

Année universitaire 2011-2012

**THÈSE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**Ophélie BAILLET**

**née le 29 décembre 1987 à Angers (49)**

-----

**soutenue publiquement le 17 décembre 2012**

-----

**Quelle place pour le complément alimentaire dans  
l'arthrose à l'officine ?**

**JURY :**

<b>Président :</b>	<b>Monsieur Pascal RICHOMME</b>
<b>Directeur :</b>	<b>Madame Anne-Marie LE RAY</b>
<b>Membres :</b>	<b>Madame Séverine DERBRE</b>
	<b>Madame Nathalie GOUABAU</b>



Département Pharmacie  
16, Boulevard Daviers - 49045 ANGERS Cedex - Tél. : 02 41 22 66 00 - Fax : 02 41 22 66 34

**Liste des enseignants**

**Année Universitaire 2012-2013**

***PROFESSEURS***

***Disciplines***

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

***MAITRES DE CONFERENCES***

ANNAIX Véronique  
BASTIAT Guillaume  
BAGLIN Isabelle  
BATAILLE Nelly  
BENOIT Jacqueline  
CLÈRE Nicolas  
CORVEZ Pol  
DERBRE Séverine

***Disciplines***

Biochimie Générale et Clinique  
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques  
Pharmaco - Chimie  
Biologie Cellulaire et Moléculaire  
Pharmacologie et Pharmacocinétique  
Pharmacologie  
Sémiologie  
Pharmacognosie

***MAITRES DE CONFERENCES***

DUBREUIL Véronique  
ÉVEILLARD Matthieu  
FAURE Sébastien  
FLEURY Maxime  
GALLAND Françoise  
GIRAUD Sandrine  
GUILLET David  
HELESBEUX Jean-Jacques  
JOLIVET Jean-Paul  
KHAN Mustayeen  
LAGARCE Frédéric  
LANDREAU Anne  
LARCHER Gérald  
LE RAY Anne-Marie  
LICZNAR Patricia  
MALLET Marie-Sabine  
MAROT Agnès  
MILTGEN-LANCELOT Caroline  
  
NAIL BILLAUD Sandrine  
OGER Jean-Michel  
PECH Brigitte  
SCHINKOVITZ Andréas  
TRICAUD Anne

***A.H.U.***

SPIESSER-ROBELET Laurence

***PRAG (Professeurs Agrégés)***

HANOTTE Caroline  
ROUX Martine

***PRCE (Professeurs certifiés affectés dans  
l'enseignement supérieur)***

GENARD Nicole  
LECOMTE Stéphane

***Disciplines***

Chimie Analytique  
Bactériologie - Virologie  
Pharmacologie Physiologie  
Immunologie  
Biophysique  
Biologie moléculaire et cellulaire  
Chimie Analytique  
Chimie Organique  
Biophysique  
Chimie Générale et Minérale  
Pharmacotechnie-Biopharmacie  
Botanique  
Biochimie Générale et Clinique  
Valorisation des substances naturelles  
Bactériologie - Virologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Parasitologie et Mycologie médicale  
Management et gestion des organisations  
de santé  
Immunologie  
Chimie  
Pharmacotechnie  
Pharmacognosie  
Biologie Cellulaire

***Disciplines***

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***Disciplines***

Economie – Gestion  
Espagnol

Anglais  
Anglais

# ***Remerciements***

**A ma directrice de thèse,**

**Madame Anne-Marie LE RAY-RICHOMME, Maître de conférences en Valorisation des substances naturelles à la faculté de Pharmacie d'Angers,**

*Un grand merci pour avoir dirigé et suivi mon travail. Merci pour votre patience, votre énergie, vos conseils et vos encouragements. Ce fut un plaisir et un honneur de travailler avec vous.*

**A mon président du jury,**

**Monsieur Pascal RICHOMME, Professeur de Pharmacognosie à la faculté de Pharmacie d'Angers,**

*Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

**Aux membres du jury,**

**Madame Séverine DERBRE, Maître de conférences en Pharmacognosie à la faculté de Pharmacie d'Angers,**

*Pour avoir accepté de juger cette thèse. Merci également pour votre enseignement dynamique qui m'a donné goût à la phytothérapie.*

**Madame Nathalie GOUABAU, Pharmacien titulaire à Juigné-sur-Loire et mon ancien maître de stage,**

*Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils et pour votre confiance durant mon stage de pratique professionnelle au sein de votre officine. Grâce à vous et votre associée, Madame Valérie PIHOUE, j'ai pu me rendre compte à quel point ce métier est passionnant et fait pour moi.*

**A toutes les personnes qui ont rendu possible ce travail,**

**A toute l'équipe de la Pharmacie de Juigné-sur-Loire,**

**A toute l'équipe de la Pharmacie Lesurtel, à Saint-Florent-le-Vieil,**

**A Dominique Béasse et Marion Dumoulin de la société Nat'inov,**

**A Loïc Bureau, pharmacien et directeur de l'Institut de Formation des Acteurs de Santé (IFAS) à l'Université de Rennes,**

**Aux patients....**

*A tous, je vous fais part de ma plus grande reconnaissance et de mes plus sincères remerciements.*

**À mes parents,** qui m'ont permis de réaliser et de réussir mes études, et sans qui tout cela n'aurait pas été possible.

*Merci pour vos conseils, votre amour et vos encouragements, je vous en serai pour toujours reconnaissante.*

**A mes frères, ma sœur, mon neveu,**

*Merci d'être là pour moi et pour votre amour.*

**A mes grands-parents,**

*Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre générosité et votre amour.*

**A mes futurs beaux-parents (je l'espère),**

*Merci pour votre soutien et vos encouragements.*

**A mon Doudou, Benjamin,**

*Merci pour ta présence, ta patience et ton amour.*

**A mes amis de la faculté de Pharmacie d'Angers (Clémence, Séverine, Maylis, Céline, Marion...)** avec qui j'ai partagé de très bons moments,

*Je ne vous oublierai jamais.*

# Table des matières

Liste des tableaux .....	10
Liste des figures .....	11
Liste des abréviations .....	13
<b>Introduction</b> .....	14
<b>Partie 1 :</b> .....	16
<b>Point sur la législation du complément alimentaire</b> .....	16
<b>1.1. Définition</b> .....	17
1.1.1. Son but .....	17
1.1.2. Ses ingrédients .....	18
1.1.3. La notion de « dose » .....	20
<b>1.2. Quelle Règlementation pour les compléments alimentaires ?</b> .....	21
1.2.1. Au niveau européen .....	21
1.2.2. Au niveau national.....	26
1.2.3. Les allégations .....	28
<b>1.3. De la fabrication à la mise sur le marché</b> .....	33
1.3.1. Fabrication d'un complément alimentaire .....	33
1.3.2. Les procédures de déclaration et de demande d'autorisation d'emploi.....	35
1.3.3 Les normes de qualité .....	36
1.3.4 Coût de développement d'un complément alimentaire .....	37
<b>Partie 2 :</b> .....	38
<b>L'Arthrose</b> .....	38
<b>2.1. Définition</b> .....	39
<b>2.2. Epidémiologie</b> .....	41
2.2.1. Atteinte des membres supérieurs.....	42
2.2.2. Atteinte des membres inférieurs .....	43
2.2.3. Atteinte de la colonne vertébrale .....	44
<b>2.3. Les facteurs de risques</b> .....	45
<b>2.4. Clinique</b> .....	46
<b>2.5. Diagnostic</b> .....	49
2.5.1. L'examen clinique.....	49
2.5.2. La radiographie.....	49
2.5.3. Le bilan sanguin .....	50

<b>2.6. Diagnostics différentiels</b> .....	51
<b>2.7. Physiopathologie de l'arthrose</b> .....	53
2.7.1. L'articulation.....	53
2.7.2. L'articulation arthrosique.....	62
2.7.3. Mécanismes de dégradation du cartilage au cours de l'arthrose.....	65
<b>2.8. Origine de la douleur dans l'arthrose</b> .....	69
<b>2.9. Traitements de l'arthrose</b> .....	70
2.9.1. Traitements médicamenteux conventionnels .....	70
2.9.2. Traitement non médicamenteux .....	88
2.9.3. Autres traitements complémentaires.....	90
2.9.4. Stratégies thérapeutiques (ACR et EULARL) .....	90
<b>2.10. Les patients arthrosiques à l'officine</b> .....	92
2.10.1. Questionnaire à l'attention des patients souffrant d'arthrose .....	93
2.10.2. Résultats du questionnaire .....	94
2.10.3. Discussion.....	97
<b>Partie 3 :</b> .....	99
<b>Quels compléments alimentaires à l'officine pour l'arthrose ?</b> .....	99
<b>3.1. Les compléments alimentaires indiqués pour les articulations du Vidal 2012</b> .....	102
3.1.1. Généralités sur le Vidal .....	102
3.1.2. Les compléments alimentaires utilisés pour l'arthrose .....	102
<b>3.2. Quels effets physiologiques revendiqués pour les principales substances utilisées pour le soulagement des symptômes liés à l'arthrose ?</b> .....	108
3.2.1. Les substances : la glucosamine, la chondroïtine, les huiles de poisson et de crevette .....	108
3.2.2. Les vitamines E et C.....	128
3.2.3 Les plantes : Harpagophytum et cassis .....	138
3.2.4 Les minéraux : silice/silicium, cuivre et zinc.....	149
<b>3.3. Les autres ingrédients actifs dans les compléments alimentaires du Vidal 2012</b> ....	163
3.3.1. Le Méthyl Sulfonyle Méthane (MSM) .....	164
3.3.2. La vitamine D3.....	165
3.3.3. Le manganèse, le sélénium et le calcium.....	167
3.3.4. Le curcuma, l'ortie et la reine-des-prés .....	171
<b>3.4. La réalité du terrain</b> .....	175
<b>3.5. Discussion</b> .....	178
<b>Conclusion</b> .....	179



ANNEXE 1 : Extrait de la liste des 148 plantes médicinales hors du monopole pharmaceutique .....	181
ANNEXE 2 : Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) des vitamines et des minéraux selon l'ANSES.....	182
ANNEXE 3 : Tableau de synthèse des teneurs maximales d'enrichissement et doses journalières maximales proposées en tenant compte des données d'apport (INCA 2) et des limites de sécurité (UL).....	183
ANNEXE 4 : Quantités maximales (en dose quotidienne) à prendre en compte pour les minéraux et les vitamines par les compléments alimentaires .....	184
ANNEXE 5 : Extrait du Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006, concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires : articles 13, 14 et 15.....	185
ANNEXE 6 : Etiopathologies de l'arthrose.....	188
ANNEXE 7 : Biosynthèse des glycosaminoglycanes (GAG).....	189
ANNEXE 8 : Stratégie thérapeutique de la coxarthrose et gonarthrose selon le VIDAL Recos .....	190
ANNEXE 9 : Questionnaire à l'attention des patients souffrant d'arthrose .....	191
ANNEXE 10 : Résultats des questionnaires à l'attention des patients souffrant d'arthrose .....	194
ANNEXE 11 : Tableau résumé des compléments alimentaires indiqués pour les articulations inscrits au Vidal 2012 .....	198
<b>Bibliographie</b> .....	<b>204</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1: Signes cliniques selon la localisation de l'arthrose .....	48
Tableau 2 : Principaux diagnostics différentiels de l'arthrose .....	52
Tableau 3 : les GAG et leurs principales localisations .....	60
Tableau 4 : Les antalgiques utilisées dans le traitement de l'arthrose.. .....	72
Tableau 5 : Les AINS utilisés dans l'arthrose. ....	73
Tableau 6 : Les médicaments à base de Glucosamine commercialisés en France .....	82
Tableau 7 : Les corticoïdes utilisés en infiltration .....	83
Tableau 8: Les spécialités d'acide hyaluronique du marché.....	86
Tableau 9 : Résultats du questionnaire pour les personnes prenant un complément alimentaire .....	97
Tableau 10 : Liste des ingrédients "actifs" des CA utilisés pour les articulations.....	104
Tableau 11 : Comparaison entre les compléments alimentaires du Vidal 2012 et médicaments à base de glucosamine sulfate. ....	115
Tableau 12: Comparaison entre compléments alimentaires et médicaments à base de chondroïtine sulfate. ....	119
Tableau 13 : ANC des acides gras omega-3 .....	124
Tableau 14 : Quantité d'oméga-3 : ALA (AAL), EPA (AEP) et DHA (ADH) dans les aliments. ....	126
Tableau 15 : Les compléments alimentaires à base d'huile de poisson ou de crevette inscrits au Vidal 2012. ....	127
Tableau 16 : Les différentes formes de vitamine E .....	128
Tableau 17 : Les compléments alimentaires contenant de la vitamine E du Vidal 2012. ....	132
Tableau 18 : Synthèse des compléments alimentaires contenant de la vitamine C du Vidal 2012. ....	137
Tableau 19 : Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base d'Harpagophytum procumbens du Vidal 2012.....	144
Tableau 20 : Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de feuilles de cassis ( <i>Ribes nigrum</i> ) du Vidal 2012.....	148
Tableau 21 : Synthèse des compléments alimentaires à base de silice/silicium du Vidal 2012 .....	152
Tableau 22 : Teneur en cuivre dans les aliments .....	155
Tableau 23 : Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de cuivre du Vidal 2012. ....	157
Tableau 24 : Les différents sels de zinc et leur teneur en zinc élémentaire .....	158
Tableau 25 : Synthèse des compléments alimentaires contenant du zinc inscrit au Vidal 2012. ....	162
Tableau 26 : Description des autres plantes contenues dans les compléments alimentaires du Vidal 2012. ....	172
Tableau 27 : Laboratoires présents sur le marché du complément alimentaire en pharmacie en 2007 .....	175

## Liste des figures

Figure 1 : Ingrédients entrant dans la composition d'un complément alimentaire .....	19
Figure 2 : Etiquetage des compléments alimentaires .....	24
Figure 3 : Allégations de santé et procédures .....	32
Figure 4 : Etapes de fabrication d'un complément alimentaire.....	34
Figure 5 : Procédure d'autorisation d'emploi d'un complément alimentaire selon l'art. 16 du décret 2006-352 .....	36
Figure 6 : Répartition moyenne des différentes localisations de l'arthrose .....	40
Figure 7 : Estimation du pourcentage de la population atteinte d'arthrose entre 1900 et 2030 .....	41
Figure 8 : Incidence des sujets atteints d'arthrose en fonction de l'âge .....	42
Figure 9 : Prévalence de la gonarthrose en France chez les plus de 50 ans .....	43
Figure 10 : Prévalence de la coxarthrose en France chez les plus de 50 ans.....	44
Figure 11 : Arthrose digitale .....	47
Figure 12 : Modifications radiologiques liées à l'arthrose.....	50
Figure 13 : Les différentes maladies articulaires .....	51
Figure 14: Schéma d'une articulation .....	53
Figure 15 : Les structures articulaires et péri-articulaires de l'articulation.....	55
Figure 16 : Structure du cartilage articulaire.....	57
Figure 17 : Agrégat de protéoglycanes. ....	58
Figure 18 : Différentes vues d'un agrégat de protéoglycanes .....	58
Figure 19 : Structure d'un protéoglycane.....	59
Figure 20 : Exemple de GAG .....	60
Figure 21 : Les différentes couches du cartilage .....	61
Figure 22 : Evolution d'une articulation arthrosique.....	63
Figure 23 : Arthrose du genou .....	65
Figure 24 : Mécanisme d'action de l'agrécane (ADAMTS). ....	66
Figure 25 : Processus inflammatoires et oxydatif au cours de l'arthrose .....	68
Figure 26 : La Chondroïtine sulfate. ....	77
Figure 27 : Les différents types de sous-unités disaccharidiques des chondroïtines sulfates naturels .....	78
Figure 28 : Chondroïtine 4-sulfate ou N-acétylgalactosamine-4-sulfate ( $\beta$ 1-4) acide glucuronique ( $\beta$ 1-3) .....	78
Figure 29 : Chondroïtine 6-sulfate ou N-acétyl galactosamine-6-sulfate ( $\beta$ 1-4) acide glucuronique ( $\beta$ 1-3) .....	78
Figure 30 : Place de l'acide hyaluronique dans la structure du cartilage articulaire .....	84
Figure 31 : Traitements anti-arthrosiques pris par les patients interrogés.....	94
Figure 32 : Les différentes stratégies thérapeutiques .....	95
Figure 33 : Satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement anti-arthrosique .....	95
Figure 34: Exemple de présentation d'un complément alimentaire dans le Vidal 2012 .....	103
Figure 35 : Ingrédients dont l'occurrence est supérieure ou égale à deux dans les CA pour les articulations inscrits au Vidal 2012 .....	105

Figure 36 : carapaces de crustacés.....	108
Figure 37 : Ailerons de requins .....	116
Figure 38 : les différents types d'acides gras.....	120
Figure 39 : les acides gras omega-3 .....	121
Figure 40 : Métabolisme des médiateurs inflammatoires issus des acides gras omega-6 et sites d'inhibition par les acides gras omega-3. ....	122
Figure 41: Acérola .....	133
Figure 42 : Fruit de l'harpagophytum .....	138
Figure 43 : <i>Harpagophytum procumbens</i> .....	139
Figure 44 : Structure de l'hargagoside .....	139
Figure 45 : <i>Ribes nigrum</i> L. ....	145
Figure 46 : 1. L'ortie ( <i>Urtica dioïca</i> ), 2. La prêle ( <i>Equisetum arvense</i> ) et 3. Le bambou ( <i>Bambusa arundinacea</i> ) .....	149
Figure 47 : Poudre de sulfate de cuivre .....	153
Figure 48 : les autres ingrédients entrant dans la composition de plus de deux compléments alimentaires du Vidal 2012 .....	163
Figure 49 : Structure du MSM.....	164
Figure 50 : Vitamine D3 ou cholécalciférol .....	166
Figure 51 : La reine-des-prés, <i>Filipendula ulmaria</i> (1) , et l'ortie, <i>Urtica dioïca</i> (2). ....	173
Figure 52 : Le curcuma ( <i>Curcuma longa</i> ) : racine (1) et poudre de racine séchée (2).....	174

## Liste des abréviations

AASAL : Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente  
ACR : American College of Rheumatology  
ADAMTS : A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin  
AH : Acide Hyaluronique  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AJR : Apports Journaliers Recommandés  
ALA : Acide Alpha-Linolénique  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANC : Apports Nutritionnels Recommandés  
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
CA : Complément(s) Alimentaire(s)  
CE : Commission Européenne  
CS : Chondroïtine sulfate  
DGCCRF : Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes  
DHA : Acide DocosaHexanoïque (ou ADH)  
EFSA : European Food Safety Authority  
EMA : European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)  
EPA : Acide Eicosapentaénoïque  
ESCOP : European Scientific Cooperative on Phytotherapy (coopération scientifique européenne en phytothérapie)  
EULAR : European League Against Rheumatism  
FAO : Food and Agriculture Organization  
GAG : Glycosaminoglycanes  
GS : Glucosamine sulfate  
IAS : Insaponifiables d'Avocat et de Soja  
IL-1 : Interleukine-1  
INCA 2 : étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2  
INR : International Nationalized Ratio  
l'EHPM : European Federation of Association of Health Product Manufacturers  
MMP : Matrix MetalloProteinase  
MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane  
MT-MMP : Membrane Type Matrix Metalloproteinase  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PR : Polyarthrite Rhumatoïde  
SDCA : Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires  
SYNADIET : Syndicat professionnel des Fabricants de Produits Naturels, Diététiques et Compléments Alimentaires  
TGF- $\beta$  : Transforming Growth Factor Beta  
TIMP : Tissue Inhibitors of Matrix Metalloprotease  
TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha  
UE : Union Européenne  
UL : Upper intake Level

# Introduction

L'arthrose toucherait 9 à 10 millions de personnes en France (1). Cette maladie chronique fait partie des plus invalidantes dans les pays développés. Les individus vivent plus longtemps et leur squelette qui a été pendant toutes ces années si sollicité n'en reste pas indemne. Les articulations vieillissent, s'usent et provoquent de vives douleurs. L'arthrose a toujours existé, des squelettes de nos ancêtres *Homo sapiens* peuvent en témoigner. Cependant, ce phénomène naturel prend de l'ampleur chaque année et ne peut donc être négligé. C'est pourquoi bon nombre de traitements pharmacologiques sont proposés, comme les antalgiques et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), utilisés en cas de crise, ou encore les traitements de fond comme la glucosamine et la chondroïtine. Ces traitements ne sont pas toujours bien tolérés ou ne suffisent pas à calmer les symptômes. La solution ultime est la chirurgie orthopédique, c'est-à-dire la pose d'une prothèse pour remplacer l'articulation abîmée. Cette intervention peut être plus ou moins bien vécue et n'arrêtera en rien le vieillissement de l'organisme.

Ainsi, beaucoup de personnes recherchent de nouvelles alternatives telles que l'utilisation de substances naturelles. Face à cet engouement pour le « naturel », à l'officine, le pharmacien, de par son accessibilité, est de plus en plus sollicité pour ses conseils. Voyant le marché du médicament allopathique chuter et celui des médecines alternatives, notamment des compléments alimentaires, augmenter, une vraie question se pose sur l'efficacité de cette supplémentation. Le marché des compléments alimentaires est en pleine évolution et atteignait en 2011, 996 millions d'euros. La pharmacie représente à elle seule plus de la moitié du marché, avec un chiffre d'affaire estimé à 592 millions d'euros en 2011 (2).

A l'officine, le pharmacien doit être à même de disposer d'un maximum d'outils pour répondre correctement aux besoins des patients. Il doit veiller à la pertinence scientifique de ses conseils, à la qualité et à la sécurité de ses produits. Ainsi, nous proposons au travers de cette thèse de répondre à la problématique suivante : « **les compléments alimentaires utilisés pour soulager l'arthrose ont-ils leur place à l'officine ?** »

Pour tenter de répondre à cette question, il est important de savoir, dans un premier temps, ce qu'est un complément alimentaire et de connaître sa législation. Puis, nous nous pencherons, dans un second temps, sur ce qu'est l'arthrose, les traitements existants et la population touchée par cette maladie. Enfin, dans un troisième temps, nous verrons les principales substances utilisées dans les compléments alimentaires « à visée articulaire », inscrits au Vidal 2012, source d'information privilégiée du pharmacien d'officine. Ceci nous permettra en tant que futur professionnel de santé, d'évaluer leur possible intérêt à l'égard de cette pathologie qu'est l'arthrose. Sachant que les informations apportées ne parleront ni de traitement, ni d'arthrose puisque seule est admise la reconnaissance d'un bénéfice santé ou physiologique de ces ingrédients et que cette reconnaissance passe désormais par l'obtention d'une allégation santé auprès des autorités européennes.

**Partie 1 :**

**Point sur la législation**

**du complément**

**alimentaire**



## 1.1. Définition

Avant 2002, les compléments alimentaires étaient considérés, soit comme des médicaments, soit comme des denrées alimentaires. Face à ce vide juridique et pour garantir la sécurité du consommateur, l'Union Européenne a décidé de mettre en place des règles communes. Pour cela, il a donc fallu commencer par définir ce qu'était un complément alimentaire.

La définition du complément alimentaire est reprise dans la **directive 2002/46/CE** du 10 juin 2002 (3), transposée en droit français le 20 mars 2006 par le **décret n°2006-352** (4) :

*On entend par "compléments alimentaires", les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.*

Cette définition a permis de statuer sur la position du complément alimentaire en tant que « **denrée alimentaire** » et non en tant que médicament. Il convient dès lors de considérer les compléments alimentaires comme des aliments et non comme des substances aux propriétés thérapeutiques.

### 1.1.1. Son but

Un complément alimentaire, comme son nom l'indique, sert à compléter un régime alimentaire normal. Son but est d'aider notre organisme à garder la santé, voire à l'améliorer. Il est destiné aux personnes souhaitant compléter leur apport en certains nutriments du fait d'un mode de vie particulier ou bien il peut être utilisé pour corriger des déficiences nutritionnelles ou maintenir un apport approprié de certains nutriments.

### 1.1.2. Ses ingrédients

Les substances pouvant se retrouver dans un complément alimentaire sont distinguées en quatre catégories, d'après le décret 2006-352 :

- ✓ les **substances à but nutritionnel ou physiologique** ou **nutriments**, c'est-à-dire les substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques à l'exception des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques (ex : vitamines, minéraux, acides aminés, acides gras...) ;
- ✓ les **plantes et préparations de plantes**, les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique (ex : poudres, extraits végétaux, huiles essentielles...) ;
- ✓ les **ingrédients traditionnels** dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle en Europe et les **ingrédients nouveaux**, qui relèvent de la procédure « Novel Food » et reconnus comme tels après évaluation de l'EFSA (agence européenne de sécurité des aliments) (ex : pollen, propolis, cartilage de requin, coquille d'huître, crête de coq ou substances issues de la biotechnologie) ;
- ✓ les **additifs**, les **arômes** et les **auxiliaires technologiques**, dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine.

En résumé, un complément alimentaire peut contenir différentes catégories de substances : des vitamines, des sels minéraux, des oligoéléments, des acides aminés, des protéines, des acides gras, des enzymes, des hormones ou encore des fibres, des plantes et extraits végétaux (cf. Figure 1). Ces dernières substances d'origine végétale peuvent, pour un certain nombre, être utilisées à la fois dans le domaine des médicaments et des compléments alimentaires. Selon la loi, la vente de plantes médicinales est exclusivement réservée au pharmacien. Cependant, en 1979, 34 plantes médicinales figurant à la Pharmacopée Française furent autorisées à la vente par une personne autre qu'un pharmacien. Cette liste a été élargie à 148 plantes (Cf. Annexe 1) suite à un nouveau décret de 2008 ajouté au Code

de la Santé Publique (5). Les parties de plante pouvant être utilisées et les formes de préparation y sont bien définies. Ces 148 plantes médicinales peuvent donc se retrouver dans la formulation de compléments alimentaires, selon le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 transposant la directive 2002/46/CE.

Ainsi, dans la pratique, certains compléments alimentaires renferment des plantes, qui sont par ailleurs des plantes médicinales et donc dotées de propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies. Par exemple, la reine-des-prés est une plante médicinale riche en salicylés (dérivés de l'aspirine) utilisée pour traiter les douleurs rhumatismales, que l'on peut retrouver dans certains compléments alimentaires. Dans ce cas, existe-t-il une réelle frontière entre le complément alimentaire et le médicament à base de plante ? Généralement cette frontière réside dans l'utilisation de doses plus faibles, dites « non thérapeutiques », dans le complément alimentaire.

D'un point de vue réglementaire, les plantes autorisées peuvent :

- faire partie des 148 plantes dont la vente libre est autorisée en France (art. D4211-11 du Code de la Santé Publique, cf. Annexe 1) ;
- être traditionnellement utilisées dans l'alimentation d'au moins l'un des pays de l'Union européenne, comme le café, le thé ou les algues ;
- bénéficier d'une autorisation européenne en tant qu'ingrédient alimentaire nouveau, comme, par exemple, l'acérola ou le guarana (6).

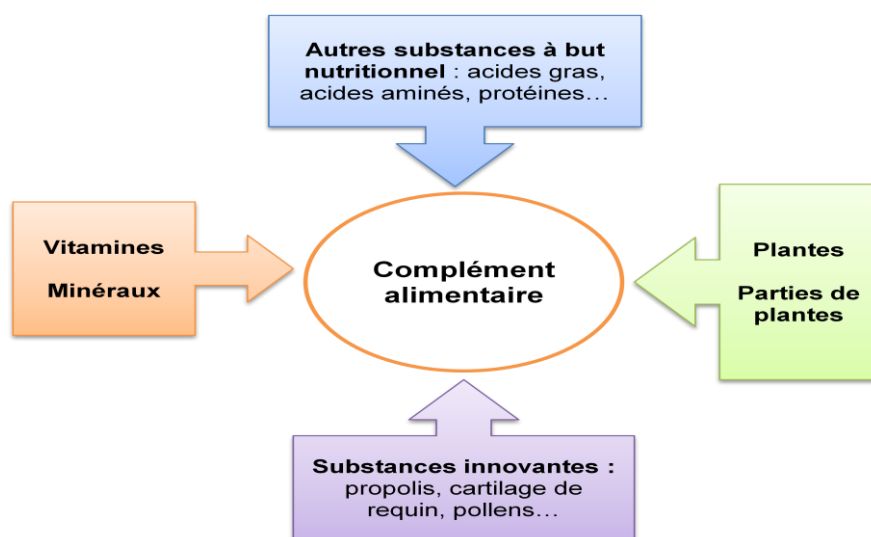


Figure 1 : Ingrédients entrant dans la composition d'un complément alimentaire

### 1.1.3. La notion de « dose »

Il est rappelé à travers la définition du complément alimentaire la notion de « dose ». En effet, ce qui caractérise un complément alimentaire c'est sa commercialisation sous forme de dose bien définie. Ceci renvoie à l'idée de « limite » dans la quantité à ingérer. Avant la mise en place de cette nouvelle réglementation, beaucoup d'effets indésirables ont été observés suite à une consommation excessive de vitamines et minéraux. Ainsi, tout comme le médicament, la consommation d'un complément alimentaire n'est pas sans risques.

Des doses limites (UL : Upper intake Level) ont donc été instaurées ou sont en cours d'élaboration par l'EFSA (European Food Safety Authority ou AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments), pour éviter tout effet néfaste (cf. Annexe 3). De même, au niveau national, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) travaille sur l'établissement de quantités optimales de nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, appelés **ANC (Apports Nutritionnels Conseillés)**.

Les ANC correspondent à une quantité d'énergie ou de nutriments suffisants pour couvrir les besoins nets par jour (c'est-à-dire la quantité de nutriments utilisés après absorption intestinale permettant la constitution et le maintien des réserves) en prenant en compte la quantité réellement absorbée (7). Ils sont déterminés de façon expérimentale en fonction des individus (tranche d'âge et sexe), le facteur d'absorption étant variable d'un individu à l'autre. Comme leur nom l'indique, ce sont plus des conseils que des règles à suivre impérativement. Les ANC représentent des repères qui garantissent l'équilibre nutritionnel, le fait de ne pas les respecter n'entraîne pas forcément des carences ou une malnutrition.

Des ANC ont été définis pour les vitamines et les minéraux (cf. Annexe 2). Les études sur les ANC ne peuvent se contenter des valeurs obtenues par le passé, il faut régulièrement remettre à jour les données, en fonction de l'évolution de la société et des connaissances scientifiques. C'est pourquoi l'ANSES a mené récemment une nouvelle étude, entre 2005 et 2007, sur les habitudes de consommation alimentaires des Français, appelée **INCA 2 (étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2)**. Plus de 4000 personnes ont participé à cette étude, qui prend également en compte la consommation des compléments alimentaires (8). Des teneurs maximales d'enrichissement des aliments ainsi que des doses

journalières maximales autorisées pour les compléments alimentaires ont été déterminées à partir de l'étude INCA 2 (cf. Annexe 3 et 4).

Contrairement aux ANC, les Apports Journaliers Recommandés (AJR), que l'on peut rencontrer sur l'emballage des aliments, sont des valeurs qui ne prennent pas en compte les différences interindividuelles (âge et sexe). Ce sont des mesures, fixées internationalement, qui correspondent aux besoins moyens de la population générale (hommes, femmes et enfants confondus). Ils donnent une idée de l'apport minimum recommandé en nutriments.

## 1.2. Quelle Réglementation pour les compléments alimentaires ?

### 1.2.1. Au niveau européen

Au sein de l'Union Européenne, les compléments alimentaires sont réglementés en tant que **denrées alimentaires** et sont donc soumis à l'**Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AES)** ou **European Food Safety Authority (EFSA)**. L'EFSA et le **Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale** sont les principaux organismes publics chargés d'assister la **Commission Européenne (CE)** dans la réglementation des compléments alimentaires.

#### 1.2.1.1. L'EFSA



L'EFSA analyse et accepte ou non la mise sur le marché des compléments alimentaires. Cette agence a été créée en 2002 suite à une série de crises liées à la sécurité des aliments dans les années 90. Elle représente une source indépendante de conseils scientifiques et de communication dans le domaine des risques liés à la chaîne alimentaire. L'EFSA permet l'évaluation des risques relatifs à la sécurité des aliments destinés à l'alimentation humaine et animale. En

étroite collaboration avec les autorités nationales et en consultation ouverte avec les parties prenantes, elle fournit des avis scientifiques indépendants ainsi qu'une communication claire sur les risques existants et émergents.

### ***1.2.1.2. Le comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale***

Ce comité est composé de représentants issus des différents Etats membres et est présidé par un représentant de la Commission Européenne. Il est chargé d'étudier la législation alimentaire générale, la sécurité biologique de la chaîne alimentaire, la sécurité toxicologique de la chaîne alimentaire, les conditions relatives aux contrôles et aux importations, l'alimentation animale, l'alimentation génétiquement modifiée et risques environnementaux, la santé animale et bien-être animal ainsi que les questions phytopharmaceutiques. Ainsi, le Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale aide la CE dans l'élaboration des mesures concernant les denrées alimentaires (9).

### ***1.2.1.3. La directive 2002/46/CE (3)***

Cette directive fait suite à un constat par la communauté européenne de l'apparition en quantité exponentielle de compléments alimentaires dans les pays de l'Union et qui se trouvaient régis pour chacun d'entre eux par des règles différentes selon les Etats. Afin d'harmoniser leur commercialisation et leur libre circulation, il convenait de mettre en place des règles communautaires. De plus, ces dispositions ont pour but d'assurer la sécurité pour les consommateurs : « [...] *il est nécessaire que les produits qui sont mis sur le marché soient sans danger et portent un étiquetage adéquat et approprié* ».

A ce jour, la législation autour des actifs introduits dans les compléments alimentaires reste encore vague et se focalise principalement sur les vitamines et les minéraux. Des apports en quantités excessives de vitamines et de minéraux peuvent avoir des effets néfastes pour la santé. C'est pourquoi la directive fixe, selon le cas, les limites maximales de sécurité pour ces substances dans les compléments alimentaires (annexes I et II de la directive 2002/46/CE). Ces limites garantissent que l'utilisation normale des produits selon les instructions fournies par le fabricant est sans danger pour le consommateur. L'annexe II a été amendée par le

règlement 1170/2009/CE du 30 novembre 2009 (10) qui élargit la liste des vitamines et minéraux autorisés dans les compléments alimentaires. L'UE a défini leurs critères de pureté ainsi que les formes chimiques sous lesquelles ils peuvent être commercialisés. Les dosages proposés sont inférieurs à ceux utilisés dans les médicaments contenant ces mêmes substances et prescrits pour soigner une maladie. L'inclusion des substances vitaminiques et minérales dans cette liste positive ne peut se faire qu'après l'évaluation par l'EFSA d'un **dossier scientifique** adéquat apportant toutes les informations nécessaires sur la **sécurité** et la **biodisponibilité** de chaque substance individuelle. Pour cela, l'EFSA mandate la CE qui se charge dès lors de fixer les critères de pureté de ces substances.

La directive 2002/46/CE met l'accent sur l'**étiquetage** des compléments alimentaires (cf. Figure 2). En effet, celui-ci doit être le plus clair possible pour le consommateur. Il doit contenir :

- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée et un avertissement sur les risques pour la santé en cas de dépassement de celle-ci ;
- Une déclaration indiquant que le complément ne se substitue pas à un régime alimentaire varié ;
- la mention "Ceci n'est pas un médicament", lorsque la présentation du produit est comparable à celle d'un médicament ;
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de portée des jeunes enfants.

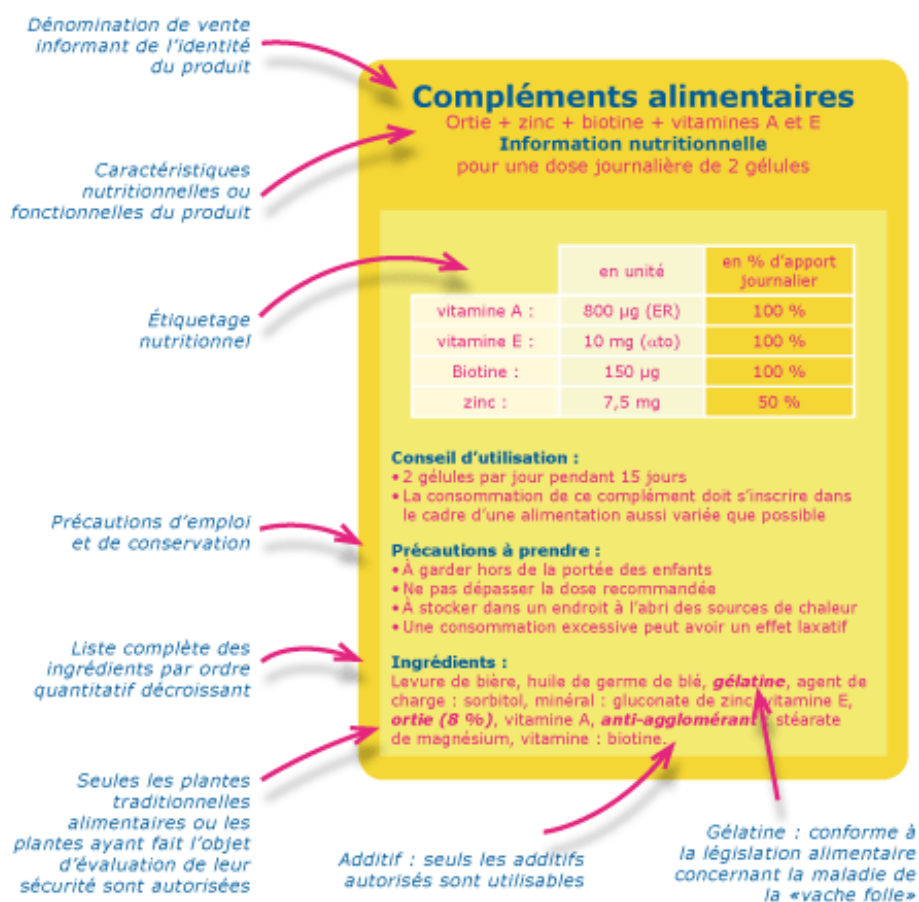


Figure 2 : Etiquetage des compléments alimentaires<sup>1</sup>

D'autre part, l'étiquetage des compléments alimentaires **ne doit pas contenir de mentions attribuant au produit des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine**, ni de mentions affirmant ou suggérant qu'un régime alimentaire équilibré et varié ne constitue pas une source suffisante de nutriments en général.

À partir du 13 décembre 2016, le règlement (UE) n° 1169/2011 rendra obligatoire l'étiquetage nutritionnel (nom et quantité des nutriments, et portions journalières recommandées ANC, cf. Figure 2) que la denrée alimentaire porte ou non des allégations nutritionnelles ou de santé.

Enfin, la directive autorise un Etat membre, sur la base d'une réelle motivation avec des raisons justifiées par de nouvelles données, à suspendre provisoirement la

<sup>1</sup> Image tirée du site web EurekaSanté, disponible sur <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/bon-usage-complements-alimentaires/lire-etiquettes-complements-alimentaires.html>, consulté le 28/11/2012.



commercialisation d'un complément alimentaire pouvant représenter un danger pour la santé humaine bien qu'il soit conforme à la réglementation en vigueur. Dans ce cas, l'Etat doit en informer la Commission européenne et les autres Etats membres en précisant les motifs de sa décision. Le comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale est alors chargé d'examiner le cas et de rendre un avis pour que la Commission prenne les mesures appropriées dans les meilleurs délais.

La directive 2002/46/CE apporte une réglementation concernant les compléments alimentaires à base de vitamines et/ou de minéraux. Mais qu'en est-il des compléments alimentaires contenant d'autres substances, telles que les acides aminés, les acides gras essentiels, les fibres et les plantes et extraits végétaux ? En l'absence de données scientifiques suffisantes, la Commission européenne avait demandé à ce que soit présenté ultérieurement un rapport concernant les compléments alimentaires contenant des substances autres que des vitamines ou minéraux, afin de définir des règles spécifiques communes. C'est en 2008 que fut présenté un rapport (11) de la Commission au Conseil et au Parlement européens à ce sujet. Il est conclu que les instruments juridiques communautaires existants sont satisfaisants et qu'il n'est donc pas nécessaire d'établir des règles spécifiques applicables aux substances autres que les vitamines ou les minéraux utilisés dans les compléments alimentaires. Le marché des compléments alimentaires étant extrêmement diversifié d'un Etat membre à l'autre, l'utilisation de ces substances est donc soumise aux règles en vigueur dans les législations nationales sans préjudice d'autres dispositions communautaires qui leur sont appliquées. Cependant la Commission n'exclut pas de procéder à une analyse complémentaire sur les conditions de l'adjonction de ces substances aux denrées alimentaires en général puisqu'elles sont désormais ajoutées aux denrées alimentaires ordinaires. Un fabricant peut donc bénéficier d'une autorisation européenne de mise sur le marché de son complément alimentaire contenant une substance non répertoriée, en tant « qu'ingrédient alimentaire nouveau », après évaluation par l'EFSA et tout cela sur présentation d'un dossier scientifique approfondi.

## 1.2.2. Au niveau national

En France, les compléments alimentaires sont soumis à la **Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF)** et à l'**Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)**.

### 1.2.2.1. La DGCCRF



La DGCCRF dépend du ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie. Elle a pour objectif de réguler et sécuriser les échanges de biens et de services. Ses principales missions sont la régulation concurrentielle des marchés, la protection économique des consommateurs et la sécurité des consommateurs.

Les compléments alimentaires font donc l'objet de déclarations auprès de la DGCCRF qui examine leur composition et réalise des contrôles à l'instar des autres catégories de denrées alimentaires. La réglementation prévoit une liste positive progressivement établie des ingrédients actifs pouvant entrer dans la composition du complément alimentaire avec ou non les allégations que l'on peut attribuer pour chaque actif. Celle-ci est actuellement ciblée sur les vitamines et minéraux au niveau européen, élargie au niveau national par des doses journalières maximales à ne pas dépasser. Les quantités maximales journalières concernant les substances telles que les plantes, sont confiées aux autorités des États membres de l'UE, par conséquent à la DGCCRF, l'établissement de listes positives pour ce genre d'ingrédients étant trop compliqué (disparités d'utilisation d'un État membre à l'autre). Dans le cas de compléments alimentaires à base de plantes, il est important de garantir la sécurité d'utilisation pour le consommateur et l'innocuité de la préparation ne peut être démontrée que si les conditions de production et d'utilisation sont bien définies. Les spécificités botaniques (espèces, parties de plantes), le mode d'extraction des substances actives, l'homogénéité des lots et les contaminants éventuels sont autant de facteurs qui peuvent faire varier la composition et donc les propriétés du produit final.

### 1.2.2.2. L'ANSES



L'ANSES assure des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence sur un large champ couvrant la santé humaine, la santé et le bien-être animal, et la santé végétale. Elle est placée sous la tutelle des ministres chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation.

Elle a été créée le 1er juillet 2010 par la fusion de deux agences sanitaires françaises : l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) et l'AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail). L'ANSES s'appuie sur plus de vingt comités d'experts spécialisés et développe l'apport des sciences humaines et sociales à son expertise scientifique indépendante. L'Agence dispose d'un réseau de 12 laboratoires de référence et de recherche. Ils ont des missions d'expertise, de surveillance épidémiologique, d'alerte et de conseil scientifique et technique. Elle est régulièrement sollicitée et rend des avis sur l'incidence des projets de réglementation nationale et communautaire ainsi que sur les substances dont l'introduction dans les compléments alimentaires est envisagée.

Dans le cadre de la deuxième étude individuelle nationale des consommations alimentaires (INCA 2), l'Agence a recueilli pour la première fois en France des informations détaillées sur la prise de compléments alimentaires et ses déterminants dans la population (8). Les résultats ont révélé que près de 20 % des adultes interrogés (plus de 2000 personnes) ont consommé au moins un complément alimentaire dans l'année. La part totale de compléments alimentaires consommés à base de vitamines et de minéraux (utilisés seuls ou mélangés avec d'autres substances actives) représentait plus de 60 %. Le lieu d'achat des compléments alimentaires était de loin dans les pharmacies (54 % des personnes). Les trois principales raisons qui ont poussé ces personnes à consommer un complément alimentaire étaient de lutter contre la fatigue, de résoudre des problèmes de santé particuliers et de rester en bonne santé (lutter contre la maladie).

En juillet 2009, la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires a confié à l'Agence (à l'époque l'AFSSA) « la mise en œuvre du système de vigilance sur les nouveaux aliments, les compléments alimentaires, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que sur les produits destinés à une alimentation

particulière ». Après une phase pilote de vigilance sur les compléments alimentaires en 2009 et 2010, l'ANSES a étendu ce dispositif, appelé Nutrivigilance, à l'ensemble des produits (12). Les effets indésirables survenus suite à la consommation d'un complément alimentaire peuvent désormais être déclarés, tout comme pour les médicaments (pharmacovigilance).

### 1.2.3. Les allégations

Une allégation se définit par *tout message, nom de marque ou image qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée ou un complément alimentaire possède des caractéristiques nutritionnelles particulières ou procure des bénéfices en termes de santé* (13) . Ce terme s'est répandu depuis que les consommateurs sont devenus plus soucieux de la qualité de leur alimentation. Les fabricants se sont ainsi lancés dans la course à l'allégation dans le but d'attirer le consommateur. « *Riche en calcium et en fer* », « *Contribue à renforcer les défenses naturelles de l'organisme* », « *Allégé en sucre* », « *Pauvre en sodium* », « *réduit le risque de maladies cardiovasculaires* »... Tous ces messages se sont vus inscrits au fil de ces dix dernières années sur les emballages de certains aliments et compléments alimentaires.

Avant 2007, l'évaluation des allégations était réalisée au niveau national, a posteriori par l'AFSSA (devenue l'ANSES au 1er juillet 2010). L'industriel devait tenir à disposition des autorités un dossier permettant de justifier le bien fondé de l'allégation utilisée. En cas de doute sur la validité d'une allégation, la DGCCRF saisissait l'AFSSA afin d'évaluer cette allégation au plan scientifique.

Depuis juillet 2007, la France a adopté le **règlement européen CE 1924/2006** du 20 décembre 2006, visant à encadrer plus strictement les allégations (14). Ce règlement a pour but d'assurer la protection du consommateur et d'harmoniser la commercialisation des compléments alimentaires d'un Etat membre à l'autre sans entraver leur libre circulation. Il rappelle les dispositions générales en matière d'étiquetage, notamment l'interdiction d'employer des informations qui induiraient l'acheteur en erreur ou attribueraient des vertus médicinales. Il fixe les règles de communications au grand public, au niveau des campagnes publicitaires. Ce règlement s'inspire directement du Codex Alimentarius qui représente les normes alimentaires internationales fixées par la FAO (Food and Agriculture

Organization) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Pour l'élaboration des normes, les comités du Codex appliquent l'analyse des risques et s'appuient sur les avis scientifiques indépendants fournis par des groupes d'experts organisés par la FAO et l'OMS. Ces groupes donnent ainsi des conseils directs aux gouvernements membres. L'UE fait partie de la Commission du Codex Alimentarius et se sert de ces normes pour élaborer ses législations communautaires autour de l'alimentation. En 1991, Le Codex avait déjà adopté des dispositions concernant les allégations. Depuis 2004, des directives sur les allégations nutritionnelles et de santé peuvent être parcourues à travers ce code (15).

Sur les 590 allégations que l'Agence a évaluées depuis sa création, l'AFSSA a estimé que seules 20 % étaient fondées scientifiquement (13).

Il existe trois types d'allégations que l'on peut retrouver sur l'emballage des denrées alimentaires commercialisées dans l'UE :

- ✓ l'allégation nutritionnelle,
- ✓ l'allégation de santé autre que celle relative à la réduction d'un risque de maladie,
- ✓ et l'allégation de santé relative à la réduction d'un risque de maladie.

### ***1.2.3.1. L'allégation nutritionnelle***

L'allégation dite « nutritionnelle » affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de par l'énergie (valeur calorique) qu'elle fournit, à un degré moindre, plus élevé ou pas du tout, et de par les nutriments ou autres substances qu'elle contient, en proportion moindre ou plus élevée ou ne contient pas. Seuls les produits qui auront un certain profil nutritionnel pourront se prévaloir de ce type d'allégation.

En effet, le profil nutritionnel doit être établi en fonction des quantités de certains nutriments. Par exemple, les matières grasses, dont les acides gras saturés et insaturés, les sucres (glucides), les protéines et le sel (sodium). Il doit être également établi en fonction du rôle et de l'importance de la denrée alimentaire, de la composition nutritionnelle globale et de la présence de nutriments reconnus scientifiquement comme ayant un effet sur la santé. Les profils nutritionnels doivent être fondés sur des connaissances scientifiques concernant le régime alimentaire et l'alimentation, et leur lien avec la santé (article 4 du règlement 1924/2006). Les allégations nutritionnelles autorisées et les conditions permettant leur

application figurent dans l'annexe du règlement CE 1924/2006 (14). Elles sont souvent précédées des termes « sans », « faible teneur en », « pauvre en », « source de », riche en », « contient »... Parmi ces 25 allégations, on retrouve les mentions « pauvre en sodium ou en sel », applicable pour les produits contenant moins de 0.12 g de sodium ou équivalent en sel pour 100 g, ou encore « riche en fibres » lorsque le produit contient au moins 6 g de fibres pour 100 g. Les compléments alimentaires sont peu concernés par ce type d'allégation.

### **1.2.3.2. Les allégations de santé**

Une allégation est dite « de santé » quand elle affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé. Les compléments alimentaires sont concernés par ce type d'allégation.

Une allégation de santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque (ex: « les oméga- 3 réduisent les risques cardio-vasculaires ») ou celle d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit (ex : « le calcium prévient l'ostéoporose »). Les allégations de santé ne peuvent en aucun cas faire référence au rythme (« perdez 3 kg en une semaine) ou à l'importance de la perte de poids (« perdez 3 kg »).

Il existe deux types d'allégation de santé :

- ✓ les ***allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles*** : elles décrivent ou mentionnent le rôle d'un nutriment dans la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme, ou bien les fonctions psychologiques et comportementales, l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim... (art. 13 du règlement (CE) n° 1924/2006, cf. Annexe 5).
- ✓ et les ***allégations de santé relatives à la réduction d'un risque de maladie et se rapportant au développement et à la santé infantiles*** : elles doivent apporter un solide dossier scientifique pour être autorisées (art. 14 du règlement (CE) n° 1924/2006, cf. Annexe 5).

La première liste positive d'allégations de santé génériques fut publiée en mai 2012. **222 allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles** ont été acceptées par l'autorité européenne et font l'objet du règlement (UE) n°432/2012 (16). Ainsi, à partir de cette date, seules les allégations figurant sur la liste positive en annexe du règlement sont autorisées et utilisables sans limite dans le temps dès lors que les conditions d'utilisation sont respectées. Cette liste se compose d'allégations de santé faisant essentiellement référence aux vitamines, minéraux et quelques nutriments (acides gras oméga-3, fibres végétales...). Les industriels pour lesquels un avis négatif a été rendu concernant leur allégation de santé ont jusqu'au 14 décembre 2012, date d'entrée en vigueur du règlement, pour retirer l'allégation de leur complément alimentaire. L'EFSA doit encore évaluer plus de 2000 allégations, dont certaines concernent des micro-organismes et des plantes.

### ***1.2.3.3. Les procédures d'autorisation des allégations de santé***

Nous venons de voir ci-dessus que selon le type d'allégation de santé, il existe différentes procédures de demande d'autorisation (cf. Figure 3). Ainsi, l'industriel peut faire sa demande soit :

- ✓ **en article 13.1 du règlement (CE) n°1924/2006** lorsque l'allégation ne fait pas référence à la réduction de maladie et à la santé infantile, et que le bénéfice physiologique du nutriment est reconnu (preuves scientifiques bien établies). Dans ce cas, l'allégation doit correspondre à la liste des 222 allégations de santé génériques autorisées par la communauté européenne (cf. Annexe 5).
  
- ✓ **En article 13.5 du règlement (CE) n°1924/2006** lorsque l'allégation ne fait pas référence à la réduction de maladie et à la santé infantile, et que l'allégation est basée sur des preuves scientifiques nouvellement établies. Le demandeur peut alors obtenir la protection des données et être le propriétaire exclusif de l'allégation. Dans ce cas, l'industriel doit fournir un sérieux dossier scientifique (cf. Annexe 5).

- ✓ **En article 14 règlement (CE) n°1924/2006** lorsque l'allégation est relative à la réduction d'un risque de maladie et à la santé infantile. Dans ce cas, l'industriel doit également fournir un dossier spécifique, preuves à l'appui (cf. Annexe 5).

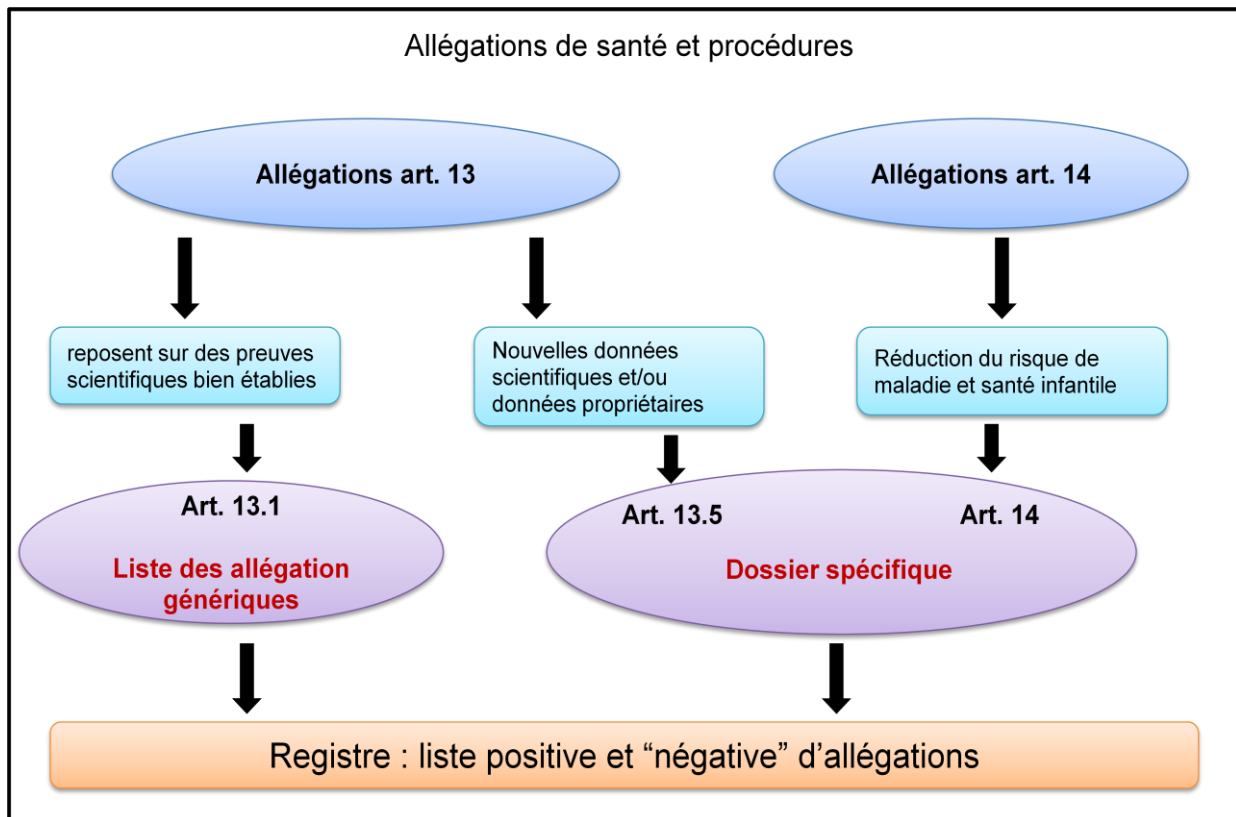


Figure 3 : Allégations de santé et procédures<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Schéma tiré du colloque du 14 octobre 2011 organisé par le Service Commun des Laboratoires (SCL) de Strasbourg et la DGCCRF, compte-rendu disponible sur <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/securete/produits-alimentaires/complements-alimentaires-colloque-14-octobre-2011-SCL>.



## 1.3. De la fabrication à la mise sur le marché

### 1.3.1. Fabrication d'un complément alimentaire

La fabrication d'un complément alimentaire passe par différentes étapes, ponctuées par des contrôles qualité (cf. Figure 4).

La première étape (cf. Etape 1 de la Figure 4) consiste à sélectionner les ingrédients. Ceux-ci passeront par des contrôles de pureté microbiologiques et parfois des métaux lourds et pesticides. Certains laboratoires, notamment ceux visant le marché pharmaceutique, font des dosages en molécules actives présentes dans la matière première (par exemple : recherche de la teneur en flavonoïdes d'une plante).

Puis dans la deuxième étape (cf. Etape 2 de la Figure 4), les ingrédients sont mélangés et formulés sous différentes formes galéniques (gélules, comprimés, ampoules, infusettes...). Des contrôles microbiologiques sont faits au cours du mélange et sur le produit fini. Des contrôles d'uniformité de masse et de stabilité sont également faits sur le produit fini afin de vérifier l'homogénéité des produits et leur conservation.

Pour ces deux premières étapes, l'industriel qui décide de commercialiser en son nom le complément alimentaire peut mandater un laboratoire spécialisé dans la formulation de compléments alimentaires, que l'on appelle un « façonnier ». C'est ce qui se passe le plus souvent dans la pratique. Le façonnier est donc chargé de la formulation, de la fabrication et de la production du complément alimentaire. Chaque façonnier met en avant sa particularité dans la fabrication de la forme galénique : technologie et méthode utilisées, forme galénique brevetée, spécialisation... A titre d'exemple, la société NAT'INOV, basée dans le Maine-et-Loire, est un façonnier spécialisé dans l'extraction végétale et la formulation de compléments alimentaires à base de plante. Les sociétés NOVEAL et PHARMEA font partie des leaders français de la fabrication des compléments alimentaires.

La troisième étape (cf. Etape 3 de la Figure 4) consiste à mettre le complément alimentaire sous emballage. L'emballage est étiqueté selon la réglementation européenne. L'industriel peut décider lui-même du packaging ou sous-traiter. Certains façonniers proposent, en plus du développement galénique, ce service. Cette étape est caractérisée par l'attribution pour

chaque complément alimentaire d'un numéro de lot, pour assurer la traçabilité. La date limite de consommation doit également figurer sur l'emballage. L'industriel doit ensuite faire une **déclaration à la DGCCRF** obligatoire avant la commercialisation.

Enfin, en quatrième étape (cf. Etape 4 de la Figure 4) vient la mise sur le marché du complément alimentaire. Si l'industriel a fait une demande d'allégation, il doit attendre que celle-ci soit approuvée pour commercialiser son complément alimentaire.

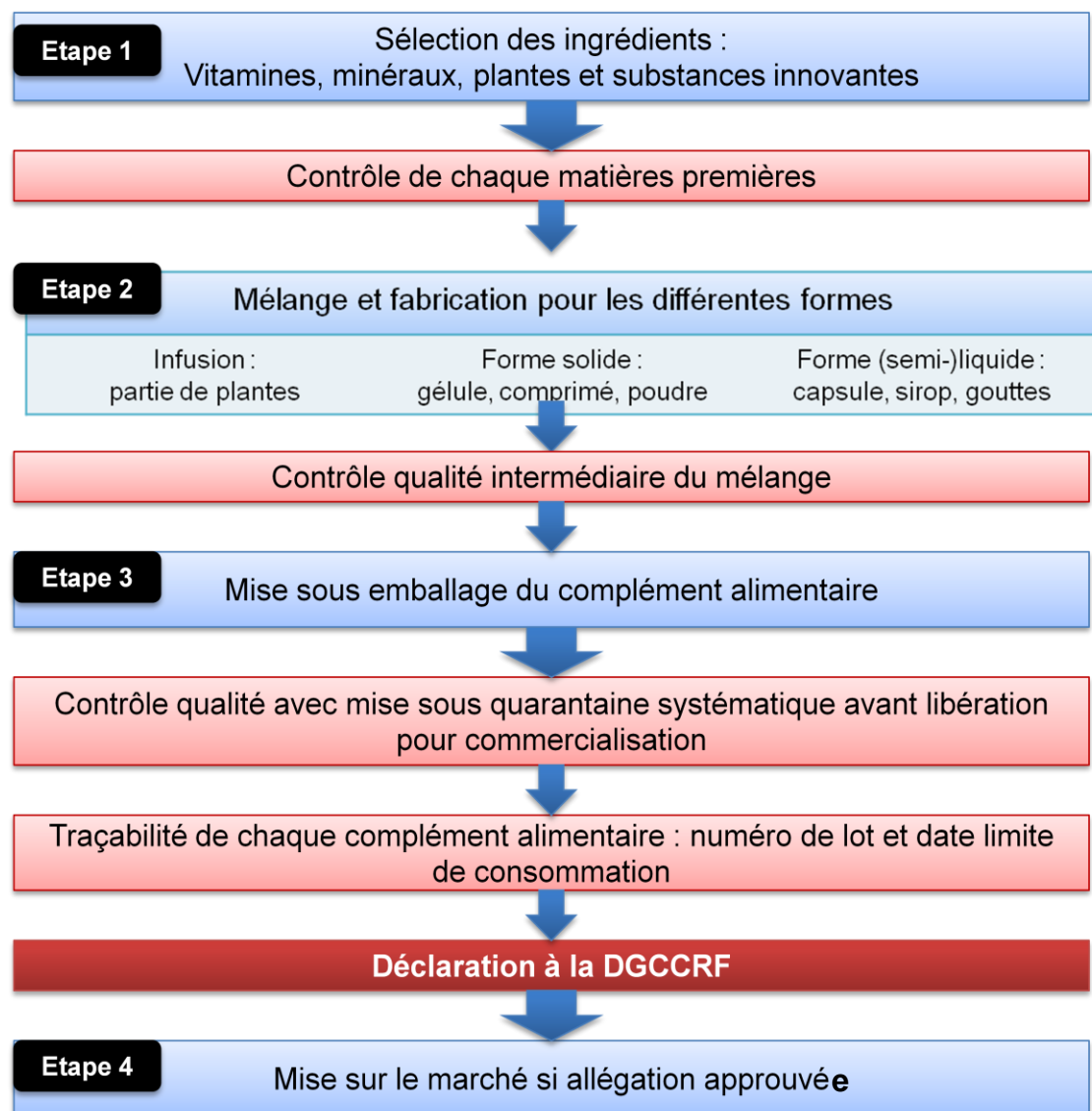


Figure 4 : Etapes de fabrication d'un complément alimentaire

### **1.3.2. Les procédures de déclaration et de demande d'autorisation d'emploi**

La déclaration de mise sur le marché se fait auprès de la DGCCRF. Lors de cette demande, l'industriel doit remplir un dossier précis et fournir un modèle de l'étiquetage du complément alimentaire. Il existe deux types de procédures :

- Si le complément alimentaire contient des substances autorisées en France et répond aux exigences réglementaires, la procédure suit **l'article 15 du décret n°2006-352**, qui spécifie que le responsable de la première mise sur le marché du complément alimentaire doit informer la DGCCRF en lui transmettant un modèle de son étiquetage. La commercialisation est possible dès accusé de réception du dépôt du dossier à la DGCCRF. La DGCCRF a ensuite deux mois pour exprimer son refus.
- Si le complément alimentaire contient une substance non autorisée en France, par exemple une plante médicinale ne figurant pas sur la liste des 148 plantes autorisées à la vente libre, mais autorisée dans un pays de l'UE, la procédure suit **l'article 16 du décret n°2006-352 (4)**, relatif à la reconnaissance mutuelle. Le fabricant doit alors fournir la preuve que son produit est légalement fabriqué ou commercialisé dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou de l'Espace économique européen. La DGCCRF a deux mois pour donner une réponse. Si aucune réponse n'est donnée avant la fin de cette période, le fabricant est autorisé à commercialiser son produit (cf. Figure 5).

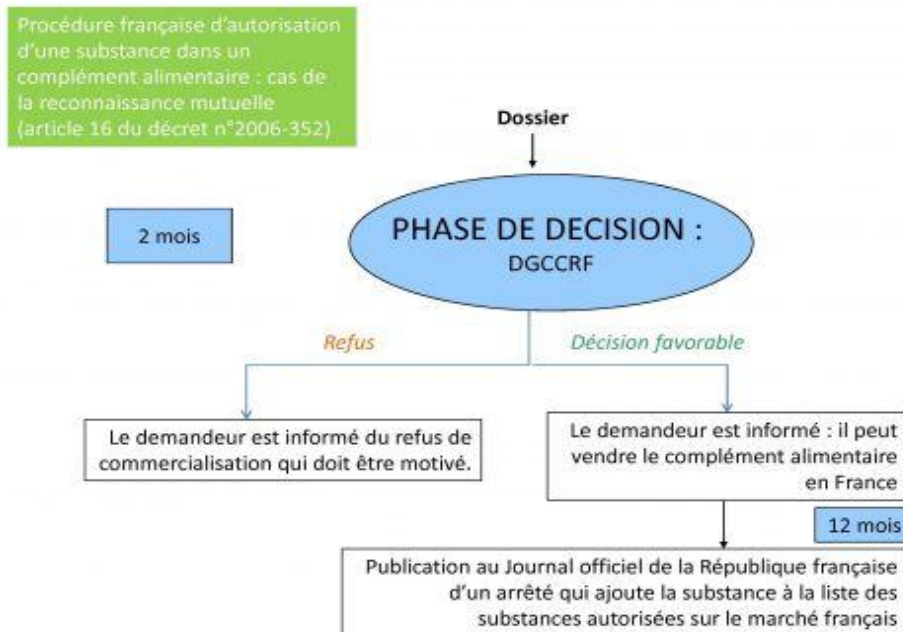


Figure 5 : Procédure d'autorisation d'emploi d'un complément alimentaire selon l'art. 16 du décret 2006-352<sup>3</sup>

### 1.3.3 Les normes de qualité

Avant la mise sur le marché, l'industriel doit s'assurer de la sécurité et de la qualité de son complément alimentaire. Il doit ainsi évaluer les risques liés aux matières premières (allergies, seuils maxima...) et étudier la compatibilité entre les matières premières utilisées. La majorité des industriels du secteur (75 % des fabricants français) ont signé « **La Charte de Qualité des Compléments Alimentaires** » mise en place par le Syndicat professionnel des Fabricants de Produits Naturels, Diététiques et Compléments Alimentaires (SYNADIET) et le Syndicat de la Diététique et des Compléments Alimentaires (SDCA). Cette charte répertorie et engage les fabricants aux bonnes pratiques de fabrications des compléments alimentaires. Celle-ci n'a pas de statut légal, cependant, elle apporte une aide aux industriels pour répondre aux normes de sécurité européennes et présenter un dossier solide à la DGCCRF afin d'éviter tout refus de commercialisation.

<sup>3</sup> Schéma tiré du site SYNPA, disponible sur [http://www.synpa.org/accueil/espace\\_reglementation/alimentation\\_humaine/nutriments/utiliser\\_les\\_nutriments\\_dans\\_les\\_aliments/dans\\_les\\_compléments\\_alimentaires](http://www.synpa.org/accueil/espace_reglementation/alimentation_humaine/nutriments/utiliser_les_nutriments_dans_les_aliments/dans_les_compléments_alimentaires), consulté le 20/10/2012.

Au niveau européen, l'EHPM (European Federation of Association of Health Product Manufacturers) qui représente les fabricants et les distributeurs de compléments alimentaires en Europe, a également élaboré un guide pour la qualité des compléments alimentaires : « Quality Guide for Food Supplements » (17).

### **1.3.4 Coût de développement d'un complément alimentaire**

Selon Dominique Béasse, expert responsable des compléments alimentaires à NAT'INOV, le coût, de la conception à la production, peut varier de 1500 à 150 000 euros en fonction du type de produit et des choix de l'industriel sur la qualité du complément alimentaire. Pour les industriels spécialisés dans la Vente Par Correspondance (VPC) et dans les magasins diététiques, les dépenses de fabrication sont beaucoup moins élevées. Par conséquence, les ingrédients utilisés sont moins dosés et les contrôles sont moindres (pas d'analyse des métaux lourds par exemple).

Pour les grands groupes du complément alimentaire et les industries pharmaceutiques, les dépenses sont plus élevées. Pour assurer la qualité, mais surtout la sécurité de leur produit, ils n'hésitent pas à faire des analyses de métaux lourds et des pesticides sur les matières premières. Certains font des dosages en substances actives et mettent en place des études cliniques, dont le coût varie entre 100 000 et 200 000 euros.

# **Partie 2 :**

# **L'Arthrose**

## 2.1. Définition

L'arthrose est une maladie des articulations. Elle est due à une dégénérescence du cartilage, structure résistante et élastique qui recouvre les extrémités osseuses.

L'OMS définit l'arthrose de la façon suivante (18) :

*« L'arthrose est la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, de développements, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et de kystes sous-chondraux. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaire, épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale. »*

En résumé, l'arthrose se caractérise par cinq points importants :

- ✓ une association de phénomènes mécaniques et biologiques,
- ✓ un déséquilibre entre le cartilage et son environnement,
- ✓ des facteurs génétiques et traumatiques,
- ✓ des modifications radiologiques,
- ✓ et une diversité des présentations cliniques.

L'arthrose affecte n'importe quelle articulation mais celles qui sont les plus touchées sont la hanche (appelée coxarthrose), le genou (appelée gonarthrose) et la colonne vertébrale (appelée arthrose rachidienne) puisqu'elles sont les premières à supporter le poids du corps. Les mains sont fréquemment atteintes également, surtout chez les femmes. On parle alors d'arthrose digitale. Il faut savoir que selon leur localisation, toutes les arthroses n'ont pas les

mêmes fréquence et évolution. Elles n'ont donc pas la même gravité et ne nécessitent pas les mêmes précautions au quotidien.

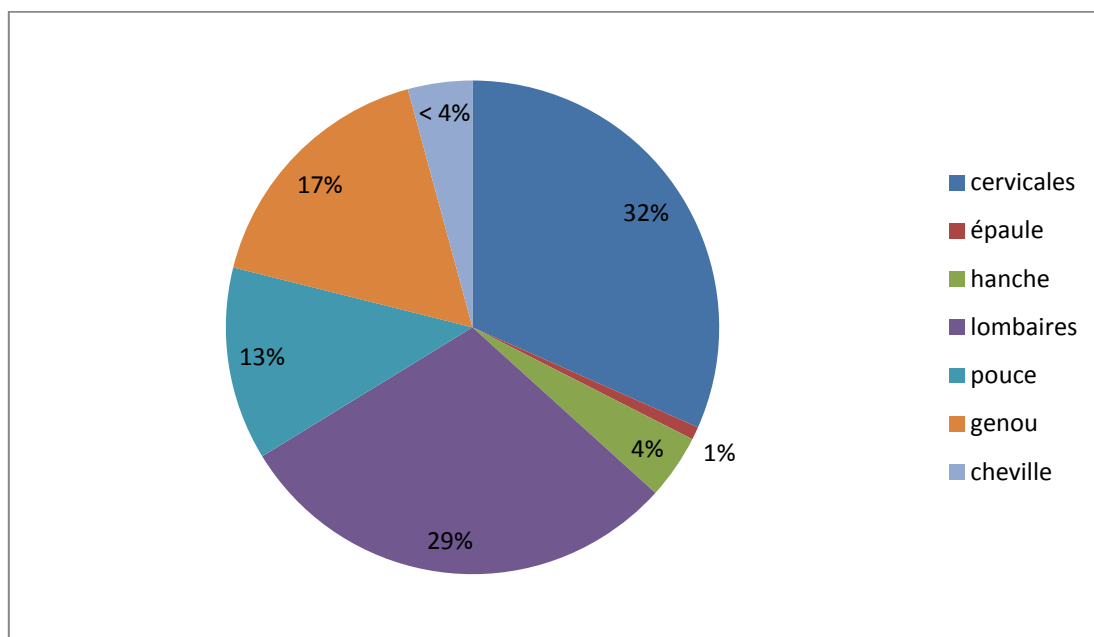


Figure 6 : Répartition moyenne des différentes localisations de l'arthrose<sup>4</sup>

<sup>4</sup> Source : Le site de l'Arthrose, Tout savoir sur l'arthrose, Chiffres clés, sur [www.lesitedelarthrose.com](http://www.lesitedelarthrose.com), consulté le 20/05/2012.



## 2.2. Epidémiologie

L'arthrose est la plus fréquente des maladies rhumatologiques et l'une des plus vieilles au monde. Elle se situe au deuxième rang des maladies chroniques, juste derrière les maladies cardiovasculaires. Elle coûtait près de 2 milliards d'euros en 2002 soit 1,7 % des dépenses de l'assurance maladie, chiffre qui a doublé en 10 ans (19). L'arthrose est une des principales causes de handicap du sujet âgé, la source première d'indication de prothèses de hanche et de genou et donc un problème majeur de santé publique.

Il est difficile d'évaluer précisément l'incidence (nombre de nouveaux cas observés dans une population donnée et pendant une période donnée) et la prévalence (nombre de cas observés dans une population donnée et à un moment donné) de l'arthrose car elle n'évolue pas parallèlement cliniquement et radiologiquement, si bien que les chiffres peuvent varier selon les critères retenus (cliniques, radiologiques ou mixtes).

En France, 10 millions de personnes souffrent d'une arthrose dont la moitié est symptomatique (20). Avec l'augmentation de l'espérance de vie, ce chiffre ne fera qu'augmenter. En effet, on estime qu'en 1900, l'arthrose touchait environ 4 % de la population, en 1988 12,4 % et en 2030 probablement près de 22 % en souffriront (21) (cf. Figure 7).

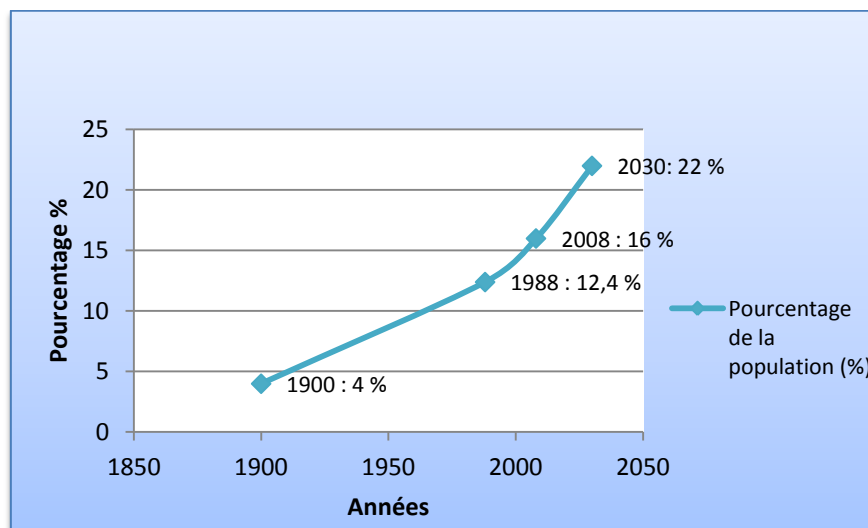


Figure 7 : Estimation du pourcentage de la population atteinte d'arthrose entre 1900 et 2030

Les données actuelles montrent que l'arthrose touche plus de la moitié de la population des plus de 65 ans et 85 % des sujets de plus de 70 ans (cf. Figure 8). Or, on considère qu'en 2020, un quart de la population générale aura plus de 65 ans.

Plus d'hommes que de femmes sont touchés avant 55 ans et inversement, au-delà de 55 ans, plus de femmes souffrent d'arthrose que d'hommes, conséquence de la ménopause (21).

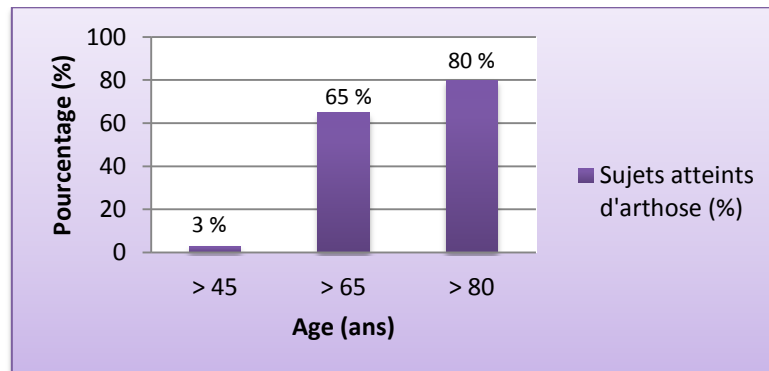


Figure 8 : Incidence des sujets atteints d'arthrose en fonction de l'âge<sup>5</sup>

A l'âge de 55 ans, 5 % des sujets ont une gonarthrose et 3 personnes sur 4 ont une arthrose vertébrale. Il existe une prédominance féminine variable selon les localisations : plus nette aux hanches ou aux doigts qu'aux genoux (21). La prévalence radiologique de l'arthrose dans la tranche d'âge 65-75 ans est de 75 % au rachis, 60 % aux mains, 30 % au genou, 10 % à la hanche. Toutes les autres localisations anatomiques sont inférieures à 10 % (22).

### 2.2.1. Atteinte des membres supérieurs

L'arthrose au niveau des membres supérieurs est rare, en dehors des doigts. Elle est exceptionnelle au poignet et au coude. Au niveau de l'épaule elle est souvent secondaire à des traumatismes, principalement suite à des tendinopathies de la coiffe des rotateurs. L'arthrose de l'épaule représente en moyenne 2 % des arthroses. L'arthrose digitale augmente significativement avec l'âge. Chez les sujets de plus de 70 ans, 90 % des femmes et 80 % des hommes en sont atteints. L'incidence de l'arthrose digitale est estimée à 1 % personnes par an (21).

<sup>5</sup> Source : Le site de l'Arthrose, Tout savoir sur l'arthrose, Chiffres clés, sur [www.lesitedelarthrose.com](http://www.lesitedelarthrose.com), consulté le 20/05/2012.

## 2.2.2. Atteinte des membres inférieurs

En ce qui concerne l'arthrose des membres inférieurs, c'est une affection beaucoup plus fréquente qui touche préférentiellement le genou et la hanche. La coxarthrose et la gonarthrose symptomatiques touchent respectivement en France 1,9 et 4,7 % des hommes et 2,5 et 6,6 % des femmes. 120 000 prothèses de hanche et de genou sont posées chaque année pour cause d'arthrose.

La gonarthrose est la première cause d'incapacité fonctionnelle chronique dans les pays développés. C'est l'articulation la plus souvent touchée. Selon les études, elle toucherait 20 à 30 % des sujets âgés de 60 à 70 ans et 40 à 50 % des sujets de plus de 80 ans (cf. Figure 10). Son incidence est estimée à 2,4 ‰ personnes par an (21).

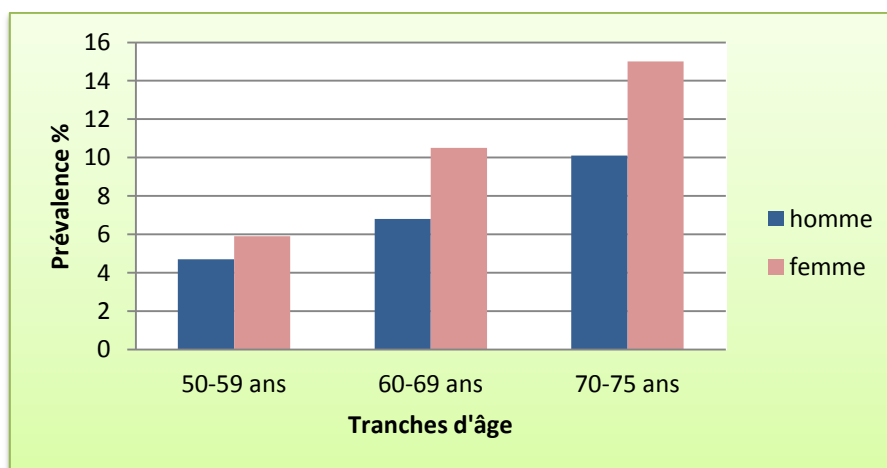


Figure 9 : Prévalence de la gonarthrose en France chez les plus de 50 ans<sup>6</sup>

Pour ce qui est de la coxarthrose, sa prévalence est d'environ 3 % dans la population générale et augmente avec l'âge (cf. Figure 10). Pour 40 % des cas, les hanches supportant une bonne partie du corps, les lésions s'aggravent sur une période de 8 à 10 ans, ce qui entraîne une invalidité très sévère en l'absence de traitement. Dans 5 à 10 % des cas, on observe une destruction très rapide de l'articulation sur 6 mois à 2 ans. Pour les cas restants, les lésions se stabilisent à long terme. L'incidence de la coxarthrose est estimée à 0,8 ‰ personnes par an.

<sup>6</sup> Source : F.GUILLEMIN et al., Prévalence de la gonarthrose et de la coxarthrose douloureuse en France, ACR 2010, Atlanta, nov. 2010.

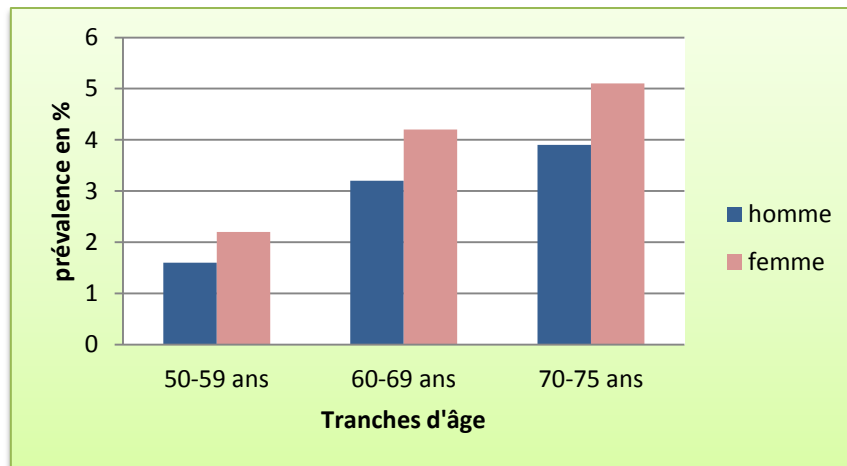


Figure 10 : Prévalence de la coxarthrose en France chez les plus de 50 ans

### 2.2.3. Atteinte de la colonne vertébrale

L'arthrose rachidienne, tout comme la gonarthrose, est la localisation la plus fréquente mais pas la plus invalidante. La symptomatologie s'exprime surtout lorsque l'atteinte est lombaire. C'est la plus fréquente. Une étude anglaise a montré (à partir de données radiologiques) que dans une population de sujets âgés de plus de 50 ans, 84 % des hommes et 74 % des femmes présentent des lésions arthrosiques rachidiennes (23). Ces chiffres révèlent bien l'impact de cette pathologie chez les plus de 50 ans.

## 2.3. Les facteurs de risques

Il existe de nombreux facteurs de risques de l'arthrose (21) (18) :

- ✓ **L'âge** : la fréquence de l'arthrose augmente avec l'âge.
- ✓ **Le sexe** : les arthroses digitales et du genou sont plus fréquentes chez les femmes. On observe également une augmentation de la fréquence après la ménopause.
- ✓ **L'hérédité** : des facteurs génétiques semblent bien exister dans l'arthrose, certains ont été établis pour les arthroses de la main et du genou.
- ✓ **Les anomalies architecturales** : les dysplasies ou les subluxations de la hanche et du genou, anomalies morphologiques de naissance, peuvent favoriser la survenue d'une arthrose.
- ✓ **L'obésité** : de nombreuses études ont montrées que plus le poids est excessif et plus le risque de souffrir d'une arthrose du genou est important. Il est possible qu'une diminution du poids réduise la survenue de la gonarthrose. Le genou étant une articulation portante, il semble évident qu'une trop grande charge facilite la survenue de lésions. La relation entre l'obésité et l'arthrose digitale a également été démontrée (peut-être due à une perturbation du métabolisme ?).
- ✓ **L'activité professionnelle** : certaines professions, responsables du port de charges lourdes ou de flexions répétées du genou, favorisent l'arthrose de cette articulation. De même la coxarthrose est plus fréquente chez les agriculteurs.
- ✓ **Les activités sportives** : en cas de traumatismes mais aussi de surmenage, certains sports plus que d'autres, sont pourvoyeurs de risque accru d'arthrose. Ainsi le football et le rugby pour les genoux, la danse pour les hanches, le base-ball pour les coudes et les épaules, etc.
- ✓ **Les traumatismes articulaires** : les traumatismes importants tels que les fractures et les luxations, mais aussi des incidents plus mineurs, entraînent une augmentation du risque de survenue d'une arthrose. Ainsi pour le genou, des études ont montré que 5 à 10 ans après une ménisectomie (ablation totale ou partielle du ménisque), la

fréquence de survenue d'une gonarthrose était beaucoup plus importante du côté opéré (21% contre 5%).

Tous ces facteurs provoquent un stress au niveau du métabolisme articulaire et auraient donc une incidence sur la destruction du cartilage qui conduit à l'arthrose (cf. Annexe 5).

## 2.4. Clinique

L'arthrose se caractérise par des douleurs, une raideur, des gonflements et déformations au niveau des articulations. Les symptômes de l'arthrose se manifestent progressivement. Cela commence par des douleurs autour de l'articulation et finit par une déformation entravant la mobilité.

C'est une maladie mécanique, c'est-à-dire que l'articulation est douloureuse au mouvement et la douleur se calme au repos. Elle entraîne des déformations des articulations touchées, très nettes au niveau des doigts, avec des nodules à proximité des articulations. En effet, une contrainte sur une articulation ou un geste mal exécuté peuvent provoquer une lésion du cartilage qui entraîne alors l'apparition d'excroissances. Ce sont ces dernières qui sont à l'origine des déformations. L'arthrose peut affecter toutes les articulations mais les plus fréquemment atteintes sont le genou, la hanche, la colonne vertébrale et les doigts. Plusieurs articulations peuvent être touchées, on parle alors de polyarthrose. L'arthrose peut être douloureuse par intermittence, c'est-à-dire avec une alternance de périodes non algiques et de poussées douloureuses aiguës (poussées inflammatoires), faisant souvent suite à une trop forte sollicitation de l'articulation. Ces pics douloureux mènent la plupart du temps le patient à la consultation et par la suite au diagnostic d'arthrose (18) (21).

L'arthrose touche généralement les plus de 50 ans mais elle peut parfois apparaître plus tôt, dès 35 ans et cela en raison de :

- malformations,
- troubles de la statique (genoux rentrés ou sortis),
- microtraumatismes accidentels, professionnels ou sportifs.

C'est pourquoi lorsqu'une articulation est endommagée suite à un accident ou un choc, il est important de laisser un temps de repos avant de solliciter l'articulation pour qu'elle se régénère. Une articulation mal soignée a toutes les chances de se trouver atteinte par l'arthrose plus tard.

En résumé, les signes caractéristiques de l'arthrose sont :

- ✓ douleurs articulaires, au mouvement, qui s'intensifient tout au long de la journée,
- ✓ bruits de frottement au niveau de l'articulation (craquements ou crissements),
- ✓ formation de bosses ou nodules autour de l'articulation (excroissances osseuses, également appelées ostéophytes),
- ✓ déformation articulaire (cf. Figure 11),
- ✓ raideur, manque de souplesse et d'amplitude dans les mouvements,
- ✓ gonflement des articulations,
- ✓ troubles du sommeil dus aux douleurs articulaires.



Figure 11 : Arthrose digitale<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup> Images archivées par le Professeur B de WAZIERES (Service de Médecine Interne et Gériatrie, Centre Hospitalier de Nîmes) disponibles sur [http://www.e-semio.uvsq.fr/modules/main/81\\_main\\_dforme.html](http://www.e-semio.uvsq.fr/modules/main/81_main_dforme.html), consulté le 20/05/12.

Les signes cliniques caractéristiques selon la localisation de l'arthrose sont décrits dans le tableau suivant (cf. Tableau 1) :

Dénomination	Localisation	Signes cliniques
<b>Omarthrose</b>	Epaule	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur intense à la mobilisation,</li> <li>- mouvements limités,</li> <li>- irradiations de la douleur au niveau cervical, brachial et parfois aberrante (sternal).</li> </ul>
<b>Arthrose digitale</b>	Doigts	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur modérée à la mobilisation, surtout face dorsale, qui évolue de façon chronique ou par poussée inflammatoire,</li> <li>- dérouillage matinal à la flexion-extension des doigts (inférieur à 15 minutes),</li> <li>- gonflement et engourdissement des extrémités des doigts,</li> <li>- déformation articulaire et formation de pseudo-kyste autour de l'articulation,</li> <li>- mobilité réduite avec le temps, enraidissement.</li> </ul>
<b>Coxarthrose</b>	Hanche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur à l'effort, se calmant au repos, parfois poussée inflammatoire nocturne, réveillée au lever d'une chaise, à la marche, à la montée d'escaliers,</li> <li>- douleur au niveau du pli de l'aîne et parfois irradiation au genou,</li> <li>- dérouillage matinal,</li> <li>- gêne fonctionnelle : raideur, limitation de la flexion, boiterie.</li> </ul>
<b>Gonarthrose</b>	Genou	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur à la mobilité, diffuse,</li> <li>- perception tactile et audible de craquements à la flexion,</li> <li>- déformation du genou, gonflement,</li> <li>- marche difficile : parfois boiterie.</li> </ul>
<b>Cervicarthrose</b>	Cervicales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur à la mobilité au niveau du cou, parfois irradiation aux membres supérieurs,</li> <li>- amplitude des mouvements limitée,</li> <li>- sensation de courbatures cervico-scapulaires,</li> <li>- céphalées, douleurs orbitaires, sensations vertigineuses, dysphagie...</li> </ul>
<b>Lombarthrose</b>	Lombaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lombalgie chronique (lumbago, sciatique...),</li> <li>- douleurs à la pression des épineuses des vertèbres lombaires, irradiations vers les fesses,</li> <li>- évolution intermittente ou aggravation progressive,</li> <li>- posture courbée,</li> <li>- contractures musculaires para-vertébrales,</li> <li>- signes neurologiques déficitaires à la marche.</li> </ul>

Tableau 1: Signes cliniques selon la localisation de l'arthrose (21)



## 2.5. Diagnostic

Le diagnostic de l'arthrose repose principalement sur deux critères : l'**examen clinique** et la **radiographie**. Un bilan sanguin peut être demandé quand la symptomatologie et les images radiologiques sont douteuses, afin d'écartier d'autres pathologies articulaires.

### 2.5.1. L'examen clinique

Le diagnostic d'arthrose commence toujours par un examen clinique approfondi afin d'évaluer la symptomatologie. Il prend en compte :

- ✓ la localisation (ou topographie),
- ✓ l'inspection de l'articulation : gonflement, déformation, nodules, épanchement liquidien...,
- ✓ les manipulations des articulations, palpations : réveil de la douleur à la pression et/ou à la mobilisation, amplitude des mouvements (21).

L'interrogatoire est également un élément très important, puisqu'il permet de connaître :

- ✓ le type de douleur : intensité, ancienneté et mode évolutif (aigu, progressif, intermittent, déclenché ou non par des mouvements...),
- ✓ l'horaire mécanique ou inflammatoire : la nuit, dérouillage matinal...,
- ✓ les antécédents : traumatismes, injections intra ou péri-articulaires, autres atteintes articulaires déjà connues, antécédents familiaux d'arthrose (surtout pour l'arthrose digitale), obésité, sport ...,
- ✓ l'activité professionnelle (18) (21).

### 2.5.2. La radiographie

La radiologie permet de confirmer le diagnostic. Les signes caractéristiques sont :

- ✓ le **pincement de l'interligne articulaire** : diminution de l'espace entre les deux têtes osseuses de l'articulation provoquée par la diminution et la destruction du cartilage,

- ✓ la présence d'**ostéophytes** : excroissances osseuses qui élargissent les contours articulaires au cliché,
- ✓ la **condensation** (épaississement) ou non **de l'os sous-chondral**, situé sous le cartilage, au niveau du pincement articulaire,
- ✓ la présence de **géodes** (cavités osseuses) : elles reflètent la résorption (disparition du tissu osseux) au sein de la condensation, elles sont le signe de tentatives de réparation du cartilage défectueux (21).

Ces signes sont illustrés au niveau de la Figure 12.

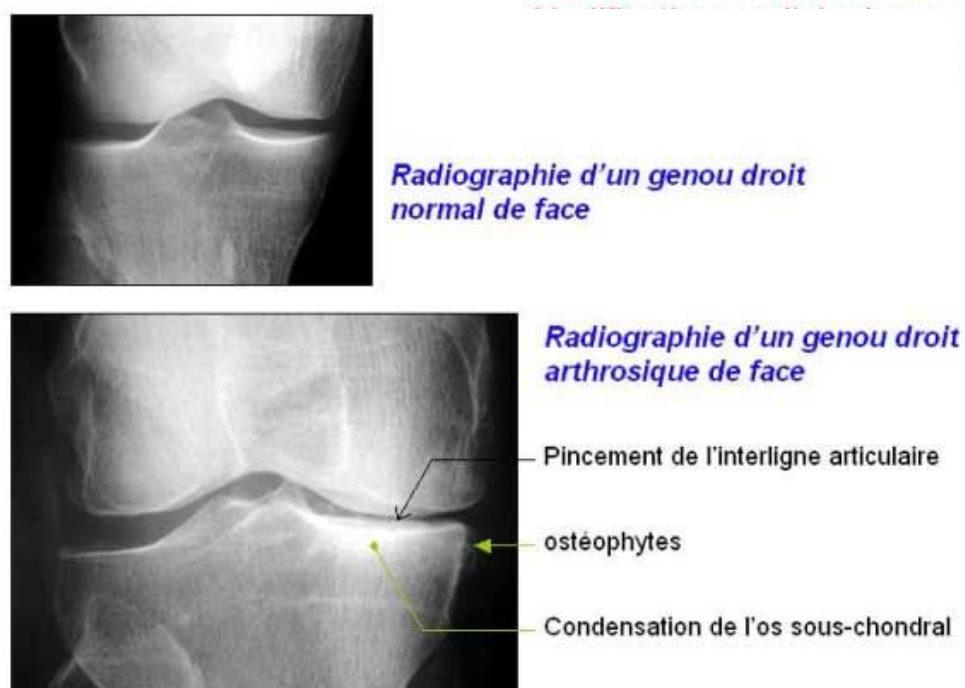


Figure 12 : Modifications radiologiques liées à l'arthrose<sup>8</sup>

La radiographie conventionnelle est la technique actuellement utilisée et validée pour suivre la progression de l'arthrose au niveau du genou et de la hanche.

### 2.5.3. Le bilan sanguin

Il n'existe actuellement aucun marqueur biologique de l'arthrose. Cependant, lorsque le diagnostic est douteux, des examens sanguins peuvent être utiles afin d'éliminer d'autres

<sup>8</sup> Sources : [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0B-dossier-arthrose/A0\\_definition.asp](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0B-dossier-arthrose/A0_definition.asp), consulté le 20/05/12.

pathologies articulaires comme la goutte ou la polyarthrite rhumatoïde par exemple. Ces examens sont :

- ✓ Numération de Formule Sanguine (NFS) : normale,
- ✓ Vitesse de Sédimentation (VS) et/ou Protéine C Réactive (CRP) : normale ou légèrement augmentée,
- ✓ Uricémie : normale (nulle).

## 2.6. Diagnostics différentiels

Les douleurs localisées au niveau des doigts, du genou et de la hanche, peuvent être causées par d'autres maladies articulaires qui touchent d'autres parties de l'articulation : membrane synoviale et os-sous-chondral, telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante (cf. Figure 13).

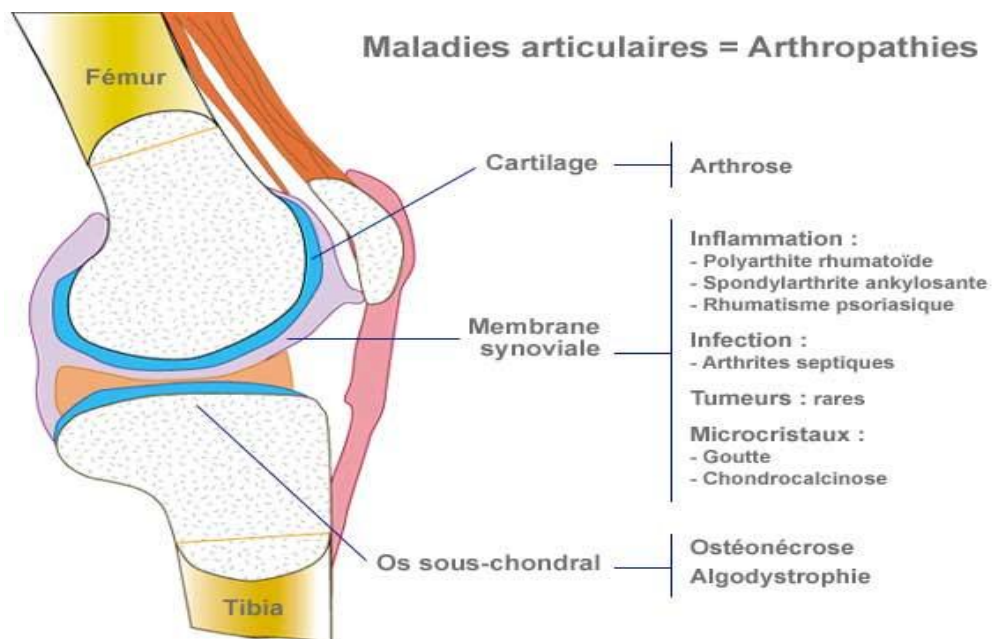


Figure 13 : Les différentes maladies articulaires<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Figure tirée du site web : [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/qu-est-ce-que-la-rhumato/01\\_arthropathie.asp](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/qu-est-ce-que-la-rhumato/01_arthropathie.asp), consulté le 20/05/12.

Les principaux diagnostics différentiels, qui concernent surtout pour l'arthrose digitale et l'arthrose du genou et de la hanche, sont reportés dans le tableau suivant (cf. Tableau 2). Une atteinte au niveau des articulations de la main peut être causée par d'autres maladies telles que la goutte et le rhumatisme psoriasique. Une atteinte de la hanche ou du genou peut être due à de l'ostéonécrose, de l'algodystrophie, une fracture,... (cf. Tableau 2) (21).

Arthrose	Diagnostic différentiel
Arthrose digitale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>La goutte</b> : essentiellement masculine, antécédents de crises à d'autres articulations (gros orteil), début plus jeune.</li> <li>- <b>Le rhumatisme psoriasique</b> : mêmes aspects cliniques et radiologiques possibles, mais beaucoup plus rare. Il y a presque toujours un psoriasis, souvent un syndrome inflammatoire et l'atteinte d'autres articulations.</li> </ul>
Coxarthrose et Gonarthrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ostéonécrose</b> : nécrose (arrêt de la vascularisation) du tissu osseux, intérêt de l'IRM pour le diagnostic.</li> <li>- <b>Algodystrophie</b> : douleur intense impotente au niveau d'une articulation, aspect radiographique différent.</li> <li>- <b>Fracture</b> de fatigue sous chondrale ou du col fémoral</li> <li>- <b>Chondromatose synoviale</b> : rare, atteinte de la membrane synoviale avec hyperproduction liquidienne, et parfois l'apparition de corps étrangers calcifiés au sein de l'articulation. Intérêt de l'arthrographie pour le diagnostic.</li> <li>- <b>Synovite villo-nodulaire</b> : atteinte de la membrane synoviale, très rare, plutôt chez l'adulte jeune, intérêt de l'IRM pour le diagnostic.</li> </ul>

Tableau 2 : Principaux diagnostics différentiels de l'arthrose

## 2.7. Physiopathologie de l'arthrose

Pour expliquer la physiopathologie de cette maladie, il faut déjà comprendre le fonctionnement normal de l'articulation.

### 2.7.1. L'articulation

L'articulation (cf. Figure 14) permet le mouvement entre deux os. Elle comprend l'os sous-chondral (1), le cartilage (2), le tissu synovial (3) (liquide synovial et membrane synoviale) et les structures péri-articulaires (4) (capsule et ligaments). La défaillance d'au moins un de ces éléments conduit, à terme, à une altération du cartilage articular et donc de la fonction articulaire.

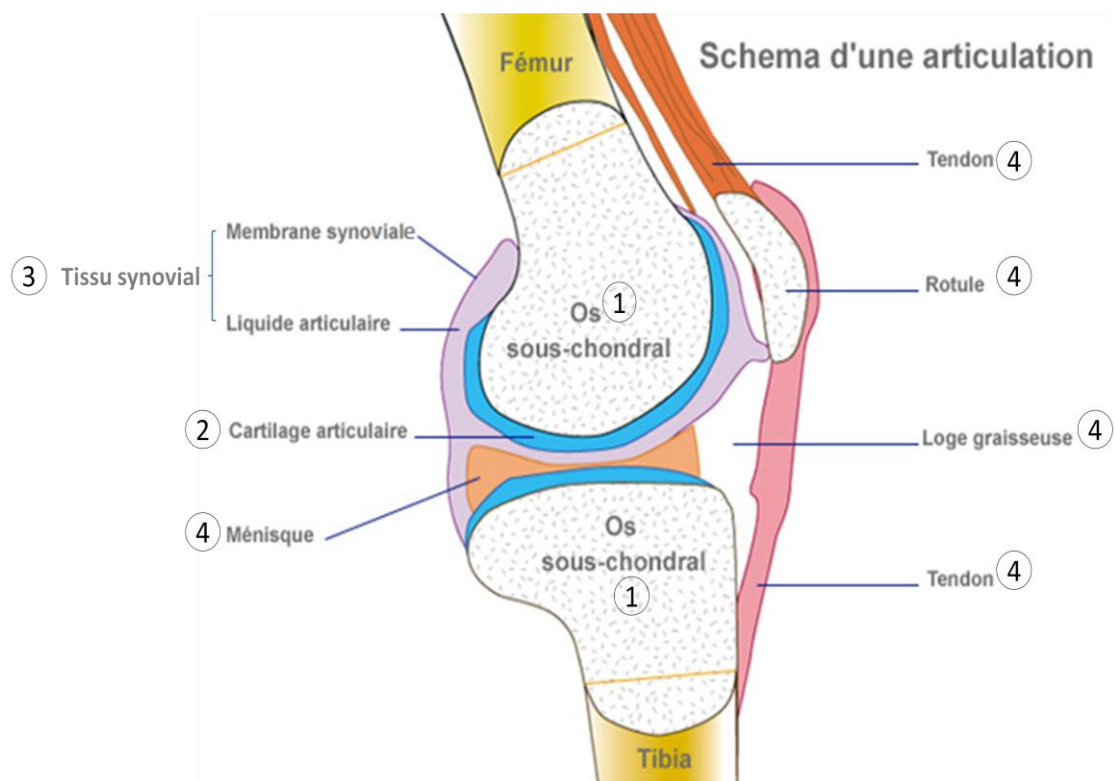


Figure 14: Schéma d'une articulation<sup>10</sup>

<sup>10</sup> Schéma tiré du site : [http://www.rumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/qu-est-ce-que-la-rhumato/06\\_articulation.asp](http://www.rumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/qu-est-ce-que-la-rhumato/06_articulation.asp), consulté le 3/06/12.

### **2.7.1.1. L'os sous-chondral**

Le tissu osseux qui se situe juste sous le cartilage est appelé os « sous-chondral ». Il représente une zone de transition entre le cartilage et l'os. Son épaisseur est comprise entre 0,1 et 2 mm, selon la localisation de l'articulation. Il joue un rôle primordial dans l'amortissement des chocs au niveau de l'articulation, en minimisant le stress mécanique du tissu cartilagineux (50 % de l'amortissement articulaire). Contrairement au tissu cartilagineux, l'os sous-chondral est innervé et vascularisé. La vascularisation de l'os sous-chondral semble jouer un rôle nutritif pour les couches profondes du cartilage et pendant la croissance. Cependant, ce rôle nutritif est absent chez l'adulte. Le remodelage de l'os sous-chondral diminue en cas d'activité physique et dans les zones à fortes contraintes mécaniques, comme le genou. En revanche, dans la maladie arthrosique, le remodelage de l'os sous-chondral s'accélère et forme des ostéophytes (24).

### **2.7.1.2. Le tissu synovial**

Le tissu synovial est composé de la membrane synoviale et de son liquide, la synovie. Les cellules qui composent la membrane synoviale sont appelées synoviocytes. La membrane synoviale tapisse la face interne de la capsule des articulations mobiles (cf. Figure 14, p 53). Elle forme des replis et a pour fonction de nourrir et lubrifier les surfaces articulaires en produisant le liquide synovial, d'aspect semblable au blanc d'œuf (d'où son nom, tiré du latin *ovum* qui signifie œuf). La synovie sert d'interface d'échanges entre le cartilage et le tissu osseux, en l'absence de vaisseaux sanguins. Elle contient tous les éléments nutritifs nécessaires au bon fonctionnement des chondrocytes. Elle se compose d'acide hyaluronique et de liquide interstitiel filtré du plasma. Le liquide synovial contient également des phagocytes, qui permettent d'éliminer les microorganismes et débris issus de l'usure normale ou des lésions de l'articulation. Il a pour fonction d'atténuer la friction en lubrifiant l'articulation, d'absorber les chocs, de fournir de l'oxygène et nutriments aux chondrocytes et d'éliminer les déchets métaboliques produits par ces derniers.

Plus une articulation reste immobile et plus le liquide synovial devient visqueux. La sécrétion du liquide synovial s'active au mouvement, ce qui entraîne une diminution de la viscosité. C'est pourquoi, à mesure que l'activité physique se prolonge, la quantité de synovie

augmente permettant ainsi de diminuer les forces de compression qui s'exercent sur l'articulation.

### 2.7.1.3. Les structures péri-articulaires

Le schéma suivant (cf. Figure 15) présente les différentes structures articulaires et péri-articulaires :

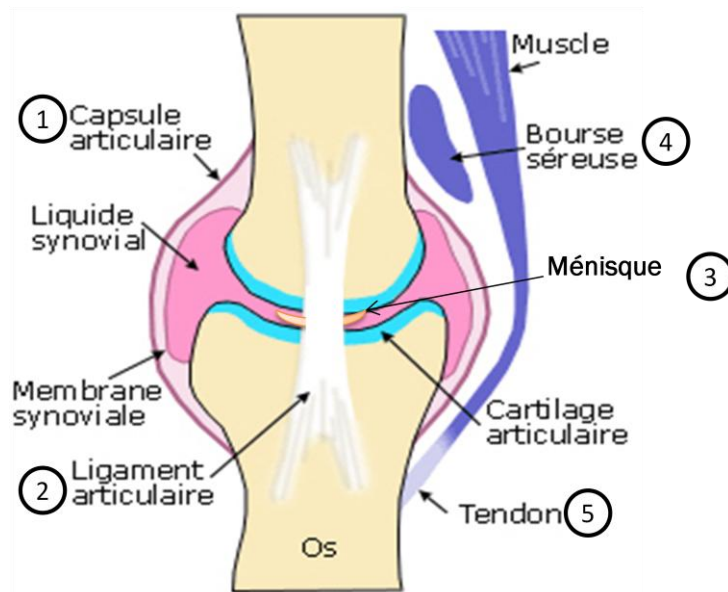


Figure 15 : Les structures articulaires et péri-articulaires de l'articulation<sup>11</sup>

- **La capsule articulaire (1)**: c'est l'enveloppe fibreuse et élastique qui entoure et délimite les articulations mobiles. Les capsules articulaires contribuent, avec les ligaments, à maintenir en contact les structures de l'articulation et à en assurer la stabilité.
- **Les ligaments articulaires (2)**: ce sont des tissus conjonctifs fibreux blanchâtres, très résistants et élastiques. Les ligaments unissent les os entre eux.
- **Le ménisque (3)** : c'est une petite structure fibrocartilagineuse ayant la forme d'un croissant (du grec *mêniskos* = croissant), située entre deux surfaces articulaires mobiles (les plus importants se retrouvent dans le genou et la mâchoire). Le

<sup>11</sup> Schéma tiré du site : [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/ArticleInteret.aspx?doc=latr\\_anatomie\\_lefrancois\\_2004\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/ArticleInteret.aspx?doc=latr_anatomie_lefrancois_2004_pm), consulté le 06/06/2012.

ménisque forme un coussin dans l'articulation, qui permet le contact intime entre les surfaces et le glissement de l'articulation, tout comme l'amortissement des impacts.

- **Les bourses séreuses (4)** : ce sont de petites poches closes constituées de tissu conjonctif remplies de liquide synovial. Les bourses sont fixées aux os à proximité des articulations et empêchent le contact direct entre un os et un tendon, par exemple. Ainsi, elles facilitent le glissement des structures et permettent d'amortir les mouvements.
- **Les tendons (5)** : ce sont des bandelettes de tissus fibreux peu innervées (absence ou quasi-absence de nerfs) et peu ou pas vascularisées, qui relient les muscles aux os. Ils sont très résistants du fait de leur structure organisée en faisceaux de fibres de collagène. Le tendon permet le mouvement de l'articulation avec l'aide du muscle auquel il est relié.

#### **2.7.1.4. Le cartilage**

Le cartilage est un tissu conjonctif, avasculaire et non innervé (cf. Figure 16, p 57). Au niveau des articulations, le cartilage est de type fibreux, sa structure dense lui permet de résister aux tractions. Il est composé de **chondrocytes** qui sont le seul type de cellules présentes et qui représentent 5 à 10 % du volume du cartilage. Les chondrocytes ont pour rôle de maintenir et réparer les protéines présentes au sein du cartilage. Ces protéines qui constituent la matrice, sont les **fibres de collagènes**, les **protéoglycanes** et celles dites « non collagènes ». Les chondrocytes organisent tous ces éléments, tirés du liquide synovial, en une structure unique très différenciée. En effet, de la surface à l'os sous-chondral, s'observe une variation de la forme, de la taille des cellules, de l'orientation des fibres de collagènes, du contenu en eau et en protéoglycanes (21).



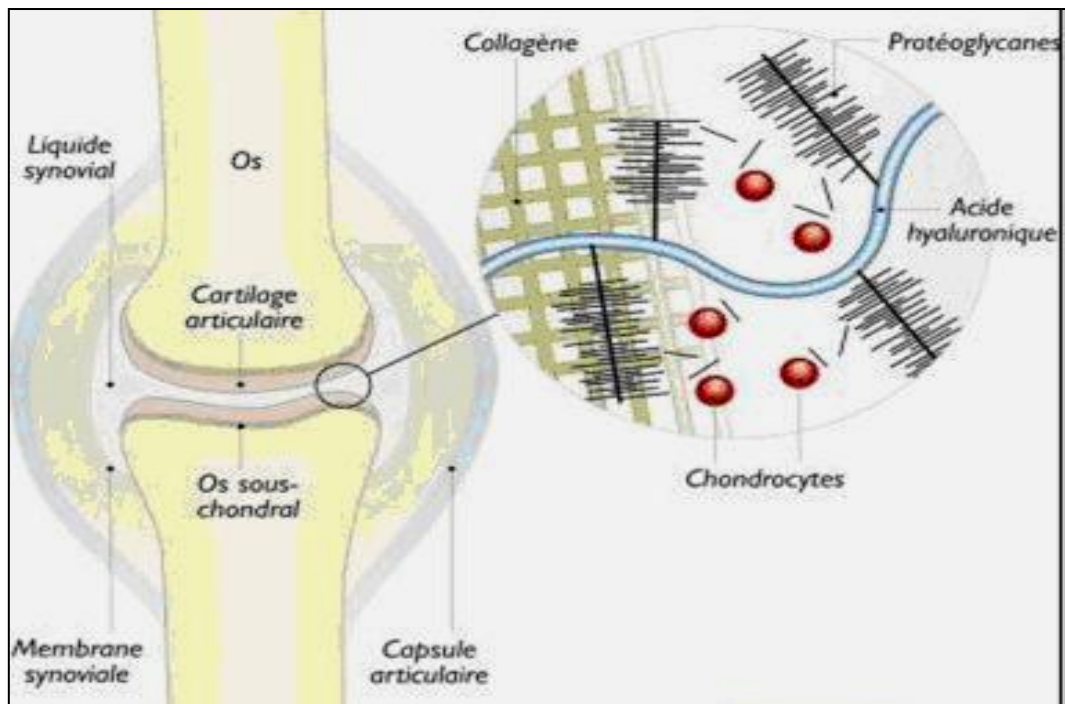


Figure 16 : Structure du cartilage articulaire<sup>12</sup>

#### 2.7.1.4.1. Principaux composants du cartilage

- **L'eau :**

L'eau est l'élément le plus présent dans le cartilage. La couche superficielle est composée à 80 % d'eau et la zone profonde à 65 %. L'eau est répartie dans les espaces entre les protéoglycanes et les fibres de collagène. Elle permet une plus grande résistance aux forces compressives et intervient dans le transport des solutés, contribuant ainsi à la lubrification articulaire.

- **Le collagène :**

Le cartilage articulaire est composé de 90 à 92 % de fibres de collagène de type 2. Cette protéine, qui est la plus abondante dans l'organisme, est responsable de la rigidité. Elle confère au tissu cartilagineux une résistance mécanique aux tractions.

- **Les protéoglycanes :**

Un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un GlycosAminoGlycanes (GAG).

<sup>12</sup> Schéma tiré du site : <http://www.labrha.com/glucosamine-place-dans-le-cartilage-articulaire.aspx>, consulté le 6/06/2012.

Les monomères de protéoglycane assemblés forment les agrégates et chaque agrégate est attaché à une molécule d'acide hyaluronique, composant ainsi des macro-agrégats de très haut poids moléculaire (cf. Figure 17 et Figure 18).

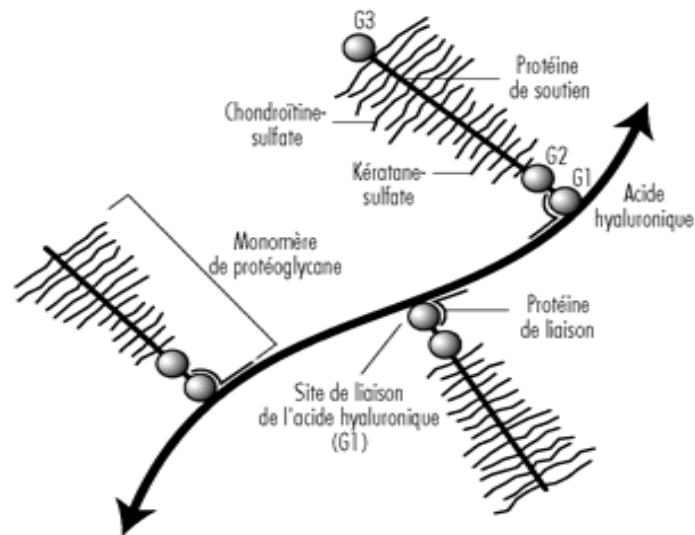


Figure 17 : Agrégat de protéoglycane.  
G1, G2 et G3 sont des structures Globulaires localisée sur la protéine de soutien.<sup>13</sup>

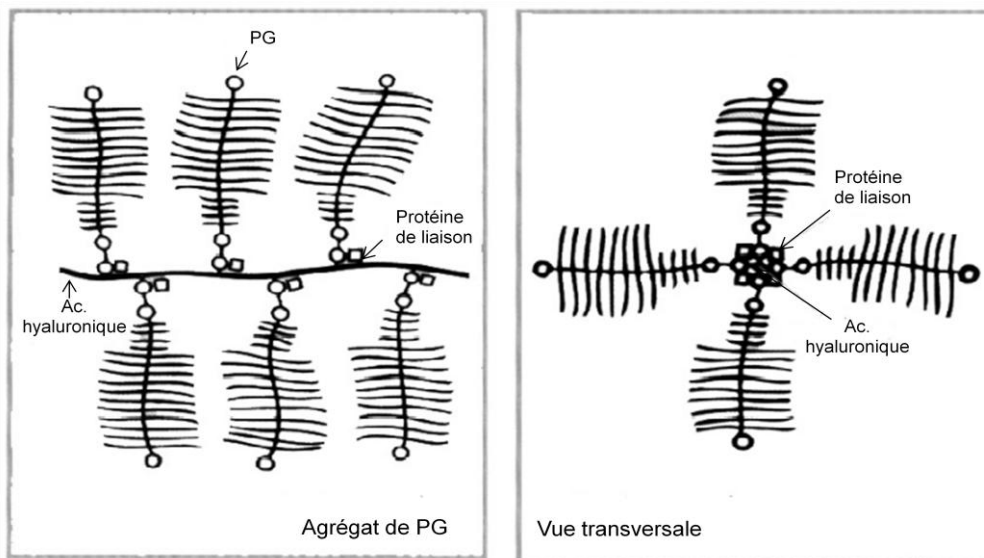


Figure 18 : Différentes vues d'un agrégat de protéoglycane<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Schéma tiré du site : [http://www.ilo.org/safework\\_bookshelf/french?content&nd=857170061](http://www.ilo.org/safework_bookshelf/french?content&nd=857170061), consulté le 6/06/2012.

<sup>14</sup> Schéma tiré de la présentation de J-P. Pujol, Laboratoire de biochimie du tissu conjonctif, Université de Caen, disponible sur : [http://www.observatoire-du-mouvement.com/upload/contenu/puj\\_arthrose2\(1\).pdf](http://www.observatoire-du-mouvement.com/upload/contenu/puj_arthrose2(1).pdf), consulté le 6/06/2012.

Les GAG jouent un rôle important dans la structure du cartilage. Ils sont composés de la répétition de deux oses (unité disaccharidique) :

- une hexosamine : glucosamine ou galactosamine ;
- et un autre ose ou acide hexuronique : galactose, acide glucuronique et acide iduronique (25).

L'assemblage de ces unités disaccharidiques forme une chaîne linéaire sulfatée (sauf pour l'acide hyaluronique) à l'origine du GAG. C'est par le groupement sulfaté que le GAG se lie à une protéine formant ainsi le protéoglycane (cf. Figure 19). Seul l'acide hyaluronique n'est pas fixé à une protéine centrale du fait de l'absence de ce groupement. Ce dernier confère au cartilage son élasticité et sa capacité d'amortir les forces mécaniques (21).

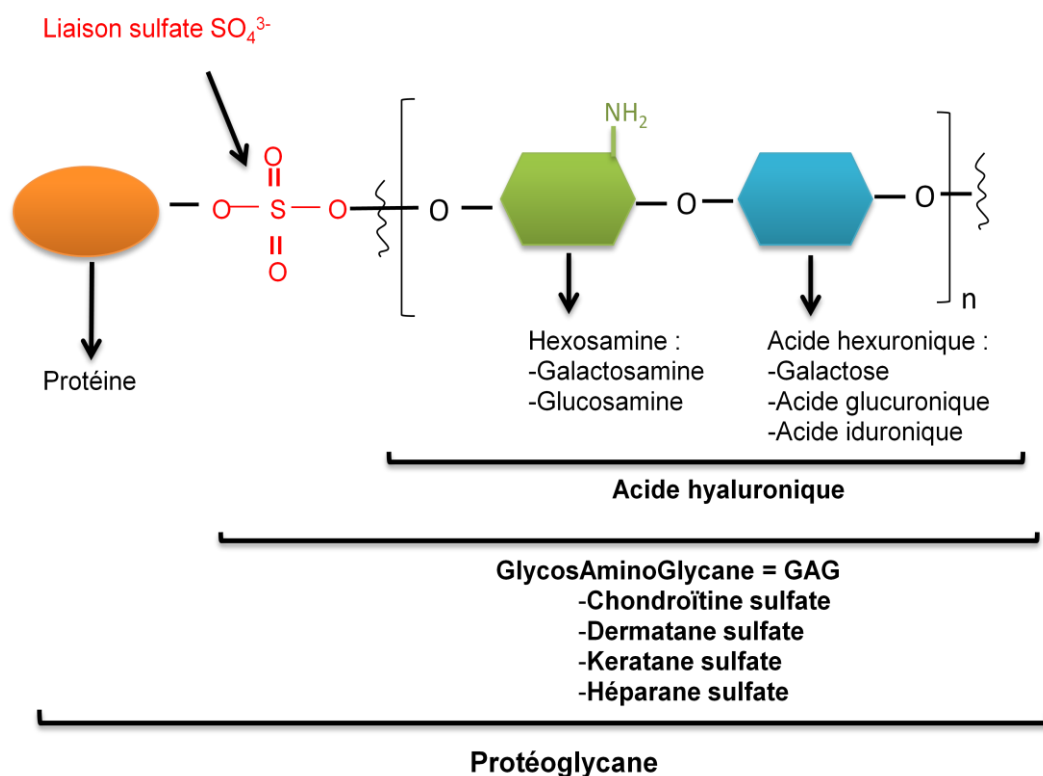


Figure 19 : Structure d'un protéoglycane

La D-Glucosamine est l'hexosamine de base des GAG, elle permet leur synthèse (cf. Annexe 7). Cette molécule est présente dans tous les tissus conjonctifs et est un précurseur des synthèses biochimiques des protéines glycosylées et lipides de l'organisme. Elle intervient

dans les voies métaboliques conduisant à la synthèse de l'héparine, de la chondroïtine ou de l'acide sialique.

Les différents types de GAG et leurs principales localisations dans l'organisme sont répertoriés dans le tableau suivant (cf. Tableau 3) :

GAG	Localisation
<b>Chondroïtine sulfate</b>	Cartilage élastique et hyalin, os derme et cornée.
<b>Dermatane sulfate</b>	Derme, tendon, ligament, cartilage fibreux.
<b>Kérotane sulfate</b>	Cartilage, cornée.
<b>Sulfate d'héparane (héparine)</b>	Foie, poumon, aorte.
<b>Acide hyaluronique</b>	Peau, cartilage (liquide synovial), humeur vitrée.

Tableau 3 : les GAG et leurs principales localisations<sup>15</sup>

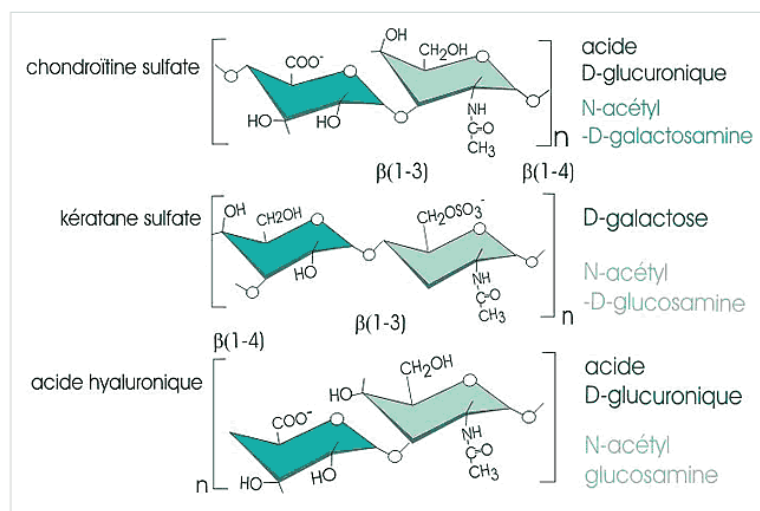


Figure 20 : Exemple de GAG<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Informations tirées du site : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Glycosaminoglycane>, consulté le 6/06/2012.

<sup>16</sup> Figure tirée du site : [http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell\\_diffusion/gbb.cel.fa.103.b3/content/images/fig14a.gif](http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.103.b3/content/images/fig14a.gif), consulté le 6/06/2012.

#### 2.7.1.4.2. Structure du cartilage

Quatre couches sont identifiées (Figure 21):

- **Une couche superficielle** (zone I) : très mince, acellulaire, disposition parallèle des fibrilles, riche en eau et en fibronectine, permet une résistance aux forces de tension très importantes et régule la perméabilité du cartilage (barrière aux grosses molécules et anticorps).
- **Une couche moyenne** (zone II) : plus épaisse, moins dense, riche en protéoglycanes, cellules arrondies et riches en organites de synthèse.
- **Une couche profonde** (zone III) : chondrocytes disposés en colonnes perpendiculaires à la surface articulaire, fibrilles épaisses, encore plus riche en protéoglycanes mais teneur faible en eau.
- **Une couche de transition calcifiée** (zone IV) : couche de cartilage calcifié, interface entre le cartilage et l'os sous-chondral où s'amarrent les fibres de collagène de la couche moyenne.

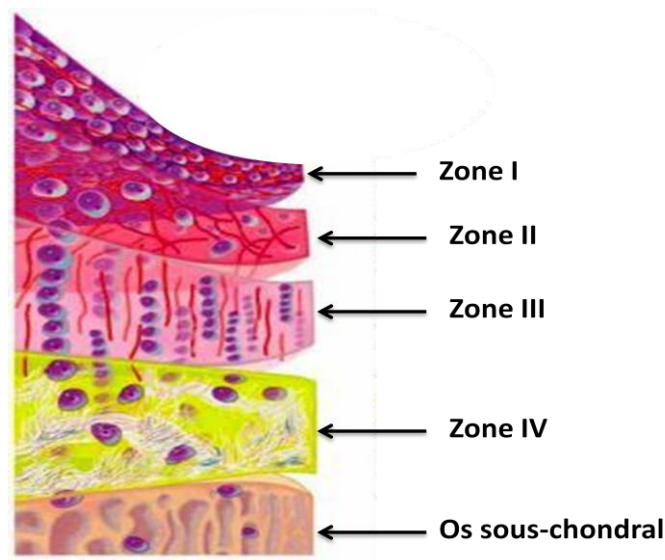


Figure 21 : Les différentes couches du cartilage<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Image tirée du site : <http://www.labrha.com/glucosamine-place-dans-le-cartilage-articulaire.aspx>, consulté le 6/06/2012.

#### **2.7.1.4.3. Propriétés du cartilage**

Le cartilage est un matériel visco-élastique biphasique du fait de sa composition à la fois solide et liquide. La viscosité, caractéristique des liquides, et l'élasticité, caractéristique des solides, sont deux phénomènes physiques importants dont dépend l'intégrité de l'articulation lors de la mise en charge ou compression. La capacité du cartilage à supporter la déformation et à revenir à l'état initial est fondamentale dans la lubrification articulaire et circulation liquidienne. Une augmentation de la concentration en eau et une réduction de celle en protéoglycanes diminue la rigidité du cartilage et élève la perméabilité de la matrice. Ces propriétés confèrent ainsi au cartilage son rôle dans la répartition et la transmission des contraintes sous l'effet de la charge et sa capacité à absorber les chocs (21).

#### **2.7.1.4.4. Evolution du cartilage**

A l'âge adulte, le cartilage passe par trois stades. Le stade I correspond au cartilage normal décrit précédemment, dans ce cas l'articulation fonctionne normalement. Puis vient le stade II ou cartilage sénescence, lorsque le cartilage perd une partie de ses possibilités de réparation et ne répond plus aussi bien au stress mécanique. Des modifications structurales et biochimiques se produisent affaiblissant ses propriétés biomécaniques. En effet, les GAG sont plus courts, ce qui entraîne une moins bonne rétention d'eau et donc un dessèchement. De plus, des fissures du cartilage sont observées suite à des fractures de la trame collagénique usée et non renouvelée. Enfin, le stade III correspond au cartilage arthrosique, les lésions cartilagineuses provoquent un pincement articulaire. Des ostéophytes apparaissent et l'os sous-chondral se condense (s'épaissit). L'articulation est dite « arthrosique » (21).

### **2.7.2. L'articulation arthrosique**

Le cartilage s'altère progressivement avec l'âge et peut s'user de façon anormale et prématurée lorsqu'un déséquilibre se crée au niveau de l'articulation. En effet, l'articulation est soumise à des forces de compression et de tension très importantes qui peuvent endommager les ligaments et tendons, éléments clés de la stabilité articulaire. Lorsque l'articulation est usée, de petits fragments se détachent et constituent des corps étrangers

libres qui deviennent sources d'inflammation. Le cartilage s'altère peu à peu, il se fend, s'amincit puis les os se frottent l'un à l'autre. La fluidité du mouvement est alors entravée et ce dernier devient douloureux. Des excroissances osseuses anormales se développent, accentuant d'autant plus les phénomènes douloureux (18) (21).

L'arthrose se caractérise donc par des lésions cartilagineuses, osseuses, synoviales et capsulaires. Le pincement artulaire, l'apparition d'ostéophytes et la condensation de l'os sous-chondral en sont des éléments caractéristiques (cf. Figure 22).



Figure 22 : Evolution d'une articulation arthrosique<sup>18</sup>

L'initiation du processus arthrosique reste encore mal comprise. Histologiquement, le cartilage évoluerait en quatre phases (26) :

- ✓ Phase I : perte de l'aspect lisse et apparition de microfissures ;
- ✓ Phase II : fissuration, les microfissures s'approfondissent le long des fibrilles de collagène. Des îlots de chondrocytes apparaissent en périphérie des lésions ainsi qu'en surface ;
- ✓ Phase III : érosion, détachement de lambeaux de cartilage qui se retrouvent dans la cavité articulaire ;

<sup>18</sup> Image tirée du site : [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/OB-dossier-arthrose/A0\\_definition.asp](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/OB-dossier-arthrose/A0_definition.asp), consultée le 13/06/2012.

- ✓ Phase IV : mise à nu de l'os sous-chondral qui correspond à la phase terminale. Une inflammation synoviale peut être observée dès les stades précoces.

En parallèle de cette chondrolyse (destruction du cartilage), une ostéosclérose (accroissement de la densité osseuse) sous-chondrale apparaît et en périphérie de cette zone, se forment des ostéophytes (excroissance osseuse).

Au niveau biochimique, l'arthrose est le résultat d'un déséquilibre entre anabolisme et catabolisme de la matrice extracellulaire du cartilage. En effet, le cartilage est soumis en permanence à un équilibre entre mécanismes de dégradation, sous l'influence de cytokines destructrices, et mécanismes de réparation, sous l'effet de cytokines modulatrices et des facteurs de croissance.

Ce déséquilibre est provoqué par :

- une synthèse accrue de metalloprotéases, enzymes dégradant les protéines collagéniques et non collagéniques de la matrice, une diminution de la synthèse d'inhibiteurs naturels des protéases (les TIMP : Tissue Inhibitors of Matrix Metalloprotease),
- une inhibition de la synthèse de la matrice fonctionnelle par le chondrocyte (21).

En plus de ce déséquilibre, une apoptose (mort cellulaire) accélérée des chondrocytes ainsi qu'une activation chondrocytaire est observée. Cette activation rend apte les chondrocytes à synthétiser différents protéases et médiateurs pro-inflammatoires. Elle implique des facteurs locaux, généraux, génétiques et environnementaux. Le poids de chacun de ces facteurs dépend de la localisation de l'articulation (articulation portante ou non portante) et du compartiment touché (couche superficielle ou profonde...) (21).



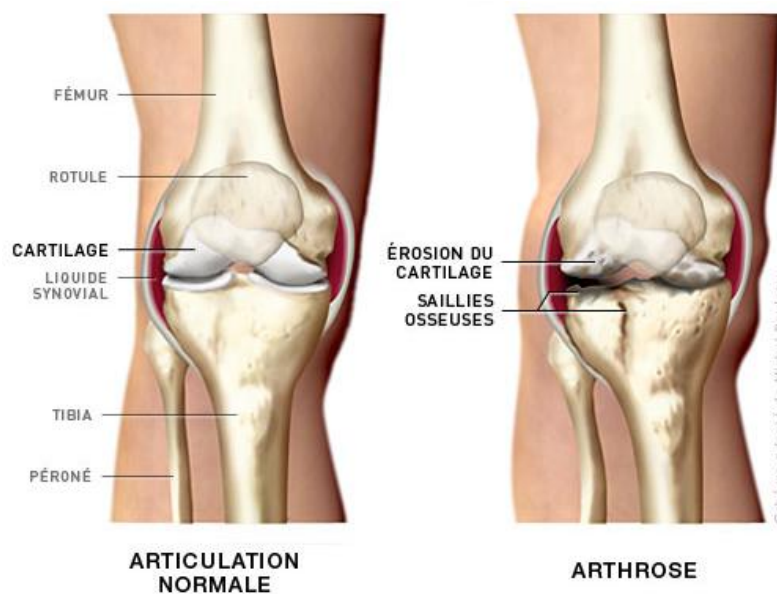


Figure 23 : Arthrose du genou<sup>19</sup>

### 2.7.3. Mécanismes de dégradation du cartilage au cours de l'arthrose

Différentes enzymes et médiateurs sont impliqués dans la destruction du cartilage au cours de l'arthrose (cf. Figure 25). Ces éléments sont produits par le chondrocyte lui-même. Cependant, le tissu synovial peut également activer la synthèse de nombreux médiateurs impliqués dans la destruction du cartilage (cytokines, protéases). Ces éléments libérés dans la cavité articulaire viennent alors aggraver les phénomènes de dégradation enclenchés par le chondrocyte. L'os sous-chondral pourrait également participer aux phénomènes de destruction de la matrice, probablement par le biais d'une sécrétion d'enzymes protéolytiques par les cellules osseuses.

#### 2.7.3.1. Les métalloprotéases ou métalloprotéinases (MMP : Matrix MetalloProteinase)

Ces enzymes sont majoritairement à l'origine de la destruction du cartilage au cours du processus arthrosique. Elles possèdent, comme leur nom l'indique, un ion métallique au niveau de leur site actif qui participe à la catalyse de la coupure de la liaison peptidique

<sup>19</sup> Image tirée du site : [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=arthrose\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=arthrose_pm), consulté le 20/06/2012.

(présente dans les protéines comme le collagène et les protéoglycanes). Elles sont actives sous pH neutre et donc dans les milieux extracellulaires, en particulier dans la matrice cartilagineuse. Il existe des douzaines de MMP différentes, dont certaines restent liées aux membranes cellulaires (MT-MMP : Membrane Type Matrix Metalloproteinase). Elles sont synthétisées par les chondrocytes et synoviocytes sous l'effet des cytokines. L'agrécane est une métalloprotéase qui joue un rôle majeur dans la dégradation de la matrice puisqu'elle clive le domaine interglobulaire de l'agrécane (cf. Figure 24). Elle appartient à la famille des ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin).

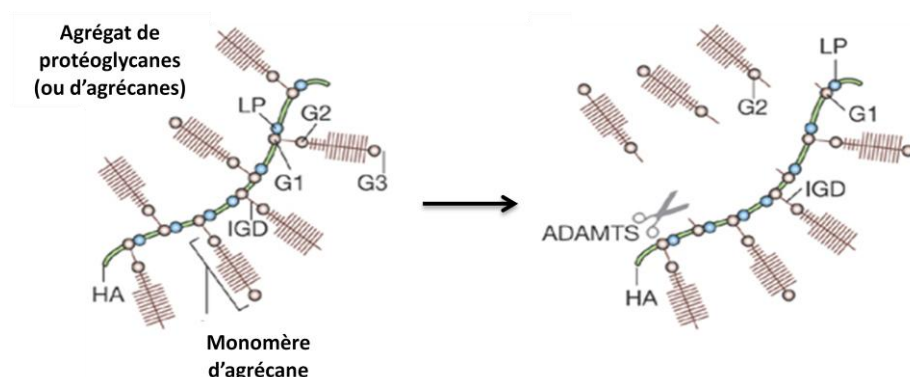


Figure 24 : Mécanisme d'action de l'agrécane (ADAMTS)<sup>20</sup>.

**ADAMTS : A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin ; G1, G2 et G3 : domaines globulaires ; HA : acide hyaluronique ; IGD : domaine interglobulaire ; LP : protéine de liaison.**

### 2.7.3.2. Les autres protéases

Ces enzymes ont pour substrat le collagène de type II et les protéoglycanes. Elles sont synthétisées par les chondrocytes. Elles sont stockées dans les lysosomes chondrocytaires puis libérées dans l'environnement péricellulaire. Elles ne sont actives qu'à pH acide. Les aspartate protéases (comme la cathepsine D) et les cystéine protéases (comme les cathepsines B, H, K, L et S) font parties de ces enzymes capables de cataboliser le collagène de type II et les protéoglycanes.

<sup>20</sup> Schéma tiré de l'article de Fosang AJ et Little CB. Aggrecanases as therapeutic targets for osteoarthritis. Nature Clinical Practice Rheumatology, 2008, 4, 420-427.

### ***2.7.3.3. Les glucosidases***

Ces enzymes sont capables de dégrader les chaînes glucidiques présentes en grande quantité dans les protéoglycanes. Elles n'ont pas encore fait l'objet d'études spécifiques mais, théoriquement, les glucosidases joueraient un rôle important dans la dégradation de la matrice.

### ***2.7.3.4. Les cytokines***

Les cytokines sont des glycoprotéines qui, comme les hormones ou les neuromédiateurs, jouent un rôle essentiel dans la communication cellulaire. Ces molécules solubles peuvent être membranaires ou sécrétées suite à une stimulation. Il existe une centaine de cytokines, dont les cytokines pro-inflammatoires, IL-1 (Interleukin-1) et TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha), impliquées dans le processus arthrosique. Celles-ci sont synthétisées par les chondrocytes et synoviocytes et agissent sur ces mêmes cellules par leur liaison à des récepteurs spécifiques par l'intermédiaire de voie de signalisation spécifiques aux cytokines. Démonstré dans de nombreux travaux (27), l'IL-1 apparaît comme la cytokine la plus impliquée dans le processus de dégradation du cartilage au cours de l'arthrose. L'action de l'IL-1 entraîne une diminution de la production de PG, une augmentation de la synthèse des MMP et une induction de l'apoptose chondrocytaire (cf. Figure 25).

### ***2.7.3.5. Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO)***

Le NO est un gaz synthétisé par oxydation de la L-arginine par la famille d'enzymes NO synthétases. A forte concentration, il pourrait intervenir dans la dégradation de la matrice. Il servirait ainsi de relai de signalisation à l'action de l'IL-1 (28) (29) (cf. Figure 25).

### ***2.7.3.6. Les prostaglandines***

Les prostaglandines sont des dérivés lipidiques, métabolites des phospholipides qui composent la membrane cellulaire. Elles sont produites après activation des phospholipases A2 et des cyclo-oxygénases, enzymes à l'origine du processus inflammatoire. Ces médiateurs biochimiques ont, tout comme les cytokines, un rôle important dans la communication

cellulaire (agent de signalisation). Pendant l'évolution de l'arthrose, le tissu synovial peut être le siège d'inflammation (synovite), lors des poussées congestives. Lors du processus inflammatoire, des prostaglandines sont sécrétées et favorisent ainsi la synthèse de protéases impliquées dans la dégradation du cartilage (cf. PEG 2 sur la Figure 25). Cela se traduit cliniquement par des douleurs et un épanchement.

Au final, les produits de dégradations de la matrice cartilagineuse et/ou les microcristaux et/ou les cytokines pourