution dans le liquide synoviale et cérébrospinal - Excrétion fécale et urinaire | 2 h | <p>Action articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protection des effets délétères du TNF-α sur les synoviocytes - Possible diminution de l'expression la NO synthase - Stimulation de la production de protéoglycanes - Possible restauration des niveaux de glutathion - Possible protection des protéoglycanes contre les enzymes protéolytiques et glycolytiques via ses métabolites, les polyamines | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr - Rare effets secondaires : vomissements, anorexie, nausée, anxiété, diarrhée, flatulences, constipation, insomnies et céphalées - Interaction possible avec le tramadol et la fluoxétine | 18 mg/kg/j de SAME PO sur 42 jours |

Acides gras oméga-3

| | | | | | | | | | |
|--|---|--|-----------------|--|---------------------------|--|---|--|---|
| <p>HP : Principalement sous forme de triglycérides</p> | <p>HP : Huile extraite à partir de poissons cuits puis pressés</p> | <p>HP : 7 (1 en comprimés, 1 en granulés, 4 en pâtes, 1 en capsules)</p> | <p>> 90%</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Emulsifiés par les sels biliaires puis dégradés en acides gras et glycéride lors de la digestion - Absorption très variable en fonction de l'individu et de la ration - Estérifiés en triglycérides et phospholipides une fois absorbé puis distribués via les chylomicrons - Principaux tissus cibles : myocarde, système nerveux central et rétine - Excrétion sous forme dd'H₂O ou de CO₂ après β-oxydation et cycle de Krebs | <p>HP : 37 à 48 h</p> | <p>Action articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de l'expression induite par l'IL-1 de la MMP-3 et 5, l'ADAMTS-4 et -5, la COX-2 et la NO synthase ainsi que de la production de NO, IL-1α et TNF-α - Compétition avec l'acide arachidonique comme substrat de la COX-2 et la 5-LO induisant la diminution de la production de PGE₂ et LTB₄ en faveur de celle de PGE₃ et LTB₅ - Précurseurs de résolvines, protectines et marésines, molécules pro-résolutions de l'inflammation - Stabilisation des membranes des chondrocytes et synoviocytes - Atténuation du message nociceptif perçu par les neurones périphériques impliqués dans la douleur chronique arthrosique | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr - Rare effets secondaires : ramollissement des selles ou diarrhée, vomissements, flatulences et inconfort abdominal - Déconseillé aux animaux thrombopéniques, sous anti-coagulants ou diabétiques | <p>HP : 50-160 mg/kg/j ou 0,7 à 1,1% dans la ration par jour d'EPA et de DHA PO pendant 84 à 168 jours</p> | <p>CPC : 10 à 75 mg/kg/j ou 0,3% dans la ration par jour de poudre lyophilisée PO pendant 42 à 84 jours</p> |
| <p>CPC : Principalement sous forme de phospholipides</p> | <p>CPC : Espèce de moule endémique de la Nouvelle-Zélande Chair récupérée à maturité, stabilisée par un antioxydant puis lyophilisée et réduite en poudre</p> | <p>CPC : 3 (2 en comprimés, 1 en capsules)</p> | | <p>CPC : NA</p> | | | | | |

Vitamine E

| | | | | | | | | |
|----------------------|--|---|----|---|----|---|---|--|
| Vitamine liposoluble | Synthétisée en laboratoire sous forme d'α-tocophérol, d'α-tocophérylacétate ou d'α-tocophérylsuccinate | 8 (3 en comprimés, 1 en granulés, 4 en pâtes) | NA | <ul style="list-style-type: none"> - Emulsifiée par les sels biliaires, dégradée puis incorporé dans les chylomicrons - Absorption très variable en fonction de l'individu et de la ration - Distribué aux tissus par les VLDL - Métabolisée par le cytochrome P450 - Excrétion fécale et urinaire | NA | <p>Action articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévention de la peroxydation des membranes et de l'oxydation du collagène - Diminution de l'action de dégradation des protéoglycanes, d'augmentation du taux de NO et d'apoptose induits par le peroxyde d'hydrogène - Inhibition de l'arylsulfatase A impliquée dans le catabolisme des protéoglycanes sulfatés - Diminution de la concentration de NO et de PGE₂ dans le liquide synovial | <ul style="list-style-type: none"> - Considérée comme « modérément non toxique » - En cas de surdosage : effet antiagrégant plaquettaire, symptômes grippaux, troubles digestifs, faiblesse musculaire, dermatite - Interactions possibles avec l'aspirine, la warfarine, le tamoxifène et la cyclosporine A | 18 UI/kg/j de vitamine E PO sur 56 jours |
|----------------------|--|---|----|---|----|---|---|--|

Acides boswelliques

| | | | | | | | | |
|----------------------------|---|--------------|----|---|----------|--|---|--------------------------------------|
| Triterpènes pentacycliques | Extraits à part d'oléo-gomme-résine récoltée sur les arbres du genre <i>Boswellia</i> | 1 (en pâtes) | NA | <ul style="list-style-type: none"> - Absorption dépendante de nombreux facteurs, favorisée par une prise alimentaire concomitante - Degré d'absorption faible à bon selon les auteurs - Fort premier passage hépatique - Liaison aux protéines plasmatiques - Important volume de distribution ou stockage dans un pool périphérique - Tissus cibles peu étudiés, semblent capables de franchir la barrière hémato-encéphalique - Excrétion urinaire | 4 à 80 h | <p style="text-align: center;">Action articulaire (supposée mais peu étudiée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la 5-LO, de la COX-1 et -2 et de la mPGE-1 ainsi que de la production d'eicosanoïdes et de PGE₂ - Inhibition de la cathepsine soupçonnée impliquée dans l'inflammation chronique - Inhibition de la kinase IκBα empêchant ainsi la translocation nucléaire du NF-κB et la production de TNF-α et IL-1 - Inhibition de l'expression induite par le TNF-α des MMP-3, -10 et -12 | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr - Rare effets secondaires : douleurs abdominales, diarrhée et nausées | 40 mg/kg/j de résine PO sur 42 jours |
|----------------------------|---|--------------|----|---|----------|--|---|--------------------------------------|

| Curcuminoïdes | | | | | | | | |
|---------------|---|------------------|--------|---|-----------|--|--|--|
| Polyphénols | Extraits à partir de racines et de rhizomes de <i>Curcuma longa</i> séchés et réduits en poudre | 2 (en comprimés) | 0,5-1% | <ul style="list-style-type: none"> - Faible solubilité la rendant plus susceptible d'être dégradée lors de la digestion - Perméabilité intestinale faible - Forte métabolisation intestinale et hépatique - Accumulation intestinale, hépatique et rénale - Excrétion majoritaire fécale par manque d'absorption | 0,5 à 2 h | <p>Action articulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la libération et de la translocation nucléaire du NF-κB, activée par des cytokines inflammatoires, entraînant une inhibition de l'expression des MMP-1, -3, et -9, de l'ADAMTS-4 et -5, de la COX-2 et de la NO synthase ainsi que de la production de NO, PGE₂, et IL-6 - Prévention de l'effet anti-chondrogenèse induit par l'IL-1β - Prévention de l'inhibition de la production de collagène de type II et d'intégrine induite par l'IL-1β - Diminution de la concentration en radicaux libres et de la peroxydation des lipides - Inhibition de l'expression induite par l'IL-1β de la caspase 3 - Stimulation de l'expression de facteurs anti-apoptiques tels que TRAF-1, Bcl-2 et Bcl-XL | <ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité sûr : certification GRAS - Rares effets secondaires : douleur abdominale, nausée, vomissements - Eviter de l'associer avec des anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, anihypertenseurs et anti-acides | 4 mg/kg/j de curcuminoïdes PO sur 56 jours |

GH : glucosamine hydrochloride, GS : glucosamine sulfate, CS : chondroïtine sulfate, AH : acide hyaluronique, CND : collagène de type II non denature, CH : collagène de type II hydrolysé, HP : huile de poisson, CPC : chair de moule *Perna canaliculus*, SAMe : S-adénosylméthionine, GAG : glycosaminoglycane, GALT : gut associated lymphoid tissue (tissu lymphoïde associé au tube digestif), GRAS : generally recognized as safe (généralement reconnus comme sûrs), NA : not applicable (sans objet), PO : *per os*

Annexe 4 : Grille de notation permettant de juger de la qualité d'un article dans sa version originale (Vandeweerd *et al.*, 2012a)

Title and summary (2/100)

Title and abstract: identification of the study design in the title is present (1%); structured summary of trial design, methods, results, and conclusions is provided (1%)

Introduction (2/100)

Background and objectives: scientific background and explanation of rationale are explained (1%); specific objectives or hypotheses are explained (1%)

Material and methods (48/100)

Trial design: the trial is controlled (1%) and allocation ratio is described (1%); reference is made to an ethical protocol (1%)

Participants: eligibility criteria for participants (2%), settings, locations where the data were collected (2%), inclusion criteria (2%), exclusion criteria (2%) are detailed

Interventions: the interventions for each group are described with sufficient details to allow replication (5%) and no additional treatment is allowed (2%)

Outcomes: subjective outcome measures are used and accurately described (2%); semiobjectives measures are used (2%); objective outcome measures are used (2%)

Sample size: how the sample size was determined is reported (3%)

Randomization: allocation is randomized (2%), method used to generate the random allocation sequence is described (4%); details of restriction are reported (1%)

Allocation concealment: mechanism used to implement the random allocation sequence and to conceal the sequence until intervention is described (2%)

Implementation: it is reported who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to the interventions (1%)

Blinding: blinding is present (2%) with description of who was blinded after assignment to interventions and how blinding was performed (2%)

Placebo: a placebo was used (2%)

Statistical methods: statistical methods are accurately described (5%)

Results (30/100)

Flux of participants: the numbers of participants who were eligible, included or excluded, randomly assigned, received intended treatment, lost to follow-up and analyzed for the primary outcome are described (2%) in a flow chart or table (2%), reasons are explained (2%), and less than 20% of patients are lost to follow-up (2%)

Recruitment: dates defining the periods of recruitment and follow-up are reported (3%)

Baseline data: a table showing baseline demographic characteristics for each group is presented with treated and control groups similar at the start of the trial (8%)

Subjects analyzed: it is reported whether the results were analyzed by Intention to Treat or Per Protocol (3%)

Results: results for each group were accurately described (3%)

Analyses: results of any analyses are explained (2%); the effect size and clinical significance are reported (1%)

Risks: all important harms or unintended effects in each group are adequately explained (2%)

Discussion (15/100)

Limitations: trial limitations, sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses, are addressed (5%)

Generalizability: generalizability (external validity, applicability) of the trial findings is discussed (5%)

Interpretation: interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence, are provided (5%)

Additional information (3/100)

Funding: funding sources and other supports (for example pharmaceutical firms) (1%) are mentioned, and absence or presence of conflicts of interest is declared (2%)

