

CARTILAMINE®

Glucosamine

Dossier Scientifique

Le Rôle de la glucosamine dans l'Articulation

LABORATOIRE EFFI-SCIENCE

Le spécialiste de la Glucosamine en France

Septembre 2006

SOMMAIRE

ÉTUDES CLINIQUES

4 SEMAINES

Des études randomisées, en double aveugle, versus placebo (A.1), et versus ibuprofène (A.2), montrent un effet symptomatique à court terme par la glucosamine :

- A.1 / Le sulfate de glucosamine dans l'arthrose du genou. (*Osteoarthritis and Cartilage* 1994) p 4
- A.2 / Le sulfate de glucosamine comparé à l'ibuprofène dans l'arthrose du genou. (*Osteoarthritis and Cartilage* 1994). p 5

3 MOIS

Des études randomisées, en double aveugle, versus placebo (A.3) et versus ibuprofène (A.4), montrent des améliorations symptomatiques et fonctionnelles à moyen terme par la glucosamine :

- A.3 / Effet d'une supplémentation en glucosamine chez des sujets souffrant régulièrement du genou. (*British Journal of Sports Medicine* 2003) p 6
- A.4 / Comparaison du sulfate de glucosamine à l'ibuprofène pour le traitement de l'arthrose temporo-mandibulaire. (*Journal of Rheumatology* 2001) p 7

6 MOIS

Une récente étude multi-centrique européenne (A.5), randomisée, en double aveugle, compare l'effet symptomatique de la glucosamine à celui du paracétamol :

- A.5 / Comparaison à 6 mois des effets du sulfate de glucosamine, d'un placebo et du paracétamol sur les symptômes de l'arthrose du genou. (*Collège Américain de Rhumatologie (ACR), Congrès San Diego* 2005) p 8

3 ANS

Deux études randomisées, en double aveugle, contre placebo (A.6, A.7), mettent en évidence un effet chondro-protecteur à long-terme par la glucosamine :

- A.6 / Le sulfate de glucosamine et le ralentissement de la progression de l'arthrose du genou. (*Archive of Internal Medicine* 2002) p 10
- A.7 / Le sulfate de glucosamine ralentit de façon significative la progression de l'arthrose du genou sur 3 ans. (*Arthritis & Rheumatism* 1999; *The Lancet* 2001) p 11

8 ANS

Des suivis post-études (A.8, A.9) indiquent un maintien à très long terme des bénéfices du traitement chez des sujets antérieurement traités par la glucosamine (A.6, A.7) :

- A.8 / Suivi post-étude à cinq ans de patients ayant été inclus dans une étude randomisée contrôlée évaluant un traitement de trois ans par le sulfate de glucosamine dans la gonarthrose. (*Arthritis & Rheumatism* 2003) p 12
- A.9 / Le sulfate de glucosamine, à long terme, évite le recours à la prothèse chez les patients souffrant d'arthrose du genou. (*Collège Américain de Rhumatologie (ACR), Congrès San Antonio* 2004) p 14



SOMMAIRE

MÉCANISMES D'ACTION

Études expérimentales des effets pro-anaboliques (B.1, B.2), anti-cataboliques (B.3), et propriétés anti-inflammatoires locales modérées (B.3) :

- B.1 / Stimulation par le sulfate de glucosamine de la production de protéoglycanes par les chondrocytes provenant de cartilage humain arthrosique in vitro. (*Osteoarthritis and Cartilage* 1998) p 15
- B.2 / L'incorporation préférentielle de la glucosamine dans les unités galactosamines des chondroïtine sulfates dans des explants de cartilage articulaire. (*Arthritis & Rheumatism* 2001)
- B.3 / Influence de la glucosamine sur les effets induits par l'interleukine-1β sur des chondrocytes de rat. (*Arthritis & Rheumatism* 2001) p 16

GEL À BASE DE GLUCOSAMINE

- C.1 / Étude du passage trans-cutané de la N-Acetyl Glucosamine. (*Health Perception*) p 18
- C.2 / Étude d'une préparation topique contenant du sulfate de glucosamine, du sulfate de chondroïtine et du camphre dans l'arthrose du genou. (*Journal of Rheumatology* 2003) p 19

ASSOCIATION DE GLUCOSAMINE ET CHONDROÏTINE

- D / Efficacité de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate chez les sujets ayant une arthrose du genou douloureuse, en comparaison avec celecoxib. (*Collège Américain de Rhumatologie (ACR), congrès San Diego 2005 ; New England* 2006) p 20

PARUTIONS FRANÇAISES

- E.1 / Le sulfate de glucosamine retarde la progression de l'arthrose du genou. (*Quotidien du Médecin* 2001). p 22
- E.2 / Le sulfate de glucosamine dans la gonarthrose chez des femmes en période postménopausique. (*Lettre du Rhumatologue* 2004). p 23

RECOMMANDATIONS EULAR

Sulfate de glucosamine & Recommandations Rhumatologiques Européennes :
" Niveau de preuve 1A, Force de recommandation A "

- F.1 / Recommandations EULAR Lisbonne pour le traitement de la gonarthrose. (*Ligue Européenne contre le Rhumatisme. Annals of The Rheumatic Diseases* 2003) p 24
- F.2 / Recommandations EULAR Berlin pour le traitement de la coxarthrose. (*Ligue Européenne contre le Rhumatisme. Annals of The Rheumatic Diseases* 2004) p 28
- F.3 / Recommandations EULAR Amsterdam pour la prise en charge de l'arthrose de la main. (*Ligue Européenne contre le Rhumatisme. Eular* 2006) p 29

EXPERTISE DE LA GLUCOSAMINE D'ORIGINE VÉGÉTALE

- G / Avis d'équivalence substantielle de la glucosamine HCl dérivée d'*Aspergillus niger* à la glucosamine HCl dérivée de crustacés. (*Food Standard Agency UK*) p 30

BIBLIOGRAPHIE THÉMATIQUE

p 32



Le sulfate de glucosamine dans l'arthrose du genou.

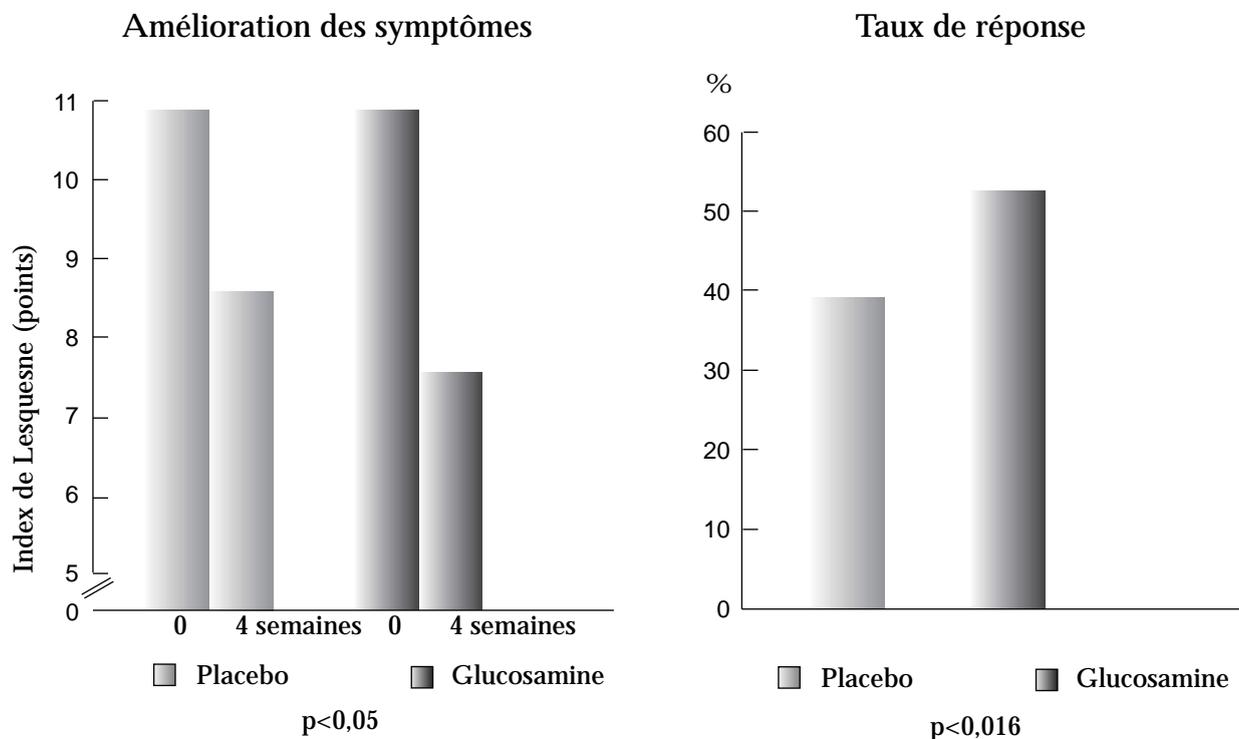
Etude de 4 semaines, multi-centrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo.
 Noack W, Fischer M, Forster K, Rovati L.C, Setnikar I. *Osteoarthritis and cartilage* 1994 ; 2 : 51-59.

Le sulfate de glucosamine est un médicament utilisé dans le traitement de l'arthrose, en raison de ses propriétés pharmacologiques et de ses effets métaboliques sur le cartilage et les chondrocytes, auxquels il faut ajouter des propriétés anti-inflammatoires modérées et un profil pharmacologique favorable. Le but de cette étude était de préciser l'efficacité et la tolérance du sulfate de glucosamine sur les symptômes des patients souffrant d'arthrose, grâce à une étude multicentrique, randomisée, contre placebo, en double aveugle, et en parallèle. L'étude portait sur 252 malades suivis en consultation, présentant une arthrose du genou (selon les critères de Lequesne), de stade radiologique compris entre I et III, avec un index de gravité (de Lequesne) d'au moins 4 points et symptomatique depuis au moins 6 mois. Les patients recevaient par voie orale soit le placebo, soit le sulfate de glucosamine (500 mg trois fois par jour) pendant 4 semaines et, avaient un examen clinique chaque semaine. Etaient définis comme répondeurs les patients ayant à la fois une réduction d'au moins trois points de l'index de Lequesne, et une amélioration globale selon l'opinion du médecin investigateur.

L'index de Lequesne était de 10.6+-0.45 SEM points dans les deux groupes au début de l'étude. Il a baissé à 7.45+-0.5 points dans le groupe traité par la glucosamine (moyenne 3.2) et à 8.4+-0.4 points dans le groupe recevant le placebo (moyenne 2.2) ($p < 0.05$, test T de Student). Le taux de réponse chez les malades ayant terminé l'étude était de 55% pour la glucosamine (n=120) contre 38% pour le placebo (n=121). Ces pourcentages étaient de 52% contre 37% dans l'analyse en intention de traitement ($p = 0.014$ et 0.016 respectivement, test exact de Fisher). Les traitements ont été bien tolérés tout au long de l'étude, sans différence entre le groupe traité par la glucosamine et celui recevant le placebo.

Conclusions

Le sulfate de glucosamine semble pour l'arthrose un traitement symptomatique d'action lente, efficace et bien toléré.



Réponse prédéfinie par : \blacktriangleright Lequesne ≥ 3 points + avis clinique de l'investigateur.



Le sulfate de glucosamine comparé à l'ibuprofène dans l'arthrose du genou.

Etude de 4 semaines, randomisée, en double aveugle, en comparaison avec ibuprofène
Müller-Fabbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Senitkar I. *Osteoarthritis and Cartilage* 1994 ; 2 : 61-69

Le sulfate de glucosamine est capable de stimuler la synthèse de protéoglycanes par les chondrocytes et possède des propriétés anti-inflammatoires modérées. Dans les études cliniques, le sulfate de glucosamine a été plus efficace que le placebo pour contrôler les symptômes de l'arthrose. Dans le but de mieux caractériser cette activité thérapeutique nous avons conduit une étude en double aveugle, randomisée avec deux groupes parallèles traités l'un par le sulfate de glucosamine (500 mg 3 fois par jour), l'autre par ibuprofène (400 mg 3 fois par jour) oralement pendant 4 semaines.

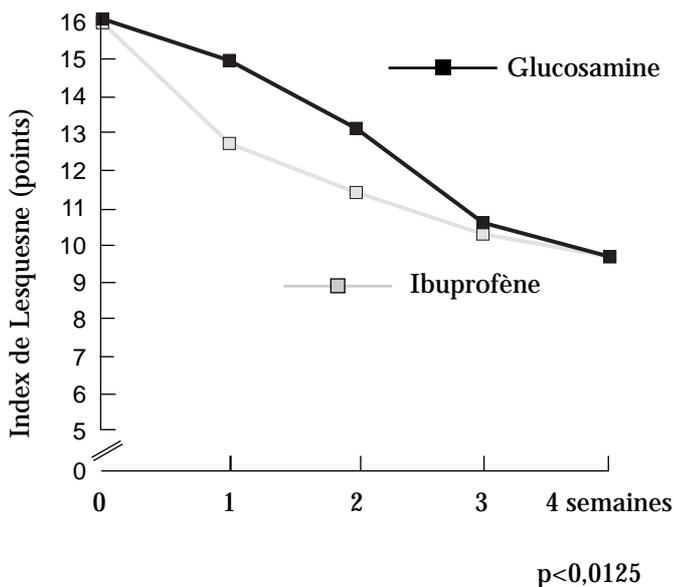
L'étude a inclus 200 patients hospitalisés avec une arthrose du genou en poussée douloureuse depuis au moins 3 mois et avec un index de Lequesne d'au moins 7 points. Les patients ont été évalués chaque semaine. La réponse a été définie comme une réduction dans l'index de Lequesne d'au moins 2 points si la valeur d'inclusion était supérieure à 12 points, et d'au moins 1 point si la valeur d'inclusion était de 12 points ou moins, avec une évaluation globale de la part de l'investigateur.

L'amélioration tendait à être plus rapide sous ibuprofène (48 % de répondants contre 28 % après la première semaine de traitement ($P = 0,06$), mais il n'y avait plus de différence après la seconde semaine de traitement. L'index moyen de Lequesne à l'inclusion était autour de 16 points et diminuait de plus de 6 points dans les 2 groupes, avec la même tendance décrite ci-dessus. Par ailleurs, 35 % des patients sous ibuprofène ont rapporté des effets indésirables principalement d'origine gastro-intestinale contre 6 % d'effets indésirables avec le sulfate de glucosamine ($P < 0,001$). Le nombre de sorties d'étude en rapport avec des effets indésirables était différent entre les deux groupes (7 % contre 1 % respectivement ; $P = 0,035$). Le sulfate de glucosamine a été aussi efficace que l'ibuprofène sur les symptômes de l'arthrose.

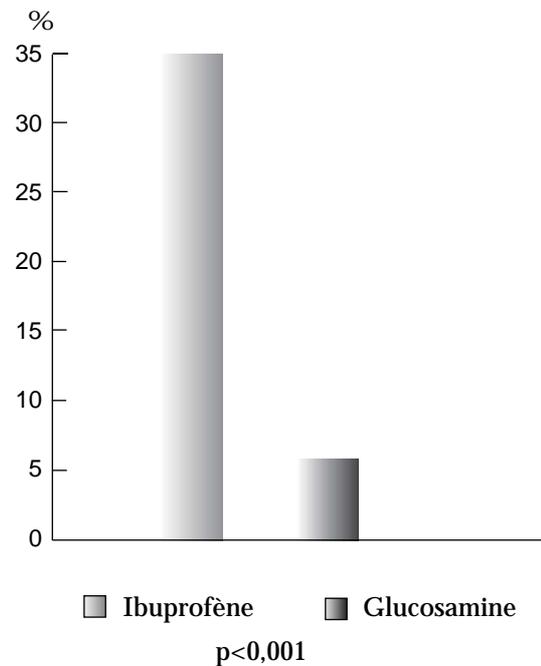
Conclusions

Ces données confirment que le sulfate de glucosamine apparaît comme un traitement symptomatique d'action lente bien toléré dans l'arthrose.

Amélioration des symptômes



Evaluation de la tolérance



% de sujets se plaignant d'effets indésirables (essentiellement gastro-intestinaux).



Effet d'une supplémentation en glucosamine chez des sujets souffrant régulièrement du genou

Etude de 3 mois, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Braham R, Dawson B, Goodman C.

British Journal of Sports Medicine 2003 ; 37: 45-49

Objectif

Le but de ce travail était d'étudier les effets d'une supplémentation en glucosamine sur la douleur et l'invalidité ressenties par des sujets souffrant régulièrement du genou, très probablement à cause d'un traumatisme ancien du cartilage, peut-être compliqué d'arthrose.

Méthodes

Les sujets recevaient de façon randomisée, soit une supplémentation en glucosamine hydrochloride (G) (n=24), soit un placebo (P, du lactose) (n=22) pendant 12 semaines à la posologie de 2000 mg/j. Pendant cette période les sujets étaient examinés 4 fois et les variations de la douleur et de la fonction du genou étaient évaluées par des tests cliniques et fonctionnels (palpation de l'interligne articulaire, marche en " canard " sur 3 mètres, montée d'un escalier), par 2 questionnaires (le Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KNOOS) et l'échelle de douleur du Knee Pain Scale (KPS) et par auto-évaluation subjective.

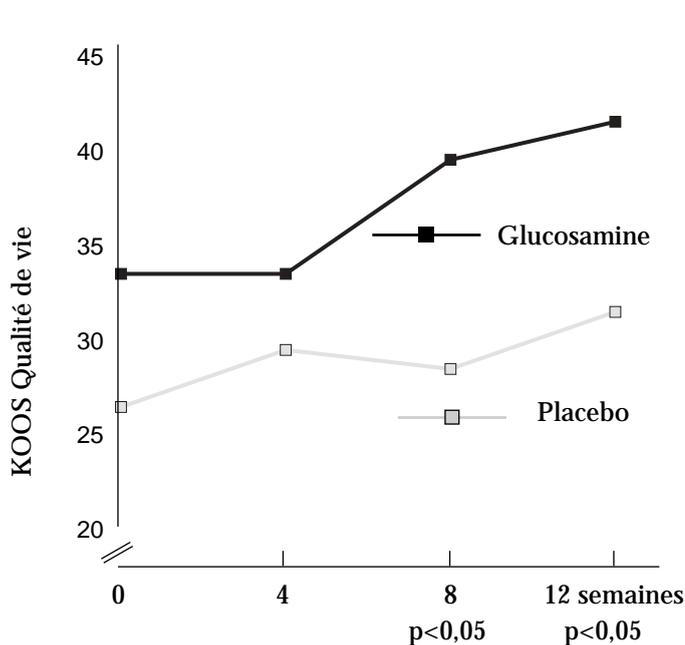
Résultats

Les scores des tests cliniques et fonctionnels s'amélioraient avec le temps (effets principaux : $p < 0.05$, $p < 0.01$) mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Les résultats des questionnaires montraient aussi une amélioration avec le temps ($p < 0.05$) mais le groupe traité par la glucosamine avait, par rapport au placebo, un meilleur résultat sur le score de qualité de vie KOOS, à la 8^e et à la 12^e semaine ($p < 0.05$) et un score KPS plus bas ($p < 0.05$) à la 8^e semaine. L'auto-évaluation au cours des 12 semaines fait apparaître une diminution de la douleur du genou ressentie par 88% (n=21) des sujets recevant la glucosamine et seulement 17% (n=3) de ceux recevant le placebo.

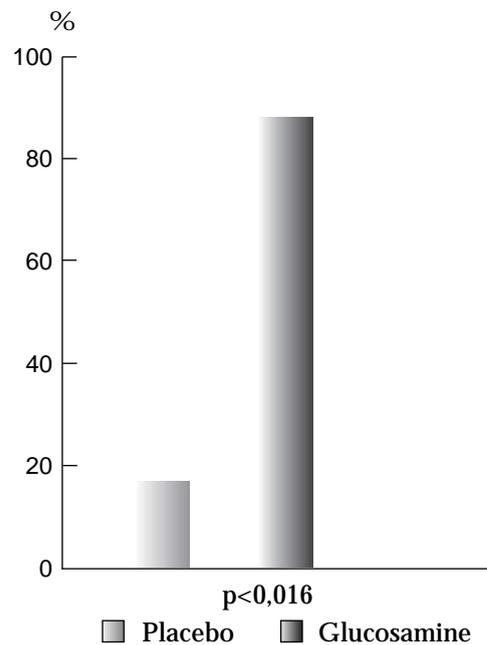
Conclusions

Ces résultats suggèrent qu'une supplémentation en glucosamine peut apporter un certain degré de soulagement et d'amélioration fonctionnelle aux personnes souffrant régulièrement du genou à cause d'un probable traumatisme ancien du cartilage, avec ou sans arthrose. Les tendances observées dans les résultats suggèrent aussi qu'à la dose de 2000 mg/j, la majorité des bénéfices est acquise après 8 semaines de traitement.

Amélioration des symptômes



Auto-évaluation patient



% de sujets déclarant ressentir une diminution de la douleur au genou.



Comparaison du sulfate de glucosamine à l'ibuprofène pour le traitement de l'arthrose temporo-mandibulaire

Etude de 3 mois, randomisée, en double aveugle, en comparaison avec ibuprofène.
Suivi supplémentaire de 1 mois pour analyse de rémanence.

Thie N, Prasad N, Major P.W
Journal of Rheumatology 2001 ; 28 :1347-55

Objectif

Comparer les capacités thérapeutiques du sulfate de glucosamine (GS) et de l'ibuprofène chez les sujets présentant une arthrose de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM).

Méthodes

40 femmes et 5 hommes ont reçu soit du sulfate de glucosamine (500 mg 3 fois par jour), soit de l'ibuprofène (400 mg, 3 fois par jour) pendant 90 jours au cours d'une étude randomisée en double aveugle.

Critères d'évaluation

Douleur de l'ATM au repos et à la fonction, ouverture volontaire maximale de la bouche, questionnaire Brief Pain Inventory (BPI) et sensibilité du muscle masséter. Ces critères étaient évalués après une semaine sans traitement puis au 90^{ème} jour. Le paracétamol (500 mg) consommé pour douleur inter-récurrente était compté tous les 30 jours jusqu'à J 120.

Résultats

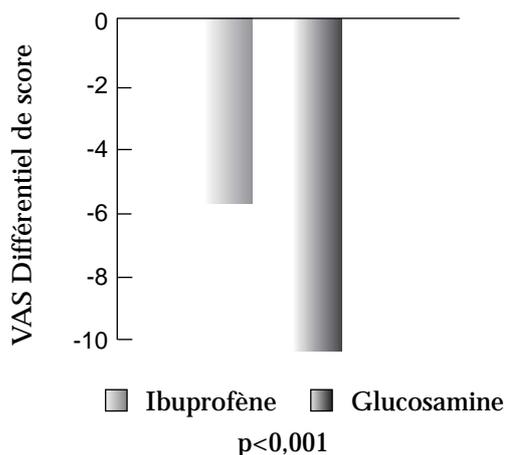
Au total, 176 adultes ont été interrogés, 45 (26 %) ont été enrôlés, 39 (87 %) ont terminé l'étude (21 sous sulfate de glucosamine, 18 sous ibuprofène). 4 ont arrêté à cause de troubles gastriques (3 sous Ibuprofène, 1 sous sulfate de glucosamine), un à cause d'une sensation de malaise (sous sulfate de glucosamine), un à cause d'un contrôle insuffisant de la douleur (sous ibuprofène). L'analyse inter-groupe a montré, par rapport au début, une amélioration significative de toutes les variables dans les deux groupes, mais pas de différence concernant la consommation de paracétamol. Quinze sujets sous sulfate de glucosamine (71 %) et 11 sous ibuprofène (61 %) se sont améliorés, en prenant pour critère une amélioration de 20 % par rapport au début de l'étude. (Douleur de l'ATM à la fonction). Le nombre de sujets répondeurs n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes (P=0.73).

La comparaison entre les deux groupes a montré que par rapport aux sujets traités par ibuprofène, ceux qui prenaient le sulfate de glucosamine avaient une diminution significativement plus importante de la douleur de l'ATM à la fonction, de la gêne lors des activités quotidiennes et une consommation moindre de paracétamol entre J 90 et J 120.

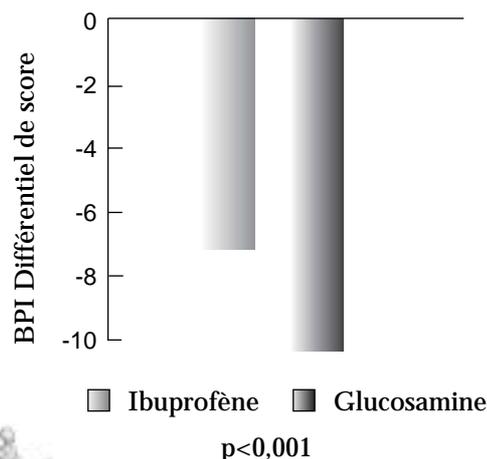
Conclusions

Le sulfate de glucosamine et l'ibuprofène diminuent les douleurs des sujets souffrant d'arthrose temporo-mandibulaire. Dans le sous-groupe des sujets répondeurs, le sulfate de glucosamine a un effet plus important sur les douleurs à la fonction et sur la gêne qu'elle entraîne lors des activités quotidiennes. Le sulfate de glucosamine a un effet rémanent.

Diminution de la douleur à la fonction



Diminution de l'intensité de la douleur



Comparaison à 6 mois des effets du sulfate de glucosamine, d'un placebo et du paracétamol sur les symptômes de l'arthrose du genou :

Résultats de l'étude " Efficacité de la Glucosamine en une prise par jour " (GUIDE)

Etude de 6 mois, multi-centrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en comparaison avec le paracétamol.

Herrero-Beaumont G, Roman J.A, Trabado M.C, Blanco F.J, Benito P, Martin-Mola E, Paulino J, Marengo J.L, Porto A, Laffon A, Araujo D, Figueroa M, Branco J.

Abstract présenté au congrès du Collège Américain de Rhumatologie (ACR) San Diego 2005 (présentation n°1203, catégorie arthrose : aspects cliniques)

Objectifs

Deux études multi-centriques, randomisées, en double aveugle contre placebo ont récemment étudié l'efficacité de la glucosamine par voie orale dans l'arthrose du genou, en la comparant à un traitement symptomatique de référence :

- l'étude GAIT, réalisée aux USA par les N.I.H (Instituts Nationaux de Santé), avec la glucosamine hydrochloride en complément alimentaire (500 mg, 3 fois /j) comparée au Célécoxib ;
- l'étude GUIDE, menée en Europe avec le sulfate de glucosamine original (1500 mg en une prise par jour) comparé au paracétamol, c'est à dire au traitement symptomatique de référence selon les recommandations pratiques pour le traitement de l'arthrose.

Les résultats de l'étude GUIDE sont rapportés ici.

Méthodes

318 patients (88% de femmes) avec une arthrose du genou (selon les critères de l'ACR) ont reçu par randomisation sous une présentation identique, soit un sachet contenant 1500 mg de sulfate de glucosamine, soit un comprimé de 1 000 mg de paracétamol trois fois par jour (soit 3g /j conformément aux recommandations européennes), ou un placebo, pendant 6 mois. Le traitement complémentaire autorisé consistait en une utilisation standardisée de comprimés de 400 mg d'ibuprofène (notée quotidiennement). Le critère principal d'efficacité était la modification de l'index de Lequesne à 6 mois sur la population " en intention de traiter ", en utilisant une approche LOCF pour les patients n'ayant pas mené l'étude à son terme selon le protocole (34 sous placebo, 28 dans les groupes paracétamol et sulfate de glucosamine, sans différences dans les motifs d'arrêt). Les critères secondaires d'efficacité comprenaient les modifications de l'index WOMAC, et les critères de réponse OARSI-A. L'analyse statistique des index était faite par GLM-ANOVA, avec comparaisons par paires selon Dunnett vs placebo. Les proportions de répondeurs et de patients utilisant le traitement complémentaire étaient comparées par le test du Chi-carré.

Résultats

3 238 patients ont été sélectionnés dans les services de rhumatologie de 16 centres hospitalo-universitaires (USA). 1 583 patients ont été inclus et 1 258 (80%) sont parvenus jusqu'au terme de l'étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes : âge moyen 58,6 ans, BMI 31,7 kg/m², arthrose symptomatique depuis 10 ans, 64% de femmes, score moyen WOMAC de douleur 236+₋ 73 mm (206 mm pour la tranche 125-300 mm, 341 mm pour la tranche 301-400mm), 59% avaient une arthrose de grade 2 (KL) et 78% étaient dans la tranche de score de WOMAC de douleur 125-300 mm et répartis également dans tous les bras de traitement. En ce qui concerne le critère principal de résultat, le taux de réponse pour l'ensemble des sujets était supérieur avec CE [celecoxib] (70,1%) à celui obtenu avec P (60%) (P=0,008). Dans la tranche 301-400 mm du score de WOMAC de douleur, le taux de réponse à l'association G+CS [glucosamine + chondroïtine] (79,2%) était plus élevé que celui obtenu par P (54,3%) (p=0,002). Dans le groupe de score de douleur WOMAC 301-400 mm, des modifications en accord avec celles du critère principal étaient notées pour tous les critères secondaires d'évaluation, comprenant une amélioration de 50% du score WOMAC de douleur, du score WOMAC de raideur, du score WOMAC de fonction, le HAQ, l'opinion du malade, et le recours au paracétamol. Des effets indésirables très modérés étaient observés de façon équivalente dans les différents groupes de malades.

Conclusions

Le sulfate de glucosamine par voie orale en une prise unique quotidienne de 1500 mg pourrait être le traitement symptomatique de l'arthrose du genou de référence.



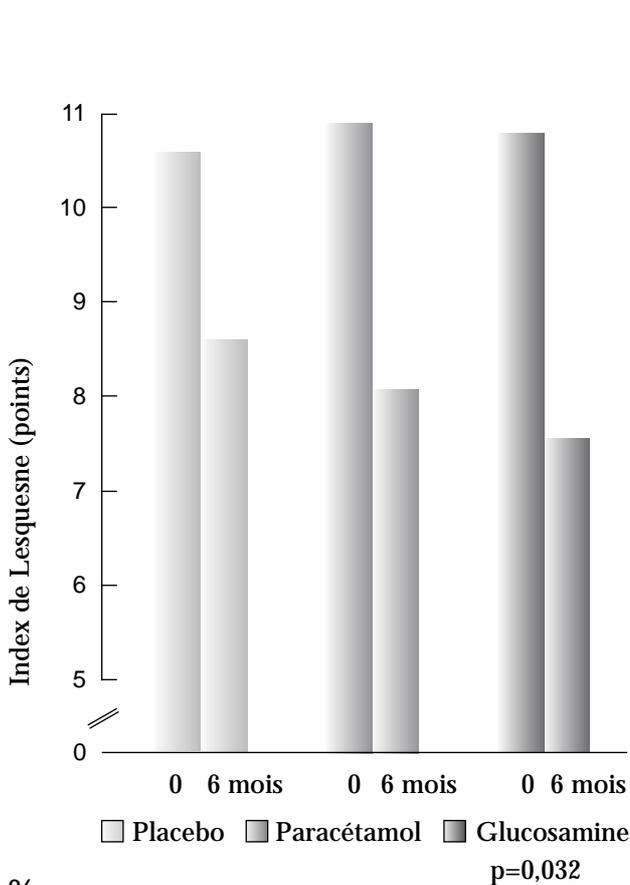
**Index initiaux de Lequesne et du WOMAC, variations à 6 mois (en “ intention de traiter ”),
et % de répondeurs OARSI-A.**

	Placebo (N= 104)		Paracétamol (N=108)		Sulfate de Glucosamine (N=106)	
	Début	à 6 mois	Début	à 6 mois	Début	à 6 mois
Indice de Lequesne (points)*	10.8 (2.6)	-1.9 (-2.6 à -1.2)	11.1 (2.7)	-2.7 (-3.3 à -2.1)	11.0 (3.1)	-3.1 ^(b) (-3.8 à -2.3)
WOMA (points)*	37.9 (14.3)	-8.2 (-11.3 à -5.1)	40.4 (14.8)	-12.3 (-14.9 à -9.7)	38.3 (15.2)	-12.9 ^(c) (-15.6 à -10.1)
Répondeurs OARSI-A (%)	-	21.2%	-	33.3% ^(d)	-	39.6% ^(e)

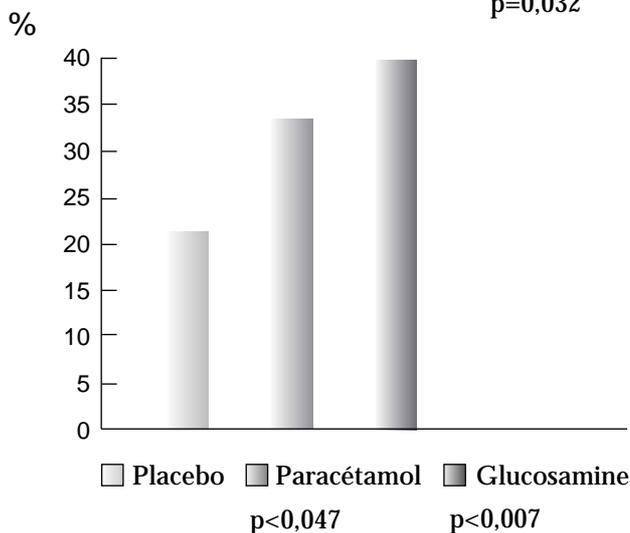
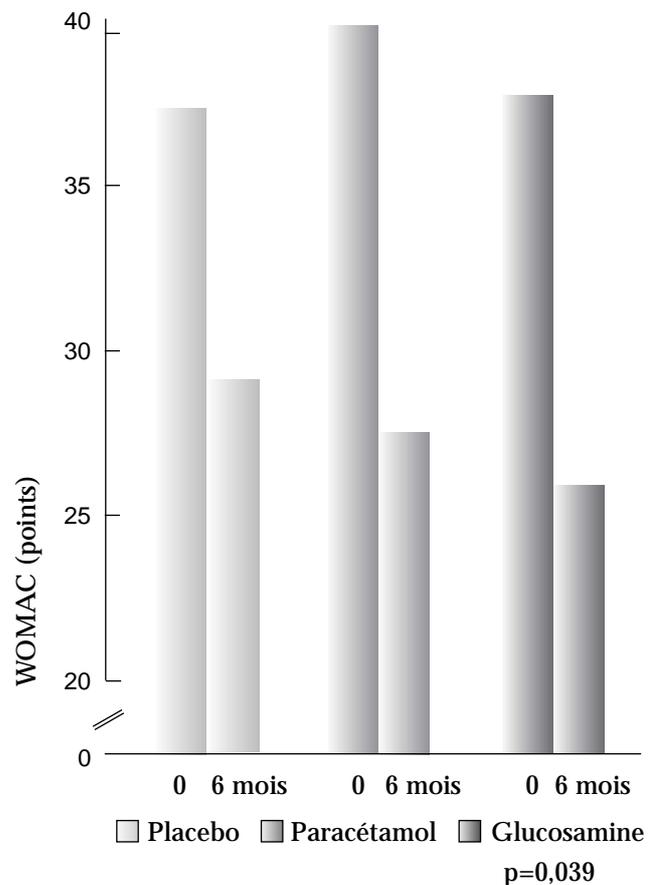
* moyenne absolue (SD) au début et variation à 6 mois (Intervalle de Confiance 95%)

p vs placebo: ^(b) 0.032 [différence = -1.2 (-2.3 à -0.8)]; ^(c) 0.039 [différence = -4.7 (-9.1 à -0.2)]; (d) 0.047; ^(e) 0.007

Diminution de l'Index de Lequesne



Diminution du score WOMAC



Taux de réponse OARSI A

La réponse OARSI-A est basée sur une combinaison d'améliorations douleur & fonction, selon :

▲ 45% intensité de la douleur + ▲ 20 mm VAS
ou 2 des 3 critères suivants :

[1 : ▲ 15% intensité de la douleur + ▲ 10 mm VAS],

[2 : ▲ 35% sévérité OA + ▲ 10 mm VAS],

[3 : ▲ 30% WOMAC fonction + ▲ 15 mm VAS].



Le sulfate de glucosamine ralentit de façon significative la progression de l'arthrose du genou sur 3 ans

Étude de trois ans, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle.
Reginster J.Y, Deroisy R, Paul I, Lee R.L, Henrotin Y, Giacobelli G, Dacre J, Rovati L.C, Gosset C.
Arthritis & Rheumatism, 1999, supp, abstract 1975. *Lancet* 2001 ; 357 : 251-256

Les résultats des études cliniques du sulfate de glucosamine montrent la place de ce médicament en tant que traitement symptomatique de l'arthrose. Les buts de cette étude étaient d'évaluer les effets à long terme du médicament sur la progression des lésions anatomiques et sur les symptômes de l'arthrose du genou.

Méthodes

212 patients ayant une arthrose du genou (selon les critères de l'ACR) ont reçu par tirage au sort, en double aveugle, soit un traitement continu par voie orale de 1500 mg de sulfate de glucosamine, en une prise par jour, soit un placebo pendant trois ans. Des radiographies de chaque genou en incidence antéro-postérieure, debout de face, étaient effectuées au début de l'étude, après 1 an et après 3 ans, selon des conditions de technique radiographique et de repositionnement standardisées. L'épaisseur moyenne de l'ensemble de la partie moyenne de l'interligne articulaire fémoro-tibial était évaluée par l'analyse de l'image digitalisée selon un algorithme informatique validé, la valeur de départ retenue étant la partie la plus étroite de l'interligne médian sur les radiographies à l'inclusion. Les symptômes étaient évalués tous les 4 mois par l'index (total) WOMAC, dans sa version VA3.0. Les données étaient analysées séparément, chez les patients ayant terminé l'étude selon le protocole, ou en intention de traitement, c'est à dire en incluant tous les patients ayant participé au tirage au sort, et ce jusqu'à la dernière visite du suivi.

Résultats

Les 2 groupes, de 106 patients chacun, étaient comparables, pour ce qui est des caractéristiques démographiques ou de celles concernant leur maladie. Les patients traités par le placebo avaient un pincement articulaire moyen d'environ 0.08-0.1 mm/an alors qu'aucun pincement articulaire n'est survenu dans le groupe traité par le sulfate de glucosamine. A la fin de l'étude une légère aggravation des symptômes a été notée dans le groupe placebo, alors qu'une amélioration a été observée après traitement par le sulfate de glucosamine (voir tableau).

Conclusions

L'association d'effets structuraux et symptomatiques suggère que le sulfate de glucosamine pourrait être un traitement de fond de l'arthrose.

Critères	Nombre de malades ayant terminé l'étude		Etude en intention de traitement	
	Placebo (n=71)	Glucosamine (n=68)	Placebo (n=71)	Glucosamine (n=68)
Hauteur initiale de l'interligne articulaire (mm)	5.46 (0.15)	5.39 (0.16)	5.39 (0.12)	5.23 (0.13) (a)
Variation à 3 ans (mm)	-0.31 (0.13)	+0.07 (0.12) (b)	-0.24 (0.10)	+0.12 (0.09) (c)
Index WOMAC initial	849 (59)	1024 (59)	940 (47)	1030 (46)
Variation à 3 ans (%)	+9.8 (12.3)	-24.3 (6.4) (d)	+5.5 (8.6)	-15.4 (5.4) (e)

Les valeurs indiquées sont des moyennes.

(a) : une radiographie manquait à l'entrée

(b) : p=0.038

(c) : p=0.07

(d) : p=0.016

(e) : p=0.04 versus placebo (ANOVA)





Le sulfate de glucosamine et le ralentissement de la progression de l'arthrose du genou

Étude de trois ans, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle
Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC.
Archive of Internal Medicine 2002 ; 162 : 2113-23

Contexte

Les traitements symptomatiques conventionnels de l'arthrose n'ont pas d'effet bénéfique sur la progression de la maladie. Le but de cet essai randomisé, contrôlé contre placebo a été de déterminer dans quelle mesure un traitement au long cours (3 ans) par le sulfate de glucosamine pouvait modifier l'évolution des symptômes et des lésions articulaires dans l'arthrose du genou, ainsi que cela a été déjà suggéré.

Méthodes

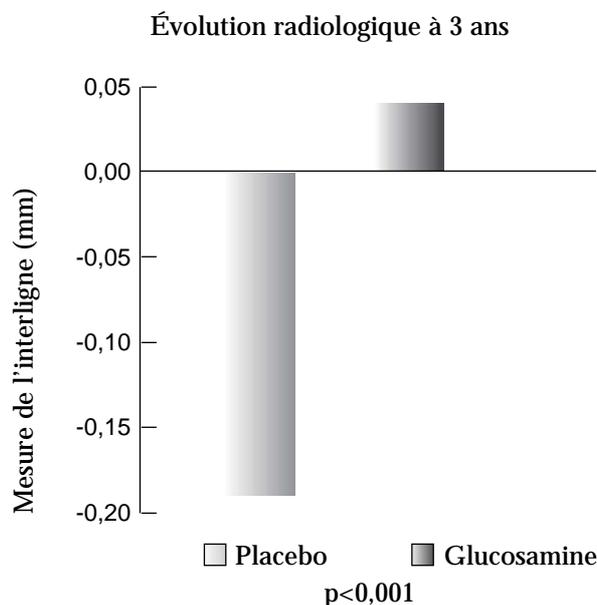
202 patients avec une arthrose du genou (répondant aux critères du Collège Américain de Rhumatologie) ont été randomisés et ont reçu par voie orale, soit 1500 mg de sulfate de glucosamine en une seule prise, soit un placebo. Les variations de l'épaisseur minimale de l'interligne articulaire du compartiment fémoro-tibial médian ont été mesurées et les symptômes ont été estimés en utilisant les index algo-fonctionnels de Lequesne et les indices WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities).

Résultats

L'arthrose était d'une sévérité légère à modérée à l'inclusion, avec des interlignes articulaires moyens légèrement inférieurs à 4 mm et un index de Lequesne inférieur à 9 points. Le pincement articulaire progressif avec utilisation de placebo a été de - 0.19 mm (intervalle de confiance de 95 %, de - 0.29 à -0.09) après trois ans. En revanche, en moyenne, il n'y a pas eu de variation avec utilisation du sulfate de glucosamine (0.04 mm; intervalle de confiance de 95 %, de - 0.06 à 0.14 mm), avec une différence significative entre les groupes (P=0.001). Une progression du pincement qualifiée de sévère selon un critère pré-défini (>0.5 mm) a été observée plus rarement chez les malades traités par le sulfate de glucosamine que chez ceux traités par le placebo : 5% vs 14% (P=.05). Les symptômes se sont améliorés modestement sous placebo, mais jusqu'à 20 à 25 % avec le sulfate de glucosamine, avec des différences finales significatives concernant l'index de Lequesne, l'index total WOMAC, les échelles de douleur, de raideur, ainsi qu'au plan fonctionnel. La tolérance a été bonne et sans différence entre les groupes.

Conclusions

Un traitement au long-cours par le sulfate de glucosamine a ralenti la progression de l'arthrose du genou, peut être en modifiant l'évolution des lésions.



Suivi post-étude à 5 ans de patients ayant été inclus dans une étude randomisée contrôlée évaluant un traitement de trois ans par le sulfate de glucosamine dans la gonarthrose

Suivi post-étude à 5 ans de patients antérieurement inclus dans une étude de 3 ans (A.7).

Bruyere O, Compere S, Rovati L.C, Giacobelli G, Desoisy R, Reginster J.Y.

Arthritis & Rheumatism 2003 ; 48 (suppl):80

Objectif

Les patients ayant précédemment participé à une étude randomisée contrôlée en double aveugle versus placebo évaluant un traitement de trois ans par la glucosamine sulfate (GS) dans la gonarthrose (*Lancet* 2001 ; 357 :251-256) ont été re-contactés pour un examen de suivi.

Méthodes

Sur les 212 patients d'origine, 177 (91 antérieurement inclus dans le groupe GS, 86 dans le groupe placebo) ont participé à un entretien clinique ou téléphonique portant sur les interventions chirurgicales articulaires liées à l'arthrose après la fin de l'étude. Ont été pris en compte : les 101 patients qui ont accepté une visite clinique de suivi (58 dans le groupe GS, 43 dans le groupe placebo) au cours de laquelle ils ont été soumis aux questionnaires WOMAC et SF-35, ainsi qu'à un questionnaire relatif au recours aux ressources de santé au cours de l'année précédente. Lorsque cela a été possible, une radiographie du genou a été effectuée en incidence antéro-postérieure, debout de face, reproduisant la technique de l'étude pour déterminer l'épaisseur minimale de l'interligne articulaire [conditions de technique radiographique et de repositionnement standardisées].

Résultats

La durée moyenne de suivi après l'étude a été de 5 ans (min 3.8, max 8 ans). Les patients des deux groupes antérieurs étaient comparables au niveau de l'historique des traitements de l'arthrose, consistant principalement après la fin de l'étude par l'utilisation d'AINS et d'analgésiques.

Les patients du groupe placebo ont été près de deux fois plus nombreux à subir une intervention chirurgicale articulaire des membres inférieurs liée à l'arthrose au cours de la période de suivi [17 vs 9 sous GS (p=0.06 ; RR=0.52 (95% CI : 0.23-1.06)], principalement représentée par la pose d'une prothèse totale de genou (/ hanche) (12 patients vs 7, p=0.18).

Les variations moyennes l'épaisseur minimale de l'interligne articulaire, depuis l'inclusion dans l'étude jusqu'à la visite de suivi, ont été significativement plus importantes chez les patients qui avaient reçu un placebo [respectivement -0.69 (0.14) mm vs -0.29 (0.13) mm, p=0.018]. Elles ont été deux fois plus importantes en considérant la période depuis la fin de l'étude jusqu'à la visite de suivi [respectivement -0.47 (0.13) mm vs -0.26 (0.13) mm].

Les patients antérieurement inclus dans le groupe GS ont une diminution des scores totaux WOMAC - comparées aux valeurs de pré-inclusion- demeurant en post-suivi à 20 (5)%, tandis que les patients du groupe placebo subissent toujours une détérioration de 22 (15)% (p=0.06). Une différence significative est observée au niveau de la sous-échelle fonctionnelle de WOMAC [-21 (5)% vs 31 (16)% (p=0.029)], dont l'amélioration sous GS à la fin de l'étude a été stabilisée durant le suivi.

Tous les scores SF-36 ont été plus élevés dans le groupe antérieurement traité par GS, avec des différences significatives versus placebo au niveau de la fonction sociale, du rôle physique, de la douleur générale et de la santé générale. Le questionnaire pharmaco-économique a suggéré que les patients préalablement traités par GS ont utilisé dans une moindre mesure les ressources de santé (médicaments, visites et examens) dans l'année précédant la visite de suivi.



Conclusions

Après un suivi supplémentaire de 5 ans, le traitement antérieur de 3 ans par la glucosamine sulfate dans la gonarthrose a induit par rapport au placebo :

- une diminution du nombre d'interventions chirurgicales articulaires nécessaires**
- un ralentissement de la progression des modifications articulaires structurales**
- un effet symptomatique au long cours**
- une meilleure qualité de vie**
- un moindre recours aux ressources de santé**

Variables	Placebo n=43	Glucosamine sulfate n=58
Coût des analgésiques (€)	59.2 (22.7)	18.8 (3.1)
Coût des AINS (€)	116.1 (30.5)	63.4 (16.7)
Coût total des médicaments de l'arthrose (€)	204.2 (43.3)	108.1 (20.2)
Consommation moyenne de soins (€)	605	292
Nombre d'injections	0.25 (0.12)	0.29 (0.09)
Nombre de visites chez un généraliste	11.1 (1.5)	9.8 (1.1)
Nombre de visites chez un rhumatologue	2.1 (0.5)	1.8 (0.3)
Nombre de visites paramédicales	17.4 (6.3)	6.6 (2.0)
Nombre de radiographies pour l'arthrose	0.60 (0.14)	0.44 (0.09)
Nombre de fibroscopies	0.30 (0.07)	0.10 (0.04)
Nombre d'exams sans lien avec l'arthrose	5.4 (1.6)	2.8 (0.63)

Résultats radiographiques / incidences de chirurgie articulaire : repris, détaillés et analysés dans la revue :

Osteoarthritis Cartilage. 2005 ;13(1):13-9.

Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis.

Altman RD, Abadie E, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, Calvo G, Devogelaer JP, Dreiser RL, Herrero-Beaumont G, Kahan A, Kreutz G, Laslop A, Lemmel EM, Menkes CJ, Pavelka K, Van De Putte L, Vanhaelst L, Reginster JY; Group for Respect of Excellence and Ethics in Science (GREES).

Rheumatology and Immunology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA.



Le sulfate de glucosamine, à long terme, évite le recours à la prothèse chez les patients souffrant d'arthrose du genou.

Suivi post-étude à 5 ans de patients antérieurement inclus dans une étude de 3 ans (A.7).

Pavelka K, Gatterova J, Giacobelli G, Olejarova M, Rovati L.C.

Abstract présenté au congrès du Collège Américain de Rhumatologie (ACR) San Antonio 2004
(présentation n°251, poster n°252, catégorie arthrose : aspects cliniques)

Objectif

Dans l'arthrose du genou, deux récentes études randomisées, contrôlées contre placebo, d'une durée de trois ans, ont montré que le sulfate de glucosamine prévient le pincement de l'interligne articulaire (P.I.A) et soulage les symptômes (Reginster et al. *Lancet* 2001 ; 357 : 251-6 ; Pavelka et al. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 2113-23). Le but de cette étude était d'évaluer le recours à la prothèse après un suivi plus long.

Méthodes

Nous avons essayé de recontacter tous les patients arthrosiques ayant participé à l'une des études (Pavelka et al 2002) pendant au moins un an et qui étaient suivis selon les modalités thérapeutiques habituelles depuis l'arrêt du médicament de l'étude. 136 patients (67 qui avaient reçu le placebo et 69 qui avaient reçu le sulfate de glucosamine), soit 78,6% de l'effectif de la cohorte d'origine, ont été retrouvés. Ils ont été interrogés sur la pose éventuelle d'une prothèse de hanche et/ou de genou et leur dossier médical a été complété. L'incidence de l'intervention chirurgicale dans les deux groupes a été comparée par le test du chi-deux avec calcul du risque relatif (RR). Un sous-groupe de 101 patients (47 et 54 dans chacun des groupes respectivement) a accepté une nouvelle radiographie des genoux debout de face faite selon la même technique standardisée que celle utilisée dans l'étude précédente, avec mesure à la loupe de l'interligne fémoro-tibial médial minimum par deux lecteurs, en randomisant l'ordre des malades et la séquence des radios (radiographie de la fin de l'étude précédente et nouvelle radiographie) ; les comparaisons ont été faites par ANOVA. Toutes les évaluations ont été faites en double aveugle.

Résultats

La médiane de suivi après l'étude était d'environ 5 années supplémentaires (64 mois, de 40 à 90 mois) sans différence entre les deux groupes. Au total 14 patients sur 136 ont eu une prothèse de genou : 11/67 parmi ceux qui avaient reçu le placebo (16,4%) et 3/69 de ceux qui avaient reçu de la glucosamine (4,3%), avec une diminution de 73% du « risque » de prothèse dans ce dernier groupe (RR=0,27, IC 95% 0,08 à 0,91, p=0,021). Si on inclut les prothèses de hanche (4 patients supplémentaires), le RR est toujours diminué pour les patients ayant eu le sulfate de glucosamine : 0,37(0,154 à 0,99), p=0,036.

Dans le sous-groupe des patients avec des radiographies, les sujets qui avaient eu la glucosamine avaient à la fin de l'étude une augmentation significative de l'interligne articulaire [0,17mm (0,03 à 0,31) (moyenne et IC 95%)] contre une légère diminution chez les sujets sous placebo [-0,07 (-0,19 à 0,07)] (p=0,17), et on observait encore sur l'ensemble de la période d'observation de 8 ans un moindre pincement de l'interligne articulaire : [-0,47mm (-0,66 à -0,28) contre -0,62mm (-0,82 à -0,41) avec le placebo (NS : p=0,30)], malgré une tendance non significative vers une diminution plus importante de l'interligne lors du suivi après l'arrêt du traitement (p=0,53).

Conclusions

Le traitement de l'arthrose du genou par le sulfate de glucosamine pendant 3 ans a évité le recours à la prothèse pendant une période supplémentaire de 5 ans après l'arrêt du traitement, probablement à cause de l'effet sur la structure articulaire obtenu pendant le traitement.



B 1

Stimulation par le sulfate de glucosamine de la production de protéoglycanes par les chondrocytes provenant de cartilage humain arthrosique in vitro

Etude expérimentale in vitro sur chondrocytes de cartilage humain arthrosique.

Bassleer C, Rovati L.C, Franchimont P

Osteoarthritis and cartilage 1998 ; 6 : 427-434

Objectifs, Matériels et Méthodes

Ce travail a étudié les effets in vitro d'une préparation cristalline de sulfate de glucosamine sur la synthèse d'ADN et sur la production de protéoglycanes et de collagène de type II par des chondrocytes humains provenant de cartilage arthrosique, dans un système de cultures en trois dimensions, pendant 4, 8 et 12 jours. Les chondrocytes articulaires humains provenant de têtes fémorales arthrosiques ont été séparés de leur matrice par digestion par la collagénase puis cultivés en suspension. Sous agitation constante, les cellules s'agrégeaient et formaient une colonie en quelques jours. Les effets du sulfate de glucosamine (1 - 100 µg/ml) sur les chondrocytes étaient étudiés en mesurant la synthèse d'ADN (par l'incorporation de [3H] thymidine) ainsi que les productions de protéoglycanes et de collagène de type II par des dosages radio-immunologiques spécifiques du collagène II humain et des protéoglycanes humains. De plus, la distribution des protéoglycanes selon leur taille a été déterminée par chromatographie d'exclusion dans des conditions d'association pour déterminer l'association des monomères de protéoglycanes avec l'acide hyaluronique pour former des agrégats de protéoglycanes de haut poids moléculaire.

Résultats et Conclusions

Dans les conditions ci-dessus, la production de protéoglycanes dans les milieux de culture et les colonies de chondrocytes était augmentée par la glucosamine (10 - 100 µ/ml). La synthèse d'ADN et la production de collagène de type II n'étaient pas modifiées par la glucosamine.

Le sulfate de glucosamine n'a pas modifié la synthèse d'ADN ni la production de collagène de type II mais a provoqué une stimulation statistiquement significative de la production de protéoglycanes par les chondrocytes du cartilage humain arthrosique cultivés jusqu'à 12 jours dans des cultures cellulaires en 3 dimensions.

B 2

L'incorporation préférentielle de glucosamine dans les unités galactosamines des chondroïtine sulfates dans des explants de cartilage articulaire

Etude expérimentale ex vivo sur des explants de cartilage de daim.

Noyszewski E.A, Wroblewski K, Dodge G.R, Kudchodkar S, Beers J, Sarma A.V.S, Redd R.

Arthritis & Rheumatism 2001 ; 44 : 1089-95

Objectifs, Matériels et Méthodes

Déterminer le devenir métabolique de la glucosamine dans le cartilage articulaire.

Des explants de cartilage articulaire sains ont été cultivés sur 13 jours en milieu Dulbecco's modified Eagle supplémenté avec : 1 / 1 - 13 C - Glucosamine, 2 / 1 - 13 C glucose marqué, 3 / sans marquage.

Tous les 3 - 4 jours les échantillons ont été prélevés et congelés dans l'azote liquide pour subir une analyse magnétique de résonance spectroscopique (MRS) au carbone 13.

Les métabolites des précurseurs marqués ont été identifiés en fonction des données MRS basées sur les résonances des positions et la comparaison avec les standards connus et les valeurs publiées.

Résultats et Conclusions

La glucosamine a été captée par les chondrocytes et incorporés sélectivement dans les composants hexosamine mais pas les composants acide hexuronique des chaînes de glycosaminoglycanes des protéoglycanes du cartilage articulaire. Les résultats démontrent aussi que la glucosamine est le substrat de choix pour les unités galactosamines des chondroïtines sulfates en étant incorporée à des niveaux 300 % supérieurs à ceux d'une quantité équivalente de glucose marqué.

Les résultats indiquent que la glucosamine facilite la production de composants des protéoglycanes qui sont synthétisés à travers la voie biochimique des hexosamines.



L'interleukine-1 β régule négativement l'expression de glucuronosyltransférase I, une enzyme-clé amorçant la biosynthèse de glycosaminoglycanes.

Influence de la glucosamine sur les effets induits par l'interleukine-1 β sur des chondrocytes de rat.

Etude expérimentale in vitro sur chondrocytes de cartilage de rat.
Gouze JN, Bordji K, Gulberti S, Terlain B, Netter P, Magdalou J, Fournel-Gigleux S, Ouzzine M.
CNRS-Université Henri Poincaré-Nancy I, Vandoeuvre-les-Nancy, France.
Arthritis & Rheumatism 2001;44 : 351-60

Objectifs

Déterminer les variations de l'expression de galactose- β -1,3-glucuronosyltransférase I (GlcAT-I) relative à la diminution de synthèse de protéoglycanes induite par l'interleukine-1 β (IL-1 β) sur des chondrocytes de rat. Evaluer l'influence de la glucosamine sur les effets induits par cette cytokine proinflammatoire.

Méthodes

Des chondrocytes articulaires de rat en cultures monocouches primaires ou encapsulés dans des billes d'alginate ont été traités avec de l'IL-1 β recombiné en absence ou en présence (1.0-4.5 gm/l) de glucosamine. Les variations de GlcAT-I et de l'expression ARN messenger (ARNm) de stromélysine 1 (matrice métalloprotéase 3 [MMP-3]) ont été évaluées par réaction en chaîne quantitative (transcriptase-polymérase inverse multistandard). L'activité enzymatique in vitro de GlcAT-I a été mesurée par chromatographie en couche mince, avec comme substrats: un acide UDP-glucuronique radioactif et un dérivé de digalactoside. La synthèse de protéoglycanes a été déterminée par incorporation ex vivo de Na²-³⁵SO₄. Les activités de NO synthétase (Oxyde Nitrique) et de cyclo-oxygénase (COX) ont été suivies respectivement par les mesures de nitrites (NO₂⁻) et de prostaglandines E₂ (PGE₂) produites en culture.

Résultats

Le traitement par IL-1 β a donné lieu à une diminution de synthèse de protéoglycanes, à une inhibition marquée de l'expression ARNm de GlcAT-I, ainsi qu'à une activité catalytique in vitro. De plus, la glucosamine a été capable d'empêcher de manière dose-dépendante les effets inhibiteurs de IL-1 β . De la même manière, le sucre aminé a réduit les productions de nitrites (NO₂⁻) et de prostaglandines E₂ (PGE₂) induites par IL-1 β . Enfin, la " sur-régulation " de l'expression ARNm de stromélysine 1 (matrice métalloprotéase 3 [MMP-3]) induite par IL-1 β a été complètement réprimée par la glucosamine.

Conclusions

Les résultats de cette étude suggèrent que l'effet délétère de IL-1 β sur l'anabolisme des protéoglycanes peut impliquer l'inhibition de GlcAT-I, une enzyme-clé de la biosynthèse des glycosaminoglycanes. La glucosamine a été très efficace pour empêcher ces effets délétères induits par IL-1 β . Le sucre aminé a également empêché la production de médiateurs inflammatoires induits par la cytokine. Cette action peut expliquer l'effet bénéfique possible de la glucosamine sur le cartilage articulaire arthrosique.



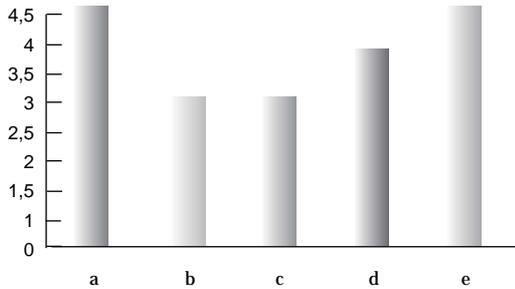
Résultats CNRS Nancy, *Arthritis Rheum* 2001

ANABOLISME

Expression de GlcAT-1

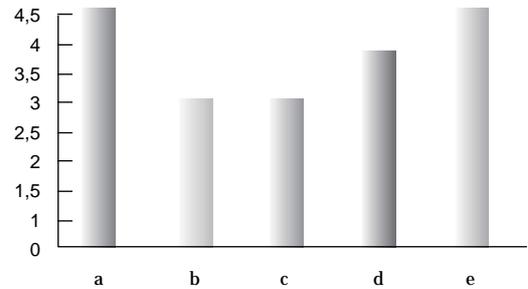
(enzyme-clef de l'anabolisme des glycosaminoglycanes)

Expression ARNm GlcAT-I a.u



Synthèses de protéoglycanes

Incorporation de sulfate dpm



Influence dose-dépendante de la Glucosamine contre les effets délétères induits par IL-1β

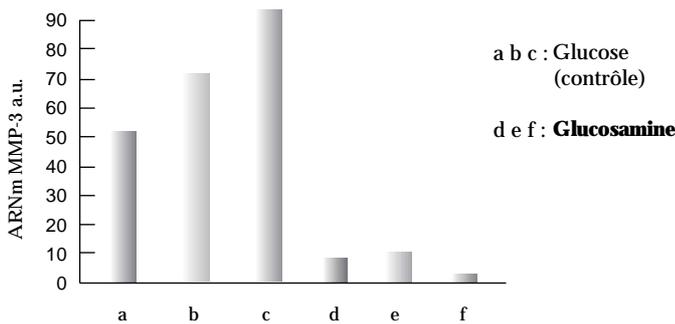
Exp.	a	b	c	d	e
IL-1β	0	×	×	×	×
Glucosamine	0	0	×	XX	XXX

c → e : restauration / partielle → totale

CATABOLISME

Métalloprotéases

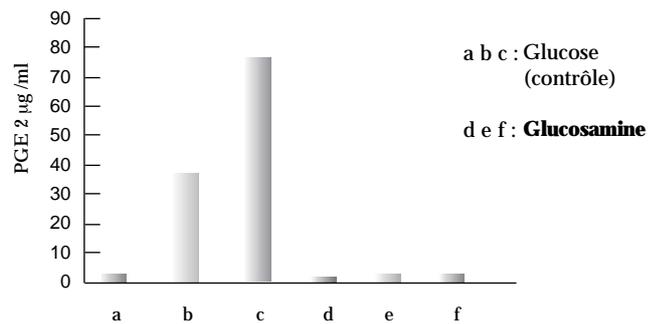
Stromelysine-1 (MMP-3)



MÉDIATEURS INFLAMMATOIRES

Prostaglandines

PGE2



Effet de la Glucosamine contre les productions délétères induites par des doses croissantes d'interleukine-1β

Exp.	Glucose (contrôle)			Glucosamine		
	a	b	c	d	e	f
IL-1β	0	×	XXX	0	×	XXX

d → f : forte opposition à IL-1β



Etude du passage transcutané de la N-Acetyl-Glucosamine

Etude de passage trans-cutané in vitro à partir de membranes épidermiques isolées.
Etude interne Health Perception (UK) et Effi-Science.

Objectif

Etudier la pénétration *in vitro* à travers l'épiderme de la N-acétyl-glucosamine (NAG) contenue dans une solution aqueuse à 10% et dans des gels contenant 5% et 10% de NAG.

Méthodes

Les études de la pénétration cutanée de la N-acétyl-glucosamine (NAG) à partir de gels contenant 5% et 10% de NAG ont été effectuées à l'aide de membranes épidermiques isolées et de cellules de diffusion.

Préparation de la membrane épidermique

- (1) Des échantillons de peau sont excisés chirurgicalement lors d'interventions de plasties abdominales de réduction. Après ablation de la graisse sous-cutanée, la peau est congelée à 20° avant ablation de l'épiderme.
- (2) La peau est décongelée à la température ambiante pendant 30 minutes puis elle est immergée dans de l'eau distillée à 60° pendant 30 secondes. Ensuite, elle est placée sur une planche de dissection en liège, la face dermique sur le liège.
- (3) La membrane épidermique est séparée du derme par traction et mise à flotter sur de l'eau froide. Elle est ensuite recueillie sur une feuille d'aluminium, l'eau en excès est ôtée et la membrane est stockée à 4° jusqu'à utilisation.

Résultats

Expérience 1

Mesure de la quantité de NAG pénétrant à travers la peau en fonction du temps après application du NAG seul.

Mesure de la quantité de NAG pénétrant à travers la peau en fonction du temps à partir de gels contenant 5% ou 10% de NAG.

Expérience 2

Mesure de la pénétration du NAG en fonction du temps en présence et en l'absence de gel de NAG.

Conclusions

Les études de la pénétration cutanée de la N-acétyl-glucosamine (NAG) montrent que celle-ci traverse la couche cornée des membranes épidermiques. Cette pénétration se fait selon une phase logarithmique d'environ 10 heures assurant une libération prolongée à travers la peau. Cette pénétration cutanée signifie que la glucosamine entre dans le courant sanguin dans le proche environnement de la zone atteinte et délivre une forte concentration de la substance active au siège de la lésion.



Etude d'une préparation topique contenant du sulfate de glucosamine, du sulfate de chondroïtine et du camphre dans l'arthrose du genou

Etude de 8 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D.

Journal of Rheumatology 2003 ; 30: 523-28

Objectif

Evaluer l'efficacité d'une préparation topique contenant du sulfate de glucosamine et du sulfate de chondroïtine à diminuer la douleur de l'arthrose du genou.

Méthodes

63 patients recevaient par tirage au sort un topique contenant la glucosamine et la chondroïtine ou un placebo à utiliser à la demande pendant 8 semaines. L'efficacité était évaluée sur l'échelle analogique visuelle de la douleur (VAS), par le WOMAC et le questionnaire SF36.

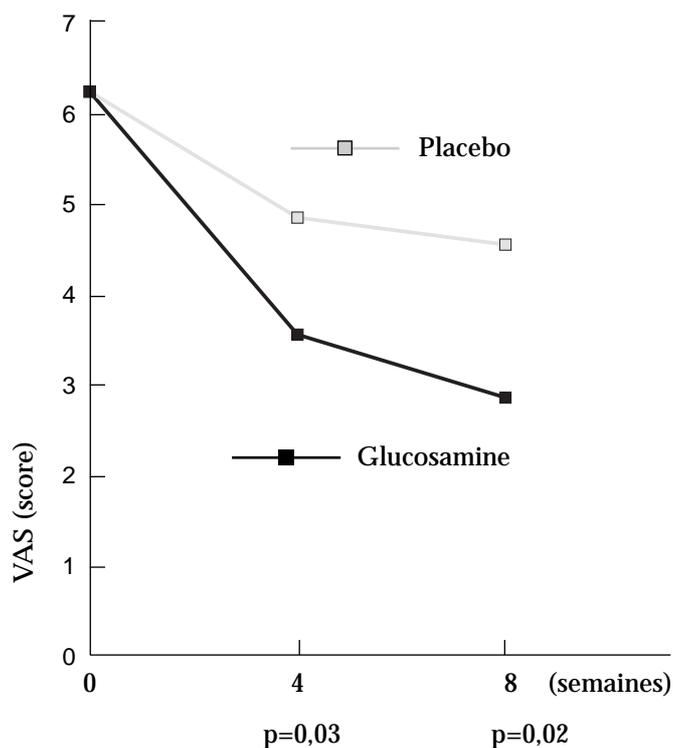
Résultats

Les scores de VAS ont montré au bout de 8 semaines dans le groupe traité par la préparation de glucosamine/chondroïtine une réduction moyenne de la douleur (diminution moyenne : -3,4, SD 2,6) plus importante que celle observée dans le groupe recevant le placebo (diminution moyenne : -1,6 . SD 2,7). Après 4 semaines la différence entre l'amélioration moyenne observée sous traitement actif et celle sous placebo était de 1,2 (IC95% 0,1 à 2,4 ; $p < 0,03$) et après 8 semaines elle était de 1,8 (IC95% 0,6 à 2,9 ; $p < 0,002$).

Conclusions

L'application locale de glucosamine et de sulfate de chondroïtine est efficace pour soulager la douleur de l'arthrose du genou. L'amélioration est manifeste en 4 semaines.

Amélioration des symptômes





Efficacité de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate chez les sujets ayant une arthrose du genou douloureuse :

Résultats de l'étude GAIT (Glucosamine / chondroïtin Arthritis Intervention Trial) des Instituts Nationaux de Santé (N.I.H / Gouvernement américain).

Etude de 6 mois, multi-centrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en comparaison avec celecoxib.

Clegg D.O, Reda J.R, Harris C.L, Klein M.A.

Résultats présentés au congrès du Collège Américain de Rhumatologie (ACR) San Diego 2005 (présentation n°622, catégorie arthrose : aspects cliniques), Texte intégral publié dans New England 2006

Objectifs

La glucosamine (G) et la chondroïtine sulfate (CS) sont largement proposés pour « diminuer la douleur articulaire et aider à la bonne santé du cartilage et des articulations ». L'étude GAIT a été conçue de façon à étudier avec rigueur l'efficacité et la tolérance de ces deux produits, utilisés séparément ou en association. G et CS devaient remplir certains standards pharmaceutiques car l'étude GAIT a été menée selon le protocole d'étude des nouveaux médicaments.

Méthodes

Les patients étaient âgés de plus de 40 ans et souffraient (indice WOMAC de la douleur de 125 à 400 mm) depuis plus de 6 mois, d'une arthrose du genou de grade 2 ou 3 de Kellgren-Lawrence (KL). Ils recevaient après randomisation et en double aveugle, soit le placebo (P), soit 3 fois /j 500 mg de glucosamine hydrochloride (G), soit 3 fois /j 400 mg de chondroïtine sulfate sodique (CS); soit trois fois /j les deux produits G et CS aux mêmes doses que ci-dessus, soit 200 mg /j de celecoxib (CE) . Tous les malades pouvaient recourir si besoin au paracétamol (PCT) jusqu'à 4 000 mg/j , sauf dans les 24 heures précédant les visites de contrôle. La répartition des traitements était faite au sein de chaque centre et stratifiée selon 2 catégories de patients : ceux dont le score WOMAC de douleur était de 125 à 300 mm et ceux dont ce score était de 301 à 400 mm. L'évaluation de l'état des malades était faite au début de l'étude , puis après 4, 8, 16 et 24 semaines. Le critère principal de résultat était une amélioration de 20% du score de WOMAC de douleur à 24 semaines. Les effets indésirables étaient notés à chaque visite. L'analyse a été faite en " intention de traiter ".

Résultats

3 238 patients ont été sélectionnés dans les services de rhumatologie de 16 centres hospitalo-universitaires (USA). 1 583 patients ont été inclus et 1 258 (80%) sont parvenus jusqu'au terme de l'étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes : âge moyen 58,6 ans, BMI 31,7 kg/m², arthrose symptomatique depuis 10 ans, 64% de femmes, score moyen WOMAC de douleur 236+₋ 73 mm (206 mm pour la tranche 125-300 mm, 341 mm pour la tranche 301-400mm), 59% avaient une arthrose de grade 2 (KL) et 78% étaient dans la tranche de score de WOMAC de douleur 125-300 mm et répartis également dans tous les bras de traitement. En ce qui concerne le critère principal de résultat, le taux de réponse pour l'ensemble des sujets était supérieur avec CE [celecoxib] (70,1%) à celui obtenu avec P (60%) (P=0,008). Dans la tranche 301-400 mm du score de WOMAC de douleur, le taux de réponse à l'association G+CS [glucosamine + chondroïtine] (79,2%) était plus élevé que celui obtenu par P (54,3%) (p=0,002). Dans le groupe de score de douleur WOMAC 301-400 mm, des modifications en accord avec celles du critère principal étaient notées pour tous les critères secondaires d'évaluation, comprenant une amélioration de 50% du score WOMAC de douleur, du score WOMAC de raideur, du score WOMAC de fonction, le HAQ, l'opinion du malade, et le recours au paracétamol. Des effets indésirables très modérés étaient observés de façon équivalente dans les différents groupes de malades.

Conclusions

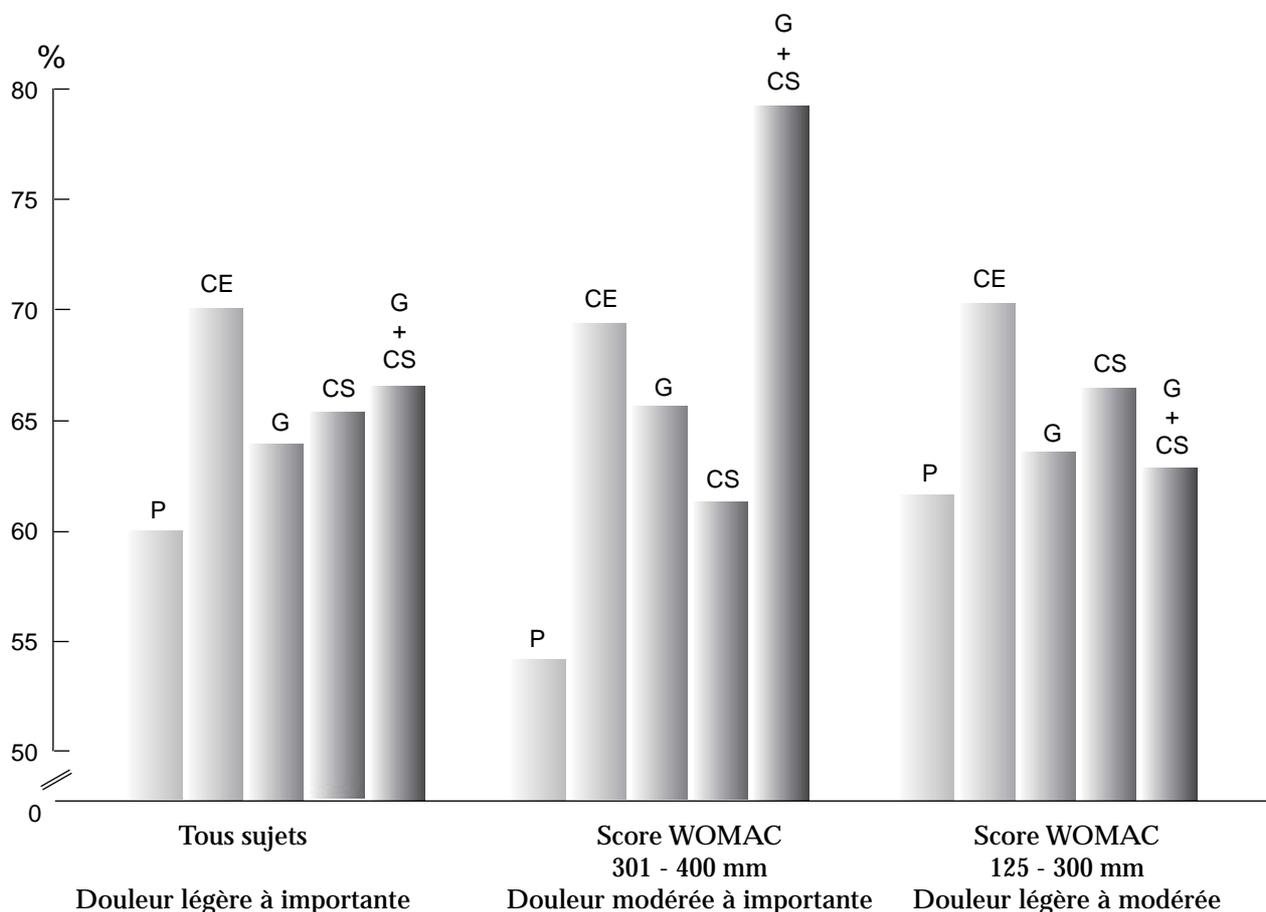
L'association glucosamine + chondroïtine sulfate G+CS est efficace pour le traitement de la douleur de l'arthrose du genou modérée à importante. Le manque d'effet chez les patients n'ayant qu'une douleur légère est peut-être due à un effet seuil, limitant les possibilités de détecter un effet thérapeutique. Tous les produits étudiés ont été bien tolérés.





Taux de réponses en fonction du traitement et selon l'importance des douleurs initiales.

	Tous les sujets	Score WOMAC 301-400 mm	Score WOMAC 125-300 mm
P [placebo]	60,1%	54,3%	61,7%
CE [celecoxib]	70,1% (a)	69,4% (c)	70,3% (e)
G [glucosamine]	64,0%	65,7%	63,6%
CS [chondroïtine]	65,4%	61,4%	66,5%
G+CS [glucosamine + chondroïtine]	66,6% (b)	79,2% (d)	62,9%
	(a) p=0,008 CE vs P (b) p=0,09 G+CS vs P	(c) p=0,06 CE vs P (d) p= 0,002 G+CS vs P	(e) p=0,04 CE vs P



Taux de réponses OARSI dans le groupe douleur initiale modérée à importante.

	P [Placebo]	CE [celecoxib]	G [Glucosamine]	CS [chondroïtine]	G + CS [glucosamine + chondroïtine sulfate]
OARSI	48,7 %	66,7 %	65,7 %	8,6 %	75 %
		p = 0.03	p = 0.04	p = 0.24	p < 0.001



Le sulfate de glucosamine retarde la progression de l'arthrose du genou

Le Quotidien du Médecin (janvier 2001)

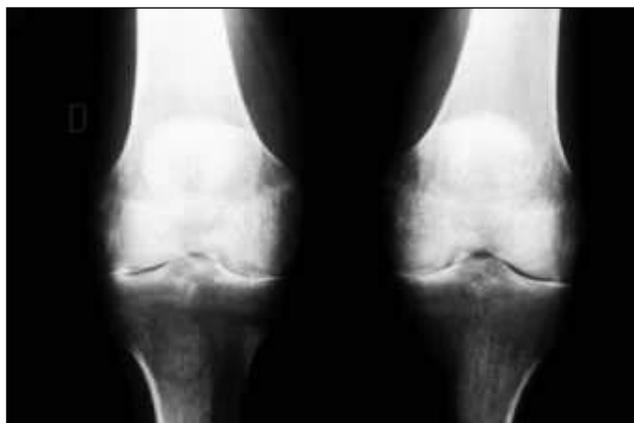
Une étude menée sur trois ans, contrôlée contre placebo, suggère qu'un médicament oral, le sulfate de glucosamine, permet de retarder la progression d'une arthrose fémoro-tibiale du genou, avec une amélioration significative des symptômes.

Le sulfate de glucosamine est un dérivé de la glucosamine aminosaccharide, un constituant naturel normal des glycosaminoglycans, qui sont des substances présentes au niveau de la matrice cartilagineuse et du liquide synovial. Dans l'esprit de la recherche d'un traitement permettant de retarder le processus arthrosique, voire de l'inverser, un travail collaboratif entre des chercheurs italiens, belges et britanniques a été entrepris à l'aide de ce produit.

Interligne articulaire : analyse digitalisée

Il s'agit d'une étude en double aveugle contre placebo chez des patients recrutés dans la clinique du " Bone and Cartilage Metabolism Research Unit " à l'université de Liège. Les critères d'inclusion étaient un âge de plus de 50 ans et une arthrose primitive du genou, localisée au niveau du compartiment fémoro-tibial. Le traitement a consisté en une prise orale quotidienne de 1500 mg de sulfate de glucosamine ou bien un placebo, et ce pendant trois ans. Une radiographie en charge et en extension des deux genoux a été prise au moment de l'enrôlement, à un an et au terme des trois ans.

Une mesure précise de l'interligne articulaire, dans son ensemble et en son point le plus étroit, a été réalisée au moyen d'une analyse digitalisée de l'image radiographique, à l'œil nu et avec une loupe. La symptomatologie a été évaluée à l'aide l'index de l'arthrose WOMAC (Western Ontario and MacMasters Universities).



L'étude a porté sur l'arthrose primitive du compartiment fémoro-tibial (photo BSIP)

Les résultats montrent une progression du pincement de l'interligne articulaire chez les 106 patients sous placebo ; on note un rétrécissement de 0,31 mm après 3 ans. Par contre chez les 106 patients sous produit actif, il ne s'est produit aucune perte significative de l'espace articulaire (0,06 mm). Les mêmes résultats sont trouvés au niveau le plus de l'interligne articulaire. Les analyses individuelles montrent un rétrécissement de l'interligne chez deux fois plus de patients sous placebo que chez ceux sous glucosamine sulfate. Différents travaux ont évalué la perte de l'interligne articulaire dans l'arthrose. Des taux s'étageant entre 0,06 et 0,6 mm par an ont été rapportés ; l'étude de Framingham mentionne 0,1 mm par an.



Amélioration clinique

En termes cliniques, les valeurs de l'index de WOMAC correspondaient à des patients ayant à la base des symptômes de sévérité légère à modérée. Une amélioration de 20 à 25% est rapportée chez ceux qui ont participé à l'étude jusqu'à la fin, versus une amélioration légère sous placebo.

Le bénéfice a été confirmé par l'analyse en intention de traiter. On n'a pas observé de différences significatives concernant la sécurité ou les motifs d'arrêt du traitement dans les deux groupes.

Le mécanisme précis de l'action du sulfate de glucosamine n'est pas élucidé. On peut évoquer des effets sur le métabolisme du cartilage : stimulation d'activités anaérobiques telles que la synthèse des protéoglycanes, et/ou diminution d'activités cataboliques (comme celles des métalloprotéases). On peut aussi penser à des actions extérieures au cartilage (inhibition de la génération des radicaux superoxydes ou de la synthèse du monoxyde d'azote).

“ En dépit de ces observations, le sulfate de glucosamine demeure un composé dont le potentiel à influencer sur la destruction du cartilage nécessite une solide élucidation ”, écrit un commentateur (Tim McAlindon, Boston), qui souligne néanmoins que les résultats lui apparaissent tout à fait intéressants.

Dr Béatrice VUAILLE

Le Quotidien du Médecin, janvier 2001

“ *Lancet* ”, vol. 357, 27 janvier 2001, pp.251-256 et (commentaire) pp. 247-248



Les effets de la glucosamine sulfate ont été étudiés dans la gonarthrose chez des femmes en période postménopausique

4^{ème} Symposium européen des aspects cliniques et économiques de l'ostéoporose et de l'arthrose.
Bruyère O & al. *La Lettre du Rhumatologue* Mars 2004, Suppl. au n°300

Il s'agit d'une analyse d'un sous-groupe à partir de deux études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, évaluant l'efficacité de la glucosamine sulfate sur les symptômes et les modifications structurales dans la gonarthrose. La symptomatologie, évaluée par l'indice de WOMAC, et le pincement radiographique (clichés en incidence antéropostérieure) ont été mesurés à l'inclusion et après trois ans, l'analyse statistique s'étant faite en intention de traiter. Sur les 414 patients randomisées dans les deux premières études, 319 étaient des femmes en postménopause. Après trois ans, aucune aggravation du pincement n'était observé, contrairement à ce qui était observé dans le groupe placebo, qui présentait un pincement moyen de 0,33 mm ($p < 0.0001$). De même, une amélioration de l'indice de WOMAC de 14.1% était notée dans le groupe traité, contrairement alors qu'une tendance à l'aggravation était relevée dans le groupe placebo ($p = 0.003$). Ces résultats, correspondant à l'analyse d'un sous-groupe, certes concerné par la gonarthrose, nécessitent confirmation.

Le bénéfice de trois ans de traitement par la glucosamine sulfate, suggérant un effet chondroprotecteur, a été rapporté à 5 ans. Une réduction du nombre de prothèses, une amélioration de la qualité de vie (SF36) et un bénéfice économique étaient ainsi notés. Cependant, dans l'étude de référence évaluant les effets du traitement à 3 ans, la méthodologie (enquête en partie téléphonique, 107 patients bénéficiant d'une évaluation clinique sur 212 patients initialement) pour ce suivi prolongé n'est pas dénuée de défauts.

Article faisant référence à la publication :

Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis : evidence from two 3-year studies.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Deroisy R, Olejarova M, Gatterova J, Giacobelli G, Reginster JY.
Menopause. 2004 Mar-Apr;11(2):138-43.



Recommandations de l'EULAR Lisbonne 2003 pour le traitement de la gonarthrose

Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT.
Annals of The Rheumatic Diseases 2003 ; 62 : 1145-55

Une mise à jour des recommandations de l'EULAR 2000 pour le traitement de la gonarthrose est réalisée. Elle est basée sur le niveau de preuve pour chaque traitement et sur l'opinion des 23 experts européens.

- 1 La prise en charge optimale de la gonarthrose repose sur l'association de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.
- 2 Le traitement de la gonarthrose doit être personnalisé selon :
 - les facteurs de risques des genoux (obésité, facteurs mécaniques et activité physique)
 - les facteurs de risques généraux (âge, affections associées et polymédication)
 - le niveau de douleur et du handicap
 - la présence ou non de signes inflammatoires locaux (hydarthrose)
 - la localisation et le degré des lésions structurales
- 3 Les traitements non pharmacologiques de la gonarthrose doivent comprendre l'éducation du patient, des exercices réguliers, l'utilisation d'aides techniques (cannes, semelles), et la réduction d'une surcharge pondérale.
- 4 Le paracétamol est l'antalgique de première intention, à poursuivre au long cours si son efficacité est suffisante.
- 5 Les applications locales (AINS et capsaïcine) sont efficaces et sans danger.
- 6 Les AINS par voie générale doivent être utilisés chez les patients ne répondant pas au paracétamol. Chez les patients à risque gastro-intestinal élevé, les AINS classiques associés aux agents gastro-protecteurs efficaces ou les inhibiteurs spécifiques de la cox2 doivent être utilisés.
- 7 Les antalgiques opiacés, avec ou sans paracétamol, sont utiles comme alternative chez les patients chez qui les AINS, y compris les inhibiteurs spécifiques de la cox2, sont contre-indiqués, inefficaces ou mal tolérés.
- 8 **Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (sulfate de glucosamine, chondroïtine sulfate, diacérhéine, et acide hyaluronique) ont un effet symptomatique et pourraient avoir un effet structural.**
- 9 L'infiltration de corticoïdes locaux est indiquée en cas de poussée douloureuse de la gonarthrose, surtout si elle s'accompagne d'un épanchement.
- 10 L'arthroplastie doit être envisagée en cas de douleurs rebelles associées à un handicap et une destruction radiologique.



“ Anti-Arthrosiques Symptomatiques d’Action Lente ”

(SYSADOA ‘ Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis ’) (glucosamine sulfate, chondroïtine sulfate, insaponifiables de soja avocat (ASU), diacérhène, acide hyaluronique).

SYSADOA est un terme générique incluant la glucosamine sulfate, la chondroïtine sulfate et la diacérhène. Il existe à travers toute l’Europe une hétérogénéité très importante concernant l’utilisation et la manière dont sont classés ces composés. Au Royaume Uni, par exemple, ces composés sont classés en tant que compléments alimentaires plutôt que médicaments de prescription. Ils y sont largement et uniquement disponibles en O.T.C (‘Over The Counter’) en automédication.

La glucosamine sulfate et la chondroïtine sulfate ont toutes deux fait l’objet d’une meta-analyse, incluant l’ensemble des études jusqu’à 1999 (61). Ce rapport conclue que les études sur les composés de glucosamine et de chondroïtine démontrent des effets modérés à larges sur la douleur et le handicap fonctionnel dans l’arthrose comparé au placebo. Cependant ces effets pourraient être exagérés par des biais de publication. Ces produits sont également bien tolérés et associés à peu d’effets secondaires. L’effet (ES ‘Effect size’) calculé dans cette meta-analyse avec toutes études combinées a été de 0.78 pour la chondroïtine sulfate et de 0.44 pour la glucosamine. [...]

Deux études contrôlées randomisées (RCT) ont comparé l’effet de la glucosamine sulfate à celui de l’Ibuprofène. Le premier, conduit sur une période 8 semaines, a montré que l’Ibuprofène était plus efficace à diminuer les scores de douleur au cours des deux premières semaines de traitement mais qu’à 8 semaines, la glucosamine était significativement meilleure (64) (Score de qualité = 22). La seconde, conduite sur 4 semaines, a démontré que l’action de l’Ibuprofène était plus rapide à se manifester mais qu’à 4 semaines, les diminutions au niveau des scores de douleur et du handicap fonctionnel étaient similaires (65) (Score de qualité = 23). Deux autres études contrôlées randomisées (RCT) versus placebo ont été également publiées en plus de celles soumises à meta-analyse. 98 patients plus âgés avec des gonarthroses modérées à sévères n’ont pas montré de différence dans la douleur et la fonction entre la glucosamine sulfate et le placebo sur une période de 2 mois (66) (Score de qualité = 24). Cependant, une étude sur 106 patients avec des gonarthroses légères à modérées a montré contre placebo un retardement de la progression du pincement articulaire et une amélioration des scores symptomatiques et fonctionnels sur une période 3 ans (67) (Score de qualité = 26). Cela a conduit à proposer à ce que la glucosamine sulfate soit utilisée en tant qu’agent structuro-modulateur dans la gonarthrose.

Une seule étude contrôlée randomisée menée chez 93 patients a examiné l’efficacité de la combinaison glucosamine sulfate et chondroïtine sulfate. Les patients qui avaient une gonarthrose légère à modérée avaient une amélioration significative de l’index algo-fonctionnel de Lequesne à 4 mois et à 6 mois. Ceux à un stade sévère de la maladie n’avaient pas eu d’amélioration supérieure au placebo (68) (Score de qualité = 24). Un effet compris entre 0.53 et 0.87 a été calculé pour la glucosamine sulfate (excluant les études utilisées en meta-analyse).

[...] **[En résumé] Le terme “ anti-arthrosique symptomatique d’action lente ” couvre une gamme étendue d’agents. Il existe un niveau croissant de preuves pour soutenir l’utilisation de deux de ces agents - à savoir la glucosamine sulfate (1A) et la chondroïtine sulfate (1A), mais pour les autres, le niveau de preuve est faible ou absent.**

Références bibliographiques citées :

meta-analyse : 61 McAldon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.

Etudes examinées hors meta-analyse :

64 Vaz AL. Double blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate. *I The management of osteoarthritis of the knee in outpatients. Curr Med Res* 1982;8:145-9.

65 Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulphate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee.

Osteoarthritis Cartilage 1994;2:61-9.

66 Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomised, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee.

West J Med 2000;172:91-4.

67 Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long term progression of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.

68 Das A Jr, Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49TM glucosamine hydrochloride, TRH122TM low molecular weight chondroitin sulphate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:343-50.



Résumé de la taille d'effet versus placebo, scores de qualité, et nombre d'études identifiées.

Intervention	Nombre d'études	Positif vs placebo	Scores qualité (gamme)	Scores qualité (median)	Effet Taille vs placebo
Paracétamol	5	1/1	17-26	20	
Analgésiques Opioides	6	2/3	11-24	19	
AINS					
AINS conventionnels	130	27/31	5-27	17	0.47, 0.50, 0.76, 0.96
Coxibs	5	4/4	18-25	23	0.50
Anti-dépresseurs	1	1/0	16	-	
AINS topiques	9	5/7	18-26	33	-0.05, 0.16, 0.31, 0.91, 1.03
Capsaïcine topiques	2	2/2	21, 26		0.41, 0.56
Hormones sexuelles	2	0/1	15, 20		
<i>Anti-Arthrosiques d'Action Lente</i>					
Glucosamine	8	4/6	14-27	24	0.43, 0.53, 1.02
Chondroïtine	5	5/5	20-27	24	1.23, 1.37, 1.44, 1.50
Diacereine	1	1/1	22	22	
Insaponifiables soja avocat	3	3/3	21-24	23	0.32, 1.72
Nutriments	2	2/2	4,25	-	0.65
phytothérapie	5	3/3	14-27	20	0.23, 1.32
Minéraux / vitamines	1	0/1	24	24	
Education	7	3/3	11-15	13	0.28, 0.35
Exercice	40	8/9	5-26	15	0.57, 0.59, 1.0
Téléphone	3	1/1	16-18	18	1.09
Acupuncture	6	2/2	11-22	16	0.25, 1.74
Laser	2	1/1	12, 17		0.87
Champs électromagnétiques pulsés	2	2/2	18, 19		
Spa	5	3/3	12-17	15	1.0
Stimulation nerveuse électrique trans-cutanée	7	6/6	12-22	17	0.76
Ultrasons	1	0/1	20		
Perte de poids	2	1/1	11, 15		
Dispositifs Insoles	5	0/1	3-15	11	
Dispositifs orthopédiques / Bandage	9	3/3	7-20	15	
Injections intra-articulaires d'acide hyaluronique	35	18/20	9-26	20	0.0, 0.04, 0;48, 0.49, 0.88, 0.9
Injections intra-articulaires de corticostéroïdes	9	6/7	4-22	16	1.27
Lavage / Irrigation	7	1/1	11-25	18	0.84
Arthroscopie	14	-	6-17	10	
Ostéotomie	26	-	5-15	11	
Prothèse uni-compartmentale de genou	15	-	4-16	11	
Prothèse totale de genou	35	-	4-23	13	

Extrait du texte intégral relatif aux scores de qualité :

[...] Les scores de qualité varient énormément pour beaucoup de protocoles d'études. Celles conduites plus récemment tendent à avoir des protocoles de plus haute qualité. **Les scores médians de qualité les plus élevés ont été attribués aux études menées sur la glucosamine sulfate et sur la chondroïtine sulfate**, tandis que les plus bas ont été attribués aux études relatives à la chirurgie. [...]



Niveau de preuve [noté de 4 à 1A] établi d'après examen bibliographique et

Force de Recommandation [noté de D à A] établie à la fois d'après les preuves et l'opinion des experts

Intervention	Niveau de Preuve	Effet Taille	Force de recommandation
Paracétamol	1B		A
Analgésiques Opioides	1B		B
AINS			
AINS conventionnels	1A	0.47-0.96	A
Coxibs	1B	0.5	A
Anti-dépresseurs	1B		B
AINS topiques	1A	-0.05-1.03	A
Capsaïcine topique	1A	0.41-0.56	A
Hormones sexuelles	2B		C
<i>Anti-Arthrosiques d'Action Lente</i>			
Glucosamine	1A	0.43-1.02	A
Chondroïtine	1A	1.23-1.50	A
Diacérhène	1B		B
Insaponifiables soja avocat	1B	0.32-1.72	B
Nutriments	1B	0.65	B
Phytothérapie	1B	0.23-1.32	B
Minéraux / vitamines	1B		C
Education	1A	0.28-0.35	A
Exercice	1B	0.57-1.0	A
Téléphone	1B	1.09	B
Acupuncture	1B	0.25-1.74	B
Laser	1B	0.87	B
Champs électromagnétiques pulsés	1B		B
Spa	1B	1.0	C
Stimulation nerveuse électrique trans-cutanée	1B	0.76	B
Ultrasons	1B		C
Perte de poids	1B		B
Dispositifs Insoles	1B		B
Dispositifs orthopédiques / Bandage	1B		B
Injections intra-articulaires d'acide hyaluronique	1B	0.0-0.9	B
Injections intra-articulaires de corticostéroïdes	1B	1.27	A
Lavage / Irrigation	1B	0.84	B
Arthroscopie ± débridement	1B		C
Ostéotomie	3		C
Prothèse uni-compartimentale de genou	3		C
Prothèse totale de genou	3		C

Effet taille : évaluation (comparative, non absolue) de l'amplitude d'une intervention thérapeutique par rapport à un placebo (comparaison inter-groupe). L'effet taille est considéré comme médiocre ou modeste aux valeurs proches de 0,2, comme moyen aux environs de 0,5, et ample au voisinage et au dessus de 0,8.

Catégories de niveau de preuve : 1A : Méta-analyse d'essais comparatifs standardisés / 1B : au moins un essai comparatif randomisé / 2A : au moins une étude contrôlée sans randomisation / 2B : au moins une étude quasi expérimentale / 3 : études descriptives, telles les études comparatives, les études de corrélation ou les études cas-témoin / 4 : rapports ou avis de comités d'experts et / ou expérience clinique d'autorités respectées.



Recommandations de l'EULAR Berlin 2004 pour le traitement de la coxarthrose

Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M.
Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).
Annals of The Rheumatic Diseases 2005 ; 64 : 669-81

Elaborées par 22 experts de 13 pays, elles sont au nombre de 10 :

- 1 Du fait de son efficacité et de sa sécurité d'emploi, le paracétamol (jusqu'à la dose maximale de 4 g/jour) est l'antalgique oral de première intention en cas de douleurs faibles à modérées. S'il est efficace, c'est le traitement antalgique oral au long cours à privilégier.
- 2 Les AINS, administrés à la dose efficace la plus faible, doivent être utilisés en association avec le paracétamol ou en remplacement de ce dernier chez les patients qui ne répondent pas de façon adéquate au paracétamol. Chez les sujets à risque gastro-intestinal, sont indiqués les AINS non sélectifs associés à un protecteur gastrique, ou bien les anti-COX2 (coxibs).
- 3 **Les traitements symptomatiques d'action lente (glucosamine sulfate, chondroïtine sulfate, diacérhéine, insaponifiables de soja et d'avocat, acide hyaluronique), ont des effets symptomatiques et une faible toxicité, mais l'effet est réduit ; les candidats au traitement ne sont pas bien définis et les modifications structurales cliniquement significatives ainsi que les aspects pharmaco-économiques ne sont pas bien établis.**
- 4 Les opiacés, avec ou sans paracétamol, sont des alternatives thérapeutiques utiles chez les patients pour lesquels les AINS ou les coxibs sont contre-indiqués, inefficaces et/ou mal tolérés.
- 5 Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes (guidées par ultrasons ou rayons X) peuvent être envisagées chez les patients ayant une poussée douloureuse ne répondant pas aux analgésiques et aux AINS.
- 6 Les mesures non pharmacologiques de l'arthrose de hanche comprennent l'éducation du patient, l'exercice physique, les aides (canne, semelles), l'amaigrissement en cas d'obésité ou de surpoids.
- 7 Le remplacement articulaire doit être envisagé chez les patients ayant des signes radiographiques de coxarthrose et présentant une douleur et une impotence réfractaires.
- 8 L'ostéotomie et les techniques chirurgicales conservatrices doivent être envisagées chez les adultes jeunes ayant une coxarthrose, particulièrement s'il existe une dysplasie ou une déformation de type valgus ou varus.
- 9 La prise en charge optimale de l'arthrose de hanche repose sur une combinaison de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.
- 10 Le traitement de l'arthrose de hanche doit être adapté en fonction :
 - de facteurs de risque locaux (obésité, facteurs mécaniques, activité physique, dysplasie)
 - de facteurs de risque généraux (âge, sexe, maladies associées, traitements multiples)
 - de l'importance de la douleur, l'incapacité fonctionnelle et du handicap
 - de la localisation et de l'importance des lésions articulaires
 - des souhaits et des attentes des patients.

Extrait du texte intégral relatif à la glucosamine sulfate :

Il n'existe pas de preuve directe soutenant les bénéfices cliniques (améliorations symptomatiques et fonctionnelles) de la glucosamine sulfate dans la coxarthrose. Cependant le niveau de preuve de la glucosamine sulfate dans l'arthrose est de catégorie 1A, et ce pour toute articulation.



Recommandations de l'EULAR Amsterdam 2006 pour la prise en charge de l'arthrose de la main

W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb, N. Arden, J. Bijlsma, F. Dincer, K. Dziedzic, H.J. Hauselmann, G. Herrero-Beaumont, P. Kaklamanis, A. Liudmila, S. Lohmander, E. Maheu, E. Martin-Mola, K. Pavelka, L. Punzi, S. Reiter, J. Sautner, G. Verbruggen, I. Zimmerman-Gorska, J. Smolen.
EULAR 2006 — European League Against Rheumatism — 21-24 juin 2006, Amsterdam

Les 11 propositions ont été établies à partir des travaux de 21 experts, représentant 15 pays :

- 1 La meilleure prise en charge de l'arthrose de la main nécessite une combinaison de traitements pharmacologique et non pharmacologique déterminé en fonction du besoin de chaque patient.
- 2 Le traitement de l'arthrose de la main doit être individualisé en tenant compte de la localisation de l'arthrose, des facteurs de risque (âge, sexe, facteurs mécaniques aggravants) du type de l'arthrose (nodale, érosive, traumatique), de la présence d'inflammation, de la sévérité des modifications structurales, du niveau de douleur, des handicaps et restrictions de la qualité de la vie, des co morbidités et co médications (y compris l'arthrose à d'autres localisations), ainsi que des souhaits et des attentes du malade.
- 3 Les exercices destinés à la protection des articulations, permettant d'éviter les facteurs mécaniques défavorables, ainsi que les procédures d'exercice destinées à obtenir une augmentation de la mobilité ainsi que l'accroissement de la force musculaire sont recommandés pour tous les patients souffrant d'arthrose de la main.
- 4 L'application locale de chaleur (par exemple cire de paraffine, pansement chauffant) notamment avant les exercices physiques, ainsi que les ultrasons, constituent des traitements efficaces.
- 5 Les attelles pour l'arthrose de la base du pouce ainsi que les orthèses destinées à prévenir ou corriger les déformations angulaires en latéralité et en flexion sont recommandées.
- 6 Les traitements locaux sont préférables aux traitements systémiques, tout particulièrement pour la douleur moyenne à modérée et si un petit nombre d'articulations seulement sont intéressées. Les AINS par voie dermique et la capsaïcine sont efficaces et d'une bonne sécurité d'emploi.
- 7 En raison de son efficacité et de sa sécurité d'emploi, le paracétamol (jusqu'à 4 g par jour) représente l'analgésique oral de premier choix, et, s'il est efficace, constitue le meilleur des analgésiques à prescrire à long terme.
- 8 Les anti-inflammatoires par voie orale, à la dose efficace la moins élevée et pour une durée le plus courte possible devraient être utilisés chez les patients ne répondant pas correctement au paracétamol. Les souhaits du patient et la réponse thérapeutique devrait être périodiquement ré-évalués. Chez les patients présentant des risques gastro-intestinaux accrus, les anti-inflammatoires non sélectifs associés avec un agent de gastroprotection, ou un inhibiteur sélectif de Cox 2 devraient être utilisés. Chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire accru, les coxibs sont contre-indiqués et les anti-inflammatoires non sélectifs doivent être utilisés avec précaution.
- 9 **Les SYSADOA (par exemple la glucosamine, le chondroïtine sulfate, les Insaponifiables d'avocats, la diacéréine, les acides hyaluroniques intra-articulaires) peuvent apporter un bénéfice symptomatique avec un faible taux de toxicité. Cependant leurs effets sont réduits, les patients répondeurs ne sont pas déterminés, les modifications de structure qu'ils peuvent apporter et leur bénéfice au plan économique n'ont pas encore été établis.**
- 10 Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes à longue durée d'action sont efficaces dans les poussées douloureuse de l'arthrose, notamment au niveau de la trapézo-métacarpienne.
- 11 Le traitement chirurgical (par exemple arthroplastie d'interposition, ostéotomie ou arthrodèse) est un traitement efficace pour l'atteinte sévère de la base du pouce et doit être envisagé chez les patients présentant une douleur et/ou un handicap important, lorsque les traitements conservateurs ne sont plus efficaces.





Avis d'équivalence substantielle de la glucosamine hydrochloride dérivée d'*Aspergillus niger* à la glucosamine hydrochloride dérivée de crustacés.

Emetteur: Autorité Britannique compétente pour les nouveaux procédés alimentaires.
Food Standards Agency / Advisory Committee on Novel Foods and Processes (ACNFP). Août 2004
Effet : enregistrement dans Réglementation Européenne (EC) 258/97 des Nouveaux Procédés Alimentaires.
Source et dossier intégral : <http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/novelfood/assess/simproc/hci>

Introduction

Une demande d'avis a été reçue par l'Autorité Britannique compétente concernant l'équivalence entre un nouveau produit - glucosamine HCl dérivée d'*Aspergillus niger* - et un produit existant - glucosamine HCl dérivée de crustacés.

En accord avec l'Article 3(4) de la Réglementation Européenne (EC) 258/97, la procédure de notification s'applique aux « aliments ou ingrédients alimentaires, qui sur la base des données scientifiques disponibles ou de l'avis de l'une des autorités compétentes d'un Etat Membre, sont substantiellement équivalents à des aliments ou ingrédients alimentaires déjà existants au regard de leur :

- > Composition
- > Valeur nutritionnelle
- > Métabolisme
- > Utilisation
- > Niveau de substances indésirables contenues. »

Composition

La glucosamine est un sucre aminé naturellement et abondamment présent dans le cartilage, et dont on pense qu'il joue un rôle dans la santé des articulations.

Après hydrolyse à haute température de la biomasse non génétiquement modifiée *Aspergillus niger*, la glucosamine HCl est extraite selon le même procédé que celui utilisé pour la production de glucosamine HCl extraite de crustacés. Dans les deux cas, le produit est un composé cristallin de haute pureté chimique (>98%).

Par méthodes d'absorption infrarouge, HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance) et de rotation spécifique, Cargill Acidulants a démontré que la glucosamine HCl obtenue depuis *Aspergillus niger* est chimiquement identique à son homologue de crustacé.

Acceptation du Comité : la composition chimique de la glucosamine dérivée de champignon est équivalente au produit existant.

Valeur nutritionnelle et métabolisme

Au regard des analyses chimiques décrites ci-dessus, le demandeur certifie que la bioactivité de la glucosamine HCl dérivée de champignon ne serait pas sujette à variation par rapport à la bioactivité de la glucosamine HCl dérivée de crustacé.

Acceptation du Comité : la source alternative de glucosamine n'aurait aucune répercussion sur sa valeur nutritionnelle.





Intention d'utilisation

La glucosamine HCl dérivée d'*Aspergillus niger* sera utilisée en tant qu'ingrédient de compléments alimentaires [1] à usages nutritionnels particuliers (PARNUTS) [2] de la même manière que la glucosamine HCl dérivée de crustacé est actuellement mise sur le marché dans l'Union Européenne. Le demandeur a indiqué que, bien que les apports journaliers recommandés en glucosamine HCl varient, l'apport le plus couramment recommandé est 1500 mg de glucosamine HCl par jour. Le composé dérivé de champignon serait utilisé avec les mêmes intentions d'utilisation, et aux mêmes doses, que son homologue existant.

Acceptation du Comité : l'intention d'utilisation de la glucosamine HCl dérivée de champignon ne diffère pas de celle du produit existant.

[1] Défini par la Directive Européenne 2002/46/EC du 10 juin 2002 sur l'harmonisation juridique des Etats Membres concernant les compléments alimentaires.

[2] Défini par la Directive Européenne 89/398/EEC du 3 mai 1989 sur l'harmonisation juridique des Etats Membres concernant les matières alimentaires réservées à des utilisations nutritionnelles particulières.

Niveaux de substances indésirables

Cargill Acidulants a implanté un système de contrôle qualité et utilise les Bonnes pratiques Pharmaceutiques (GMPs) pour la production de sa glucosamine HCl. Ces contrôles incluent des vérifications de routine visant à s'assurer de l'absence de contamination bactérienne et fongique (incluant des spores bactériens ou fongiques).

Concernant l'allergénicité potentielle de la glucosamine HCl dérivée de champignon, le demandeur a fourni des avis d'experts, lesquels certifient que ce produit ne pourrait être considéré comme potentiellement allergénique. Le demandeur a également fourni des données démontrant l'absence de protéines dans ses produits. Les méthodes habituelles de quantification de faibles niveaux de protéines ne pouvant être appliquées à ce produit du fait d'interférence avec le groupement amine de la glucosamine, une méthode alternative SDS-PAGE a été appliquée. Cette analyse n'étant pas capable d'identifier des protéines de faible poids moléculaire, il a été demandé de mener des analyses supplémentaires de ce produit avec un gel de résolution plus importante afin d'avoir la capacité de détecter des protéines de poids moléculaire compris entre 5 et 20 Kda. Les résultats obtenus démontrent l'absence de protéines de faible poids moléculaire et par conséquent l'absence de composés potentiellement allergéniques dans cet ingrédient.

La source fongique, *Aspergillus niger*, est non-pathogénique et non-toxique pour l'homme, et est couramment utilisée en vue de la production d'acide citrique, d'enzymes, ainsi des ingrédients alimentaires variés. Certaines couches d'*Aspergillus niger* pouvant contenir de l'ochratoxine A, le demandeur a montré qu'aucune de ces mycotoxines n'a été détectée dans la souche de production. Cette mycotoxine n'a pas non plus été détectée dans un prélèvement de glucosamine fongique, et ce au seuil limite de détection (LOD) de la méthode analytique utilisée. Des résultats similaires ont été obtenus sur les tests de détection de l'aflatoxine dans la glucosamine HCl fongique. Le demandeur s'engage à conduire des tests de vérifications de routine sur la présence d'ochratoxine A, en accord avec les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques.

Aucun pesticide n'a été détecté dans la glucosamine HCl extraite d'*Aspergillus niger*, et ce au seuil limite de détection (LOD) de la méthode analytique utilisée.

Acceptation du Comité : le produit est exempt de contamination microbiologique et ne contient pas de niveaux détectables de protéines et de mycotoxines.
[...]

Conclusion

Acceptation du Comité : La démonstration par Cargill de l'équivalence entre le nouveau produit - glucosamine HCl dérivée de *Aspergillus niger* - et le produit existant - glucosamine HCl dérivée de crustacé - est cohérente avec le critère de l'article 3(4) de la Réglementation Européenne (EC) 258/97 des Nouveaux Procédés Alimentaires. Il est démontré que la glucosamine extraite de *Aspergillus niger* est chimiquement équivalente au produit existant. Les nouveaux produits et les produits existants sont utilisés dans la même intention. Comparé au produit existant, le processus de production et sa source ne posent pas de problème de présence de composés indésirables.

Par conséquent, le nouveau produit - glucosamine HCl dérivée de *Aspergillus niger* - peut être considéré substantiellement équivalent au produit existant - glucosamine HCl extraite de crustacé.



Glucosamine : Bibliographie Thématique

Modèles expérimentaux / Études biochimiques

Alvarez-Soria M & al. Differential anticatabolic profile of glucosamine sulfate versus other anti-osteoarthritic drugs on human osteoarthritic chondrocytes and synovial fibroblast in culture. AB0049, EULAR 2006.

Angeles M, Largo R & al. Glucosamine Inhibits IL-1 β -induced NF-kappa B Activation in Human Osteoarthritic Chondrocytes. Congres ACR 2004.

Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:427-34.

Beren J, Hiss S, Hammad T, Rose N. The therapeutic effect of glucosamine HCl/ chondroitin sulfate combination of type II collagen-induced arthritis in D/A rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 2000.

Canapp SO, McLaughlin RM, Hoskinson JJ, Roush JK, Butine MD. Scintigraphic evaluation of glucosamine HCl and chondroitin sulfate as treatment for acute synovitis in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 1999;60:1550-56.

Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:387-94.

Chou MM & al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005;230:255-62.

Chu SC & al. Glucosamine sulfate suppresses the expressions of urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases during the early stage of osteoarthritis. *Clin Chim Acta*. 2006.

UMR 7561, CNRS-Université Henri Poincaré-Nancy I, Physiopathologie et Pharmacologie Articulaires, Faculté de Médecine, Vandoeuvre-les-Nancy, France :

- Gouze JN, Bordji K, Gulberti S, Terlain B, Netter P, Magdalou J, Fournel-Gigleux S, Ouzzine M. Interleukin-1beta down-regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis : influence of glucosamine on interleukin-1beta-mediated effects in rat chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2001;44:351-60.
- Gouze JN, Bianchi A, Becuwe P, Dauca M, Netter P, Magdalou J, Terlain B, Bordji K. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway. *FEBS Lett*. 2002;510:166-70.

Dodge R, Jimenez SA. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:424-32.

Fenton JI, Chlebik-Brown KA, Peters TL, Caron JP and Orth MW. Glucosamine-HCl reduces equine articular cartilage degradation in explant culture. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:258-65.

Frost-Christensen L.N & al. Effect of glucosamine combined with omega-3 fatty acids on the development of canine experimental osteoarthritis. THU0012, EULAR 2006.

Fronzoza CG, Lahiji K, Polotsky AV, Phan PV, Hungerford DS, Lindmark L. Glucosamine and ginger extract inhibit activation of pro-inflammatory mediators in human synoviocytes and chondrocytes EULAR Berlin 2003, thu0089.

Ilic MZ., Martinac B, Handley CJ. Effects of long-term exposure to glucosamine and mannosamine on aggrecan degradation in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:613-22.

Jahromy M.H. Effects of glucosamine and chondroitine, alone and in combination, on iodoacetate-induced histological changes in articular cartilage of rat knee joint. AB0052, EULAR 2006.

Johnson KA, Hulse DA, Hart RC, Kochevar D, Chu Q. Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:14-21.

Letari O & al. The Mechanism of Action of Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis : IL-1 β -mediated Reactive Oxygen Species and Modulation of NF- κ B Pathway. ACR 2005.

Largo R & al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:290-98.

Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. Beneficial effect of cartilage disease-modifying agents tested in chondrocyte cultures and a rabbit instability model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology* 1999; 42(9) (suppl S256).

Lippiello L & al. Dose response and synergistic effect of glucosamine HCl and chondroitin sulfate on in vitro proteoglycan synthesis by bovine and human chondrocytes. 67th meeting American Academy of Orthopedic Surgeons 2000.



Modèles expérimentaux / Études biochimiques

- Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop*. 2000;381:229-40.
- Lippiello L & al. Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:335-42.
- McCarthy G & al. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J*. 2006.
- Meininger CJ & al. Glucosamine inhibits inducible nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:234-9.
- Mroz PJ & al. 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*. 2004;50:3574-79.
- Nakamura H & al. Effects of glucosamine hydrochloride on the production of prostaglandin E2, nitric oxide and metalloproteases by chondrocytes and synoviocytes in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:293-99.
- Neil KM & al. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin-1beta. *Am J Vet Res*. 2005;66:1861-9.
- Noyszewski EA & al. Preferential incorporation of glucosamine into galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants *Arthritis Rheum* 2001;44:1089-95.
- Oegema TR Jr, Deloria LB, Sandy JD, Hart DA. Effect of oral glucosamine on cartilage and meniscus in normal and chymopapain-injected knees of young rabbits. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2495-2503.
- Orth MW, Peters TL, Hawkins JN. Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate Equine. *Vet J Suppl* 2002, 34:224-29.
- Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, Peschard MJ, Anfeld M, Richard M, Vignon E. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8:207-12.
- Sandy JD, Gamett D, Thompson V and Verscharen C. Chondrocyte mediated catabolism of aggrecan : aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J* 1998;335:59-66.
- Shikhman AR, Kuhn K, Alaaeddine N and Lotz M. N-acetylglucosamine prevents IL-1-mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol* 1999;166:5155-60.
- Setnikar I & al. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim.-forsch./drug res*. 1991;41(1),n. 2.
- Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:699-704.
- Terry DE, Rees-Milton K, Smith P, Carran J, Pezeshki P, Woods C, Greer P, Anastassiades TP. N-acylation of glucosamine modulates chondrocyte growth, proteoglycan synthesis, and gene expression. *J Rheumatol*. 2005;32:1775-86.
- Tiraloché G & al. Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:1118-28.
- Travagli V & al. Evaluation of synovial fluids by comparison of biological parameters and apparent viscosity by torsional-oscillating method. AB0507, EULAR 2006.
- Uitterlinden EJ & al. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:250-7.
- Viday R. R, Karzel K. Glucosamine: its role in the articular cartilage metabolism; 2. studies on rat and human articular cartilage. *Fortschr. Med* 1980;98:801-06.
- Watanabe M & al. Evaluation of glucosamine as dietary supplements in a guinea pig model of osteoarthritis. thu0117, EULAR 2003.
- Whelan LC & al. Glucosamine and Razoxane Reverse Basic Calcium Phosphate Crystal-induced Mitogenesis and Il-1, TNF_ and COX-2 mRNA Expression in Human Fibroblasts. ACR 2004.
- Xing R, Liu S, Guo Z, Yu H, Li C, Ji X, Feng J, Li P. The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro. *Bioorg Med Chem*. 2005;29.





Pharmaco-cinétique

Adebowale A, Du J, Liang Z, Leslie JL and Eddington ND. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos* 2002;23:217-25.

Aghazadeh-Habashi A & al. Single Dose Pharmacokinetics and Bioavailability of Glucosamine in the Rat. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002;5:181-84.

Biggee B & al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *ACR* 2005.

Biggee BA, Blinn CM, McAlindon TE, Nuite M, Silbert JE. Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capability for peripheral effectiveness. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:222-6.

Du J, White N, Eddington ND. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate after oral and intravenous single dose administration in the horse. *Biopharm Drug Dispos*. 2004;25:109-16.

Laverty S & al. Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52 :181-91.

Persiani S, Rovati LC, Foschini V, Giacobelli G, Locatelli M, Roda A. Oral bioavailability and dose-proportionality of crystalline glucosamine sulfate in man. *ACR* 2004.

Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacobelli G, Roda A. Human Serum Glucosamine and Sulfate Levels after Ingestion of Glucosamine Sulfate. *ACR* 2005.

Persiani S & al. Glucosamine plasma and synovial fluid concentrations before and after oral administration of crystalline glucosamine sulfate in knee osteoarthritis patients human serum glucosamine and sulfate levels after ingestion of glucosamine sulfate. *Sat* 0258, *ACR* 2005.

Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacobelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:1041-9.

Piepoli T & al. Glucosamine sulfate inhibits il-1-stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake. *ACR* 2005.

Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1109-13.

Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittelforschung* 2001;51:699-725.

Setnikar I, Giacchetti C, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzneim.-forsch./drug res.* 1986;36:n. 4.

Setnikar I, Giacchetti C, Zanol G., Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneim.forsch./drug res.* 1986 43, n. 10.

Setnikar I, Palumbo R, Canali S, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1109-13.

Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittel forschung* 2001;51:699-725.

Setnikar I, Giacchetti C, Zanol G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzneim.-forsch./drug res.* 1986;36:n. 4.

Setnikar I, Giacchetti C, Zanol G., Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneim.forsch./drug res.* 1986 43, n. 10.





Etudes cliniques : glucosamine (sous forme sulphate ou hydrochloride)

Abou-Raya S & al. Assessment of clinically relevant changes in patients with knee osteoarthritis treated with a symptomatic slow-acting drug. Sat 0266, EULAR 2005.

Almada A, Harvey P & Platt K. Effects of chronic oral glucosamine sulfate on fasting insulin resistance index (FIRI) in non-diabetic individuals. *FASEB J* 2000;14(4):A750.

Ambrosio ED, Casa B, Bompani R, Scali G, Scali M. Glucosamine sulphate : a controlled clinical investigation in osteoarthritis. *Pharmatherapeutica* 1981;2:504-08.

Bennett A.N & al. Clinical predictors of response to glucosamine in chronic knee pain. AB0346, EULAR 2006.

Bortkevych OP & al. The efficacy and safety of glucosamine hydrochloride in gonarthrosis. AB0347, EULAR 2006.

Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing knee pain. *Br J Sports Med* 2003;37:45-49.

Chivukula & al. Long term study of chondroprotectives in O.A. knee. Ab0444, EULAR 2003.

Chivukula L & al. Efficacy of diacerein [glucosamine hydrochloride / celecoxib] in mild to moderate OA knee. THU0359, EULAR 2006.

Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, Pope J, Hong P, Grant E, Esdaile JM. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:738-45.

Clegg DO & al (NCCAM/NIH). The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in patients with painful knee osteoarthritis (OA): The Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). ACR 2005

Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.

Das A Jr, Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:343-50.

Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2003;30:523-8.

Crolle G, DâEste E. Glucosamine Sulphate for the Management of Arthrosis: A Controlled Clinical Investigation. *Current Medical Research and Opinion* 1980;Vol. 7, No. 2.

Drovanti A, Bignamini AA, Rovati AL. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: a placebo-controlled double-blind investigation. *Clin Ther* 1980;3:260-72.

Förster KK, Schmid K, Giacovelli G , Rovati LC. Efficacy and Safety of Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis of the Spine : A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 1999;7 (suppl A), S32.

Giacovelli G & Rovati LC: Clinical efficacy of Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine. *Rev Esp Rheumatol* 1993; 20(suppl 1):325.

Groppa L & al. The efficacy of combined chondroprotective treatment in the osteoarthritis of the knee. Fri0415, EULAR 2004.

Hawker GA & al. Glucosamine is Associated with Improved Osteoarthritis Outcomes. EULAR 2003.

Hehne HJ & al. Therapy of gonarthrosis using chondroprotective substances. Prospective comparative study of glucosamine sulphate and glycosaminoglycan. *Fortschr Med.* 1984 102:676-82.

Herrero-Beaumont G & al. Effects of glucosamine sulfate on 6-month control of knee osteoarthritis symptoms vs placebo and acetaminophen: results from the Glucosamine Unum In Die Efficacy (GUIDE) Trial. ACR 2005.

Hughes RA, Carr AJ. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine to control pain in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheumatism* 2000; 43: 1903.

Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:279-84.

Houpt J, McMillan R, Wein C. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999;26:2423-30.





Etudes cliniques : glucosamine (sous forme sulphate ou hydrochloride)

- Ionichenok N.G & al. Knee osteoarthritis progression: assessment and prevention. THU0380, EULAR 2006.
- Ionichenok N.G & al. MRI and X-ray evaluation of potential structure-modifying drug in osteoarthritis of the knee. SAT0231, EULAR 2005.
- Kamel M., Abbadi M., Mansour R. Structural knee articular cartilage changes, induced by glucosamine sulphate treatment, an ultrasound assessment. Fri0442, EULAR 2004.
- Kamel L & al. Glucosamine sulphate induces cartilage qualitative morphological changes in osteoarthritis; an ultrasonographic and MRI evidence. Sat0267, EULAR 2005.
- Klein RG, Eek BC, O'Neill CW, Elin C, Mooney V, Derby RR. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study. *Spine J* 2003;3:220-6.
- Kumbhare DA, Conquer J, Barban J, Tannis A, Brown L, Adachi J. Effects of glucosamine on pain and functioning in Canadians with osteoarthritis of the knee. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2003;84, (9):E10-E11.
- Leffler CT, Philippi AF, Leffler SG, Mosure JC, Kim PD. Glucosamine, chondroitin and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. *Military Medicine* 1999;164:85-91.
- Lunic MC & al. Effect of the combination of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate on the quality of life in patients with knee osteoarthritis. Sat0216 EULAR 2005.
- McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med* 2004;117:643-9.
- Monauni T, Zenti MG, Cretti A et al: Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000;49: 926-35.
- Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulphate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:61-9.
- Nemes DIA & al. Therapeutical medical options in elderly moderate knee osteoarthritis. AB0412, EULAR 2003.
- Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, Salinas T. A randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio*. 2001;19:130-9.
- Noack W, Fischer M, Forster KK. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2:51-59.
- Pavelka K & al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
- Pavelka K, Bruyere O, Rovati LC, Olejarova M, Giacobelli G, Reginster JY. Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure-modifying drug trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:730-7.
- Pavelka K, Gatterová J, Giacobelli G, Olejarová M, Rovati LC. Glucosamine Sulfate Prevents Total Joint Replacement In The Long-Term Follow-Up Of Knee Osteoarthritis Patients. Category: 06 Osteoarthritis clinical aspects. Presentation Number: 251 Poster Board Number: 252 *ACR* San Antonio 2004.
- Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1980;7:110-114.
- Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1998;48:469-474.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacobelli G, Henrotin Y, Dacre JE and Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-256.
- Bruyere O, Compere S, Rovati LC, Giacobelli G, Deroisy R, Reginster JY. Five-year follow-up of patients from a previous 3 year randomised, controlled trial of glucosamine sulphate in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(suppl):80.





Etudes cliniques : glucosamine (sous forme sulphate ou hydrochloride)

Bruyere O, Honore A, Ethgen O, Rovati LC, Giacobelli G, Henrotin YE, Seidel L, Reginster JY. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year prospective, placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:1-5.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Deroisy R, Olejarova M, Gatterova J, Giacobelli G, Reginster JY. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause* 2004;11:138-43.

Christgau S, Henrotin Y, Tanko LB, Rovati LC, Collette J, Bruyere O, Deroisy R, Reginster JY. Osteoarthritic patients with high cartilage turnover show increased responsiveness to the cartilage protecting effects of glucosamine sulphate. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;2:36-42.

Pouwels MJ, Jacobs JR, Span PN. Short-term glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2099-2103.

Qiu GX & al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:3067-70.

Rovati LC, Giacobelli G, Anfeld M, et al. A large, randomised, placebo controlled, double-blind study of glucosamine sulfate vs piroxicam and vs their association, on the kinetics of the symptomatic effect in knee osteoarthritis. *Second Int Congr Osteoarthritis Res Soc* 1994;56.

Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomised, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000;172:91-94.

Reichert A, Forster KK, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittel-Forschung* 1994;44:75-80.

Rozendaal MR & al. The effect of glucosamine sulphate on osteoarthritis: design of a long-term randomised clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2005;6:20.

Ruane R, Griffiths P. Glucosamine therapy compared to ibuprofen for joint pain. *Br J Community Nurs*. 2002;7:148-52.

Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Arch Intern Med*. 2003;163:1587-90.

Shankland WE: The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ : a preliminary report of 50 patients. *J Craniomandibular Pract* 1998; 16:230-35.

Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:506-11.

Tapadinhas MJ, Rivera IC, Bignamini AA. Oral Glucosamine Sulphate in the Management of Arthrosis: Report on a Multi-Centre Open Investigation in Portugal. *Pharmatherapeutica* 1982;3:157.

Tiku ML & al. Role of lipid oxidative stress in osteoarthritis: glucosamine inhibits advanced lipoxidation reaction and scavenges reactive carbonyl intermediates. Ab0038, EULAR 2003.

Usha PR, Naidu MUR. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 2004; 24:353-63.

Vaz AL & al. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin* 1982;8:145-49.

Vajaradul Y & al. Double-blind clinical evaluation of intra-articular glucosamine in outpatients with gonarthrosis. *Clinical therapeutical* 1981;3:no. 5.

Van Blitterswijk WJ, Van de Nes Wuisman. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2003; www.biomedcentral.com / 1472.68882/ 3 /2.





Revues internationales / Méta-analyses (Principales sources ayant trait / citant la glucosamine)

Altman RD, Abadie E, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, Calvo G, Devogelaer. Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13(1):13-9.

Adams ME. Hype about glucosamine. *Lancet* 1999;354:353-54.

Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol* 2005;43:187-201.

Biggee BA, McAlindon T. Glucosamine for osteoarthritis: part I, review of the clinical evidence. *Med Health R I* 2004;87:176-79.

Coventry MB, Ghormley RL and Kernohan JW. Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion? *BMJ* 2001;322:1439-40.

Delafuente JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2000;26:1-11.

Dieppe P. Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion? *BMJ* 2001;322:1439-40.

Fajardo M, Di Cesare PE. Disease-modifying therapies for osteoarthritis : current status. *Drugs Aging*. 2005;22:141-61.

Matheson AJ, Perry CM. Glucosamine: a review of its use in the management of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2003;20:1041-60.

McAlindon T. Glucosamin for osteoarthritis: dawn of a new era ? *Lancet* 2001;357:247-248.

McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis : a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.

McHughes M & al. Managing osteoarthritis pain when your patient fails simple analgesics and NSAIDs and is not a candidate for surgery. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8:22-9.

Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1080-87.

Reiter S. Evidence-based evaluation of study results of symptomatic glucosamine therapy. *Z Rheumatol*. 2005;64:456-66.

Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Meta-analyse Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis : a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:1514-22.

Schuster E, Dunn-Coleman N, Fisvad J.C, Van dijck P.W. On the safety of *Aspergillus niger* – a review. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002;59:426-25.

Simaneka V. The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals ? *Biomed. Papers* 2005;149:51-56.

Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother*. 2006 ;40:694-8.

Towheed TE, Anastassiades TP. Glucosamine therapy for osteoarthritis. *J Rheumatology* 1999;26:2294-97.

Towheed TE and Anastassiades TP. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis. Evidence is widely touted but incomplete *JAMA* 2000;283:1483-84.

Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 1:CD002946.

Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18;(2):CD002946.

Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:129-38.





Revue française

(Principales sources ayant traité / cité la glucosamine)

André M. " La rhumatologie en pleine révolution thérapeutique. Entretien avec le Pr Orcel, Centre Viggo Petersen, Hôpital Lariboisière, Paris ". *Le Quotidien du Médecin* 09/03.

Abadie E, Ethgen D, Avouac B, Bouvenot G, Branco J, Bruyere O, Calvo G, Devogelaer JP, Dreiser RL, Herrero-Beaumont G, Kahan A, Kreutz G, Laslop A, Lemmel EM, Nuki G, Van De Putte L, Vanhaelst L, Reginster JY; Group for the Respect of Excellence and Ethics in Science. Recommendations for the use of new methods to assess the efficacy of disease-modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. Department of Registration and Clinical Studies, French Agency For the Safety of Health Products (AFSSAPS), France. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:263-68.

Avouac B. Current therapeutic possibilities in the treatment of arthrosis. *Rev Prat*. 2002; 52(5 Suppl):S7-10

Brissaud P. " La glucosamine retarde la progression de la gonarthrose ". *Abstract Rhumatologie* 2005.

Bruyère O & al. " Les effets de la glucosamine sulfate ont été étudiés dans la gonarthrose chez des femmes en période postménopausique ". *La Lettre du Rhumatologue* 03/2004, Suppl. au n°300.

Cadet C. " Tolérance et sécurité d'emploi du sulfate de glucosamine dans l'arthrose ". *Réflexions rhumatologiques* 10/2005.

Chevalier X. " la glucosamine : le nouveau traitement de l'arthrose ? " *La Lettre du Rhumatologue* 03/2000.

Chevalier X. " Existe-t-il actuellement un médicament ralentissant l'évolution de l'arthrose des membres inférieurs ? " *La Lettre du Rhumatologue* 10/2000.

Chevalier X. " Evaluer et traiter la perte cartilagineuse. Les nouvelles pistes ". *Le Quotidien du Médecin* 03/2005.

Chevalier X. " Glucosamine : rôle dans le métabolisme du cartilage ". *Réflexions rhumatologiques* 10/2005.

De France J. " Protection du cartilage Le rôle clé du sulfate de glucosamine ". *Le Quotidien du Pharmacien* 02/2005

Dougados M, Kahan A, Revel M. " Arthrose en 100 questions ". *Fascicule patients des Hôpitaux de Paris*.

Hilliquin P. " Prise en charge de la gonarthrose : quels traitements recommander en pratique ? ". *Réflexions rhumatologiques* 10/2005.

Hochberg MC, Dougados M. Pharmacological therapy of osteoarthritis. *Rev Prat*. 2002;52 (Suppl):S7-10.

" Le traitement nutritionnel de l'arthrose ". *Nutranews* 10/1999. "« Glucosamine et arthrose ". *Nutranews* 09/2004.

Le François P & al. " Glucosamine, arthrose ". *Réseau Protéus* 04/2003.

Le Parc JM. " Quels traitements généraux ? ". *Le Quotidien du Médecin* 09/2001.

Maheu E. " Efficacité et place de la glucosamine sulfate dans le traitement de l'arthrose ". *Réflexions rhumatologiques* 10/2005.

" Vieillesse des articulations. Un apport en glucosamine pour prévenir l'arthrose ". *Le Quotidien du Pharmacien* 02/2005.

" Glucosamine dans l'arthrose ". *Rev Prescrire* 2004 ;24 :612-614.

Richette P, Bernardeau C, Berenbaum F. " Y-a t'il des traitements chondroprotecteurs ? ". Fédération de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière Paris 2000.

Rouvillain J. " Antalgie dans l'arthrose. REV 2003 : Traitement de l'arthrose du sujet âgé ". *Medspe.com*.

Vuaille B. " Le sulfate de glucosamine retarde la progression de l'arthrose du genou. ". *Le Quotidien du Médecin* 01 /2001.

Zerkak D, Dougados. The use of glucosamine therapy in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2004;6:41-45.



CARTILAMINE®

Glucosamine

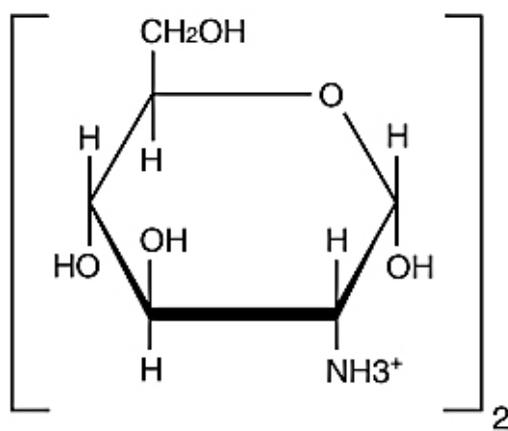
■ La glucosamine est obtenue à partir de la chitine, substance dure qui recouvre le corps des crustacés.

■ Il est nécessaire d'associer la glucosamine à un porteur :
forme sulfate ($2K^+ 2Cl^- SO_4^{2-}$).



Glucosamine

formule moléculaire



■ La glucosamine d'origine végétale est obtenue à partir de la chitine produite de manière naturelle par le champignon *Aspergillus Niger*.

■ Il est nécessaire d'associer la glucosamine à un porteur :
forme hydrochloride (H^+Cl^-).



ARTILYX®

Glucosamine végétale

Cartilamine® et Artilyx® sont des compléments alimentaires conformes aux exigences de Bonnes Pratiques Pharmaceutiques (GMP) et de contrôle qualité, telles que le recommandent l'Organisation Mondiale de la Santé (OMC) et la directive Européenne 2003/94/EC, en vue de leur distribution au sein de l'Union Européenne.