Annexe 5 : Grille de notation permettant de juger de la qualité d'un article dans sa version traduite (d'après Vandeweerd *et al.*, 2012a)

| | |
|---|------------|
| Titre et résumé | /2 |
| Le type d'étude est identifié dans le titre | /1 |
| Le résumé est structuré et comprend une description de la conception de l'essai clinique, de ses méthodes, ses résultats et ses conclusions | /1 |
| Introduction | /2 |
| Le contexte scientifique et les raisons justifiant la mise en place de l'étude sont expliqués | /1 |
| Les objectifs ou hypothèses principaux sont présentés | /1 |
| Matériel et méthodes | /48 |
| Conception de l'étude | /3 |
| L'étude est de type contrôlée | /1 |
| Le taux de répartition est mentionné | /1 |
| Une référence est faite à un protocole éthique | /1 |
| Participants | /8 |
| Les critères d'éligibilité des participants sont expliqués | /2 |
| Les conditions et lieux de récolte des données sont précisés | /2 |
| Les critères d'inclusion sont expliqués | /2 |
| Les critères d'exclusion sont expliqués | /2 |
| Protocole | /7 |
| Les protocoles du groupe témoin et du groupe testé sont suffisamment détaillés pour être reproductibles | /5 |
| Aucun traitement additionnel n'est administré | /2 |
| Mesure des résultats | /6 |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes subjectives décrites précisément | /2 |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes semi-objectives | /2 |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes objectives | /2 |
| Taille des échantillons | /3 |
| Les raisons du choix de la taille des échantillons sont présentées | /3 |
| Randomisation | /7 |
| L'attribution est randomisée | /2 |
| La méthode utilisée pour générer la séquence d'attribution aléatoire est décrite | /4 |
| Les contraintes imposées sont rapportées | /1 |
| Dissimulation des attributions | /2 |
| Le mécanisme utilisé pour l'exécution de la séquence d'attribution aléatoire et pour la dissimulation de la séquence jusqu'à la mise en œuvre du protocole est décrit | /2 |
| Mise en œuvre du protocole | /1 |
| Les détails concernant qui a généré la séquence d'attribution aléatoire, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants aux protocoles sont donnés | /1 |

| | |
|---|------------|
| Mise en aveugle | /4 |
| L'étude est en aveugle | /2 |
| Les détails concernant qui a été mis en aveugle après l'attribution d'un protocole et comment la mise en aveugle a été mise en place sont données | /2 |
| Placebo | /2 |
| Un placebo est utilisé | /2 |
| Méthodes statistiques | /5 |
| Les outils statistiques employés sont précisément décrits | /5 |
| Résultats | /30 |
| Données concernant les participants | /8 |
| Les nombres de participants éligibles, inclus ou exclus, ayant reçu une attribution aléatoire, ayant reçu le traitement prévu, ayant été perdus de vue et ayant été analysés durant les premières phases de résultats sont précisés | /2 |
| Ces nombres sont rapportés dans un organigramme ou dans un tableau | /2 |
| Les raisons ayant justifiées ou abouties à des exclusions ou à des participants perdus de vue sont expliquées | /2 |
| Moins de 20% des participants sont perdus de vue | /2 |
| Recrutement | /3 |
| Les dates de la période de recrutement et de la période de suivi sont précisées | /3 |
| Données de comparaison entre les groupes | /8 |
| Un tableau montrant les caractéristiques démographiques de chacun des groupes est présenté, le groupe témoin et le groupe testé sont comparables au commencement du protocole | /8 |
| Analyse des participants | /3 |
| Il est mentionné si les résultats ont été analysés en intention de traiter ou en per protocole | /3 |
| Résultats | /3 |
| Les résultats de chaque groupe sont précisément décrits | /3 |
| Analyses | /3 |
| Tous les résultats d'analyses sont expliqués | /2 |
| La taille d'effet et l'importance clinique sont rapportées | /1 |
| Risques | /2 |
| Tous les effets secondaires inattendus ou lésions graves survenus dans chaque groupe sont précisément expliqués | /2 |
| Total | /30 |
| Discussion | /15 |
| Limites | /5 |
| Les limites de l'étude, les sources potentielles de biais, les imprécisions et si c'est pertinent, la multiplicité des analyses, sont listés | /5 |
| Généralisation | /5 |
| La possibilité de généraliser les résultats de l'étude (validité externe et applicabilité) est discutée | /5 |
| Interprétation | /5 |
| Une interprétation cohérente avec les résultats et prenant en compte la balance bénéfice/risque et toute autre preuve pertinente est proposée | /5 |
| Total | /15 |
| Informations additionnelles | /3 |
| Financement | /3 |
| Les sources de financement ou sponsorings (par exemple de firmes pharmaceutiques) sont mentionnés | /1 |
| L'absence ou la présence de conflit d'intérêt est déclaré | /2 |

Annexe 6 : Méthodes d'évaluation des signes cliniques employées dans les essais cliniques sélectionnés et classés selon la méthode de Vandeweerd *et al.*

| Numéro de l'article | Auteurs et année | Aspects évalués | | | | Méthode d'évaluation |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------|---------|--------------|--------------|---|
| | | Mobilité | Douleur | Articulation | Comportement | |
| 1 | (Serra Aguado <i>et al.</i> , 2021) | SUB | | | | VAS |
| | | SO | | | | VAS et échelle de 0 à 4 |
| 2 | (Beynen <i>et al.</i> , 2010) | SUB | | | | VAS |
| 3 | (Yoshinari <i>et al.</i> , 2013) | | SO | | | Evaluation par un vétérinaire présumée car non indiqué précisément, échelle de 1 à 10 |
| 4 | (D'Altilio <i>et al.</i> , 2007) | SO | | | | Identifique à la méthode de Deparle <i>et al.</i> en 2005 (article numéro 5) |
| 5 | (Deparle <i>et al.</i> , 2005) | SO | | | | Echelles de 0 à 4 et 0 à 10 en fonction de l'item évalué |
| 6 | (Gupta <i>et al.</i> , 2012) | SO | | | | Identifique à la méthode de Deparle <i>et al.</i> en 2005 (article numéro 5) |
| | | O | | | | Plateau de force |
| 7 | (Peal <i>et al.</i> , 2007) | SO | | | | Identifique à la méthode de Deparle <i>et al.</i> en 2005 (article numéro 5) |
| 8 | (Stabile <i>et al.</i> , 2019) | SUB | | | | LOAD |
| | | SO | | | | Echelle de 1 à 4 |
| 9 | (Dobenecker <i>et al.</i> , 2002) | SUB | | | | Echelle de 1 à 7 |
| | | SO | | | | |

| | | | | | |
|----|--|------|---|---|--|
| 10 | (Imhoff <i>et al.</i> , 2011) | SUB | | | CBPI |
| | | SO ? | | | Mentionné mais non précisément décrit |
| | | O | | O | Goniométrie et plateau de force |
| 11 | (Bierer et Bui, 2002) | SO | | | Identique à Bui <i>et al.</i> en 2001 (article numéro 32) |
| 12 | (A. Hielm-Björkman <i>et al.</i> , 2009) | SUB | | | SUB |
| | | SO | | | Echelle de 0 à 4 et VAS |
| | | O | | | Echelle de 0 à 4 Plateau de force |
| 13 | (Pollard <i>et al.</i> , 2006) | SUB | | | SUB |
| | | SO | | | VAS et échelle ordinale Echelle de 1 à 5 |
| 14 | (Kwananocha <i>et al.</i> , 2016) | SO | | | Scoring décrit par Moreau <i>et al.</i> en 2003 (article numéro 23) |
| | | O | | | Plateau de force |
| 15 | (Hielm-Björkman <i>et al.</i> , 2012) | SUB | | | HCPI, VAS, questions comparatives sur une échelle de 1 à 5 et recours à l'utilisation d'AINS |
| | | SO | | | Echelle de 0 à 4 |
| | | O | | | Plateau de force |
| 16 | (Mehler <i>et al.</i> , 2016) | SO | | | VAS, échelles de 0 à 10 et de 0 à 3 en fonction de l'item évalué |
| 17 | (Sastravaha <i>et al.</i> , 2015) | SO | | | Echelles de 1 à 6, 1 à 3 et 1 à 4 en fonction de l'item évalué |
| 18 | (Sastravaha <i>et al.</i> , 2016) | SO | | | Identique à Sastravaha <i>et al.</i> en 2015 (article numéro 17) |
| 19 | (Rhouma, 2013) | SO | | | VAS et échelle de 0 à 4 |
| | | | O | | Activité électrodermale |
| 20 | (Reichling <i>et al.</i> , 2004) | SO | | | Echelle à 4 scores de sévérité |
| | | | | O | Goniométrie |
| 21 | (Innes <i>et al.</i> , 2003) | SUB | | | Echelle à 5 scores de sévérité |
| | | SO | | | Echelle de 1 à 5 |
| | | O | | | Plateau de force |
| 22 | (McCarthy <i>et al.</i> , 2007) | SO | | | Echelle de 1 à 5 |

| | | | | | |
|----|---------------------------------------|-----|--|-----|--|
| 23 | (Moreau <i>et al.</i> , 2003) | SUB | | | Echelles de 1 à 4 et de 1 à 5 selon l'item évalué |
| | | SO | | | Echelles de 0 à 3 et de 0 à 4 selon l'item évalué |
| | | O | | | Plateau de force |
| 24 | (Navarro Alves Souza et Matera, 2016) | O | | | Plateau de force |
| 25 | (Maihasap <i>et al.</i> , 2014) | SO | | | Identique à McCarthy <i>et al.</i> en 2007 (article numéro 22) |
| 26 | (Alves <i>et al.</i> , 2017) | SUB | | SUB | CBPI et HVAS |
| 27 | (Scott <i>et al.</i> , 2017) | SUB | | | CBPI |
| | | O | | | Moniteur d'activité |
| 28 | (Comblain <i>et al.</i> , 2015) | SUB | | | CBPI |
| | | SO | | | Identique à la méthode de Deparle <i>et al.</i> en 2005 (article numéro 5) |
| | | O | | | Plateau de force |
| 29 | (Martini <i>et al.</i> , 2017) | SO | | | Echelle de 1 à 5 |
| 30 | (Musco <i>et al.</i> , 2019) | SO | | | Echelle de 0 à 3 |
| 31 | (Moreau <i>et al.</i> , 2014) | SUB | | | CSOM |
| | | O | | | Plateau de force et moniteur d'activité |
| 32 | (Bui et Bierer, 2001) | SO | | | Echelle de 0 à 4 |
| 33 | (Rialland <i>et al.</i> , 2013) | SUB | | | CSOM |
| | | O | | | Plateau de force et moniteur d'activité |
| 34 | (Servet <i>et al.</i> , 2006) | SO | | | Identique à Bui <i>et al.</i> en 2001 (article numéro 32) |
| 35 | (D. A. Fritsch <i>et al.</i> , 2010) | SUB | | | Echelle de 1 à 7 |
| | | SO | | | Echelle de 1 à 6, dosage en carprofène |

| | | | | | |
|-----------|-----------------------------------|-----|--|--|--|
| 36 | (D. Fritsch <i>et al.</i> , 2010) | SO | | | Echelles de 1 à 4 et de 1 à 7 selon l'item évalué |
| 37 | (Moreau <i>et al.</i> , 2012) | SUB | | | CSOM |
| | | O | | | Plateau de force |
| 38 | (Roush <i>et al.</i> , 2010a) | SUB | | | Echelle de 1 à 3 |
| | | SO | | | |
| 39 | (Roush <i>et al.</i> , 2010b) | SUB | | | Identique à la méthode de Roush <i>et al.</i> en 2010b (article numéro 28) |
| | | SO | | | |
| | | O | | | Plateau de force |

SUB : subjectif, SO : semi-objectif, O : objectif, VAS : visual analogue scale (échelle visuelle analogique), LOAD : Liverpool Osteoarthritis in Dog, CBPI : Canine Brief Pain Inventory, HCPI : Helsinki Chronic Pain Index, HVAS : Hudson Visual Analog Scale, CSOM : Client-Specific Outcome Measure of disability

Annexe 7 : Détails des points de qualité accordés selon la méthode de Vandeweerd *et al.* à chaque article sélectionné

| Items | Numéro de l'article | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
|---|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Barème | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Titre et résumé | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Le type d'étude est identifié dans le titre | /1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Le résumé est structuré et comprend une description de la conception de l'essai clinique, de ses méthodes, ses résultats et ses conclusions | /1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | /2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Introduction | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Le contexte scientifique et les raisons justifiant la mise en place de l'étude sont expliqués | /1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Les objectifs ou hypothèses principaux sont présentés | /1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | /2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Matériel et méthodes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conception de l'étude | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L'étude est de type contrôlée | /1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Le taux de répartition est mentionné | /1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Une référence est faite à un protocole éthique | /1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Total | /3 | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 1 | 3 | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Participants | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les critères d'éligibilité des participants sont expliqués | /2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | |
| Les conditions et lieux de récolte des données sont précisés | /2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | |
| Les critères d'inclusion sont expliqués | /2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | |
| Les critères d'exclusion sont expliqués | /2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | |
| Total | /8 | 4 | 2 | 0 | 4 | 4 | 4 | 2 | 8 | 4 | 4 | 4 | 4 | 8 | 6 | 8 | 6 | 8 | 8 | 0 | 6 |
| Protocole | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les protocoles du groupe témoin et du groupe testé sont suffisamment détaillés pour être reproductibles | /5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | |
| Aucun traitement additionnel n'est administré | /2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Total | /7 | 7 | 5 | 5 | 7 | 7 | 7 | 5 | 7 | 2 | 7 | 5 | 5 | 7 | 7 | 5 | 7 | 7 | 7 | 7 | 2 |
| Mesure des résultats | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes subjectives décrites précisément | /2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes semi-objectives | /2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes objectives | /2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| Total | /6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 2 | 4 | 2 | 6 | 2 | 6 | 4 | 4 | 6 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 |
| Taille des échantillons | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les raisons du choix de la taille des échantillons sont présentées | /3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Randomisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L'attribution est randomisée | /2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| La méthode utilisée pour générer la séquence d'attribution aléatoire est décrite | /4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Les contraintes imposées sont rapportées | /1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| Total | /7 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 7 | 2 | 7 | 2 | 7 | 7 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---|
| Dissimulation des attributions | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Le mécanisme utilisé pour l'exécution de la séquence d'attribution aléatoire et pour la dissimulation de la séquence jusqu'à la mise en œuvre du protocole est décrit | /2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Mise en œuvre du protocole | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les détails concernant qui a généré la séquence d'attribution aléatoire, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants aux protocoles sont donnés | /1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mise en aveugle | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L'étude est en aveugle | /2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| Les détails concernant qui a été mis en aveugle après l'attribution d'un protocole et comment la mise en aveugle a été mise en place sont données | /2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Total | /4 | 2 | 4 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Un placebo est utilisé | /2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| Méthodes statistiques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les outils statistiques employées sont précisément décrits | /5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| Total | /48 | 29 | 28 | 18 | 27 | 26 | 29 | 15 | 31 | 21 | 36 | 19 | 42 | 35 | 36 | 43 | 35 | 22 | 23 | 25 | 16 | |
| Résultats | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Données concernant les participants | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les nombres de participants éligibles, inclus ou exclus, ayant reçu une attribution aléatoire, ayant reçu le traitement prévu, ayant été perdus de vue et ayant été analysés durant les premiers phases de résultats sont précisés | /2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
| Ces nombres sont rapportés dans un organigramme ou dans un tableau | /2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| Les raisons ayant justifiées ou abouties à des exclusions ou à des participants perdus de vue sont expliquées | /2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| Moins de 20% des participants sont perdus de vue | /2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| Total | /8 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 | 6 | 0 | 6 | 6 | 6 | 8 | 6 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Recrutement | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les dates de la période de recrutement et de la période de suivi sont précisées | /3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Données de comparaison entre les groupes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Un tableau montrant les caractéristiques démographiques de chacun des groupes est présenté, le groupe témoin et le groupe testé sont comparables au commencement du protocole | /8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Analyse des participants | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Il est mentionné si les résultats ont été analysés en intention de traiter ou en per protocole | /3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| Résultats | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les résultats de chaque groupe sont précisément décrits | /3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | |
| Analyses | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tous les résultats d'analyses sont expliqués | /2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| La taille d'effet et l'importance clinique sont rapportés | /1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Total | /3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | |
| Risques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tous les effets secondaires inattendus ou lésions graves survenus dans chaque groupe sont précisément expliqués | /2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | |
| Total | /30 | 11 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 21 | 9 | 21 | 0 | 13 | 16 | 24 | 23 | 16 | 5 | 5 | 7 | 15 |

| Discussion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Limites | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les limites de l'étude, les sources potentielles de biais, les imprécisions et si c'est pertinent, la multiplicité des analyses, sont listés | /5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| Généralisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| La possibilité de généraliser les résultats de l'étude (validité externe et applicabilité) est discutée | /5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Interprétation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Une interprétation cohérente avec les résultats et prenant en compte la balance bénéfice/risque et toute autre preuve pertinente est proposée | /5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Total | /15 | 10 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | 10 | 5 | 10 | 5 | 15 | 5 | 10 | 10 | 10 | 5 | 5 | 10 | 5 | |
| Informations additionnelles | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Financement | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les sources de financement ou sponsorings (par exemple de firmes pharmaceutiques) sont mentionnés | /1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| L'absence ou la présence de conflit d'intérêt est déclaré | /2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | /3 | 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Qualité de l'article | /100 | 56 | 44 | 33 | 43 | 42 | 44 | 25 | 68 | 39 | 67 | 27 | 74 | 60 | 74 | 83 | 66 | 36 | 37 | 46 | 42 | |

| Code couleur de qualité de l'article | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| | Bas (< 45) |
| | Intermédiaire (45-60) |
| | Haut (> 60) |

| Items | Numéro de l'article | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 |
|---|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Barème | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Titre et résumé | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Le type d'étude est identifié dans le titre | /1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Le résumé est structuré et comprend une description de la conception de l'essai clinique, de ses méthodes, ses résultats et ses conclusions | /1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | /2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Introduction | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Le contexte scientifique et les raisons justifiant la mise en place de l'étude sont expliqués | /1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Les objectifs ou hypothèses principaux sont présentés | /1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | /2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Matériel et méthodes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conception de l'étude | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L'étude est de type contrôlée | /1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Le taux de répartition est mentionné | /1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Une référence est faite à un protocole éthique | /1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | /3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Participants | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les critères d'éligibilité des participants sont expliqués | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Les conditions et lieux de récolte des données sont précisés | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Les critères d'inclusion sont expliqués | /2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 |
| Les critères d'exclusion sont expliqués | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Total | /8 | 8 | 6 | 8 | 2 | 2 | 8 | 4 | 6 | 6 | 2 | 6 | 6 | 6 | 4 | 8 | 8 | 4 | 6 | 6 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Protocole | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les protocoles du groupe témoin et du groupe testé sont suffisamment détaillés pour être reproductibles | /5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Aucun traitement additionnel n'est administré | /2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| Total | /7 | 5 | 7 | 7 | 7 | 5 | 7 | 7 | 5 | 5 | 7 | 7 | 5 | 7 | 7 | 5 | 7 | 7 | 7 |
| Mesure des résultats | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes subjectives décrites précisément | /2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes semi-objectives | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 |
| Les résultats sont mesurés par des méthodes objectives | /2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Total | /6 | 6 | 2 | 6 | 2 | 2 | 2 | 4 | 6 | 2 | 2 | 4 | 2 | 4 | 2 | 4 | 2 | 4 | 4 |
| Taille des échantillons | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les raisons du choix de la taille des échantillons sont présentées | /3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 3 | 0 |
| Randomisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L'attribution est randomisée | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| La méthode utilisée pour générer la séquence d'attribution aléatoire est décrite | /4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Les contraintes imposées sont rapportées | /1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Total | /7 | 2 | 6 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 6 | 6 | 3 | 6 | 2 | 0 | 0 | 7 | 7 | 3 | 2 |
| Dissimulation des attributions | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Le mécanisme utilisé pour l'exécution de la séquence d'attribution aléatoire et pour la dissimulation de la séquence jusqu'à la mise en œuvre du protocole est décrit | /2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Mise en œuvre du protocole | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Les détails concernant qui a généré la séquence d'attribution aléatoire, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants aux protocoles sont donnés | /1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mise en aveugle | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L'étude est en aveugle | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Les détails concernant qui a été mis en aveugle après l'attribution d'un protocole et comment la mise en aveugle a été mise en place sont données | /2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Total | /4 | 2 | 4 | 2 | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 | 0 | 2 | 4 | 2 | 4 | 0 | 2 | 2 | 2 | 4 |
| Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Un placebo est utilisé | /2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 |
| Méthodes statistiques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les outils statistiques employées sont précisément décrits | /5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Total | /48 | 36 | 34 | 35 | 17 | 23 | 31 | 34 | 41 | 29 | 26 | 42 | 26 | 27 | 18 | 39 | 37 | 33 | 33 |
| Résultats | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Données concernant les participants | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les nombres de participants éligibles, inclus ou exclus, ayant reçu une attribution aléatoire, ayant reçu le traitement prévu, ayant été perdus de vue et ayant été analysés durant les premiers phases de résultats sont précisés | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Ces nombres sont rapportés dans un organigramme ou dans un tableau | /2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Les raisons ayant justifiées ou abouties à des exclusions ou à des participants perdus de vue sont expliquées | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Moins de 20% des participants sont perdus de vue | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 |
| Total | /8 | 6 | 6 | 8 | 0 | 0 | 6 | 4 | 8 | 0 | 0 | 8 | 0 | 4 | 2 | 6 | 8 | 6 | 4 | 6 |
| Recrutement | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les dates de la période de recrutement et de la période de suivi sont précisées | /3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Données de comparaison entre les groupes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Un tableau montrant les caractéristiques démographiques de chacun des groupes est présenté, le groupe témoin et le groupe testé sont comparables au commencement du protocole | /8 | 8 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Analyse des participants | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Il est mentionné si les résultats ont été analysés en intention de traiter ou en per protocole | /3 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| Résultats | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les résultats de chaque groupe sont précisément décrits | /3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Analyses | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tous les résultats d'analyses sont expliqués | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| La taille d'effet et l'importance clinique sont rapportés | /1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Total | /3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 |
| Risques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tous les effets secondaires inattendus ou lésions graves survenus dans chaque groupe sont précisément expliqués | /2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Total | /30 | 24 | 24 | 15 | 3 | 7 | 13 | 11 | 29 | 13 | 7 | 27 | 5 | 11 | 7 | 22 | 26 | 20 | 17 | 24 |

| Discussion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Limites | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les limites de l'étude, les sources potentielles de biais, les imprécisions et si c'est pertinent, la multiplicité des analyses, sont listés | /5 | 5 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 |
| Généralisation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| La possibilité de généraliser les résultats de l'étude (validité externe et applicabilité) est discutée | /5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Interprétation | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Une interprétation cohérente avec les résultats et prenant en compte la balance bénéfice/risque et toute autre preuve pertinente est proposée | /5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Total | /15 | 15 | 10 | 5 | 10 | 5 | 10 | 15 | 15 | 10 | 5 | 10 | 5 | 10 | 5 | 10 | 5 | 15 | 10 | 10 |
| Informations additionnelles | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Financement | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Les sources de financement ou sponsorings (par exemple de firmes pharmaceutiques) sont mentionnés | /1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| L'absence ou la présence de conflit d'intérêt est déclaré | /2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | /3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Qualité de l'article | /100 | 80 | 73 | 59 | 33 | 39 | 57 | 66 | 92 | 59 | 44 | 84 | 41 | 52 | 35 | 75 | 72 | 72 | 64 | 73 |

| Code couleur de qualité de l'article | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| | Bas (< 45) |
| | Intermédiaire (45-60) |
| | Haut (> 60) |

Annexe 8 : Calcul d'une ration chez le chien arthrosique à partir d'un aliment de petfood et de la quantité d'oméga-3 administrée

Première étape : calculer le besoin énergétique d'entretien d'un animal arthrosique

Il existe plusieurs formules permettant de calculer le besoin énergétique d'entretien (BE) et à partir d'une même formule, de nombreux facteurs modulant le résultat final existent également, prenant en compte la race, l'âge, le statut physiologique (notamment la gestation et la lactation), le niveau d'activité et les éventuelles pathologies.

Une formule les plus communément admises et proposée par le NRC (National Research Council ou Conseil National de Recherche) a été établie à partir du métabolisme énergétique basal pour animal sédentaire (National Research Council (U.S.), 2006) :

$$BE = 95 \times PC^{0,75} \text{ kcal/jour avec PC le poids corporel en kilogrammes}$$

Une formule équivalente existe pour le chien actif mais semble moins correspondre aux critères du chien arthrosiques. Par ailleurs, comme mentionné partie 1.2.1.1, en cas d'arthrose, en particulier chez les animaux obèses, une restriction calorique est encouragée, à moduler en fonction du poids de l'animal. Il est ici proposé (Smith *et al.*, 2006 ; Runge *et al.*, 2008 ; Huck *et al.*, 2009 ; Case *et al.*, 2011) :

- **Pour un chien obèse à faire maigrir** : $0,6 \times BE$, à monitorer et recalculer toutes les deux semaines.
- **Pour un chien ayant une note d'état corporel proche de l'optimum** : $0,75 \times BE$.

Deuxième étape : connaître la densité énergétique de l'aliment

La densité énergétique (DE) de l'aliment est dans l'idéal indiquée sur l'étiquette du produit, cependant, cette mention est facultative. Si elle n'est pas indiquée, il est possible soit de contacter le producteur pour lui demander cette information, soit de calculer une estimation en employant les coefficients d'Atwater modifiés (Case *et al.*, 2011).

Pour utiliser les coefficients d'Atwater modifiés il faut connaître le taux protéique (TP), le taux de matières grasses (MG) et l'extractif non azoté (ENA) du produit, exprimés dans la plupart des cas en pourcentage de matière brute. La formule à employer est la suivante (Case *et al.*, 2011) :

$$DE = \frac{TP \times 3,5 + MG \times 8,5 + ENA \times 3,5}{100} \text{ kcal/g de matière brute}$$

Le taux protéique et le taux de matières grasses sont obligatoirement indiqués sur l'étiquette mais l'extrait non azoté est également un élément facultatif. Néanmoins, il est là encore possible de le calculer, selon la formule suivante (Case *et al.*, 2011) :

$$ENA = 100 - TP - Cendres - Humidité \% \text{ de matière brute}$$

Troisième étape : calculer la quantité d'aliment à donner à l'animal selon son besoin énergétique

Pour cela, il suffit de diviser le BE par la DE de l'aliment afin d'obtenir la quantité journalière (QJ) à administrer, en grammes de matière brute :

$$QJ = \frac{BE}{DE} \text{ g de matière brute}$$

Quatrième étape : calculer la quantité d'oméga-3 en grammes apportée par la ration

Une fois la quantité journalière établie, pour connaître précisément la quantité d'oméga 3 administrée dans la ration, il suffit de rapporter le poids de la ration au taux d'oméga-3 indiqué en pourcentage de matière brute sur l'étiquette :

$$\text{Quantité d'oméga-3} = \frac{QJ \times \text{Taux d'oméga-3}}{100} \text{ g}$$

LES NUTRACEUTIQUES DANS LA GESTION DU CHIEN ARTHROSIQUE : ÉTUDE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

AUTEUR : Valentine MULLER

RÉSUMÉ :

L'arthrose est maladie articulaire dégénérative fréquente, douloureuse et handicapante dans les activités quotidiennes des animaux atteints. Plusieurs options thérapeutiques existent, aucune n'étant satisfaisante à elle seule, c'est pourquoi il est recommandé de les combiner dans une approche multimodale. Une des options envisageables s'appuie sur l'utilisation de nutraceutiques, terme à la définition vague mais généralement considérée comme qualifiant les principes actifs pouvant être retrouvés dans l'alimentation. Les nutraceutiques sont perçus par le grand public comme une solution sûre et efficace, utilisable sur le long court, et abordable grâce à l'abondance de produits disponibles sur le marché. Pourtant, d'un point de vue scientifique, ce domaine reste encore peu documenté.

Ce travail a eu pour but de réunir l'ensemble des connaissances actuelles concernant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la toxicité des nutraceutiques supposément indiqués dans le traitement de l'arthrose du chien. Dans un second temps, une étude des essais cliniques disponibles employant ces mêmes nutraceutiques a été menée à l'aide d'une méthode d'Evidence-Based Veterinary Medicine, afin d'établir le niveau de confiance pouvant leur être véritablement accordé.

Les données pharmacocinétiques disponibles sont rarement complètes. Les nutraceutiques n'étant pas soumis au même régime que les médicaments, peu d'études se sont penchées sur la question et lorsqu'elles l'ont fait, les résultats sont généralement controversés. La pharmacodynamie est globalement bien documentée via divers modèles *in vitro* et soutient dans la majeure partie des cas l'hypothèse des rôles anti-inflammatoires ou chondroprotecteurs qui leur sont attribués. Concernant la toxicité, la réputation des nutraceutiques comme étant des produits sûrs semble se vérifier. Néanmoins, d'après l'analyse critique réalisée ici, seuls les acides gras oméga-3 apportés en complément de la ration alimentaire de base via l'emploi d'huile de poisson ont été considérés avoir démontré un réel effet clinique bénéfique fiable sur la douleur et la mobilité des chiens arthrosiques.

Les propos rapportés ici sont à analyser en gardant à l'esprit que les méthodes d'évaluation des signes cliniques, les modèles d'arthrose, les articulations atteintes et les posologies étant fortement hétérogènes en fonction des essais, il reste difficile de les comparer efficacement et d'en tirer des recommandations inéquivoques. Il est néanmoins possible de questionner l'utilisation de glucosamine et la chondroïne sulfate, qui semble bien trop courante comparée au faible nombre de données probantes récoltées dans la littérature. A l'inverse, le collagène de type II non dénaturé et la poudre de chair de moule *Perna canaliculus* semblent être des agents prometteurs qui méritent néanmoins de plus amples investigations.

MOTS CLÉS :

CHIEN, ARTHROSE, NUTRACEUTIQUES, PHARMACOCINÉTIQUE, PHARMACODYNAMIE, TOXICITÉ, ESSAIS CLINIQUES, ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE, EVIDENCE-BASED VETERINARY MEDICINE

JURY :

Président : Pr Grégory JOUVION

Directeur de thèse : Pr Mathieu MANASSERO

Examineur : Dr Matthias KOHLHAUER

NUTRACEUTICALS IN THE MANAGEMENT OF DOG OSTEOARTHRITIS : CRITICAL APPRAISAL OF THE LITERATURE

AUTHOR: Valentine MULLER

SUMMARY:

Osteoarthritis is a frequent painful and incapacitating degenerative disease. Several therapeutic options are available, none of them being enough on their own, which is why the usual recommendation is to combine them into a multimodal approach. One of the possible options relies on the use of nutraceuticals. Nutraceutical is a ill-defined term but it generally refers to the active ingredients that can be found in food. Nutraceuticals are perceived as long-term safe and effective products and are numerous on the market. However, from a scientific point of view, their field is still poorly documented.

The purpose of this work was to collect the actual knowledge on the pharmacokinetics, the pharmacodynamics and the toxicity of nutraceuticals that claim to be appropriate in the treatment of dog osteoarthritis. As a second step, a review based on an Evidence-Based Veterinary Medicine method of the available clinical trials using the aforementioned nutraceuticals was carried out in order to ensure their level of evidence.

The pharmacokinetics data are rarely complete. Because nutraceuticals don't have to satisfy the same requirements as drugs, few studies are available and they often are controversial. The pharmacodynamics are usually well-known. Most of the *in vitro* studies corroborate their presumed anti-inflammatory and chondroprotective roles. The supposed absence of toxicity of nutraceuticals also seems to be accurate. Nevertheless, when considering the data coming from the reviewed clinical trials, only omega-3 fatty acids brought by fish oil demonstrated a real reliable beneficial clinical effect on the pain and the mobility of arthritic dogs.

When reading these conclusions, it should be kept in mind that the clinical signs evaluation methods, the osteoarthritis models, the injured joints and the dosages employed in the reviewed clinical trials were highly heterogeneous. Therefore precise comparison and unequivocal recommendations can not be drawn. Still it is possible to question the frequent usage of glucosamine and chondroitin sulfate whereas the evidence is poor. On the contrary, undenatured type II collagen and *Perna Canaliculus* powder seem to be promising substances but more investigation is required.

KEYWORDS:

DOG, OSTEOARTHRITIS, NUTRACEUTICALS, PHARMACOKINETICS,
PHARMACODYNAMICS, TOXICITY, CLINICAL TRIALS, BIBLIOGRAPHIC REVIEW, EVIDENCE-
BASED VETERINARY MEDICINE

JURY:

Chairperson: Pr Grégory JOUVION
Thesis Director: Pr Mathieu MANASSERO
Reviewer: Dr Matthias KOHLHAUER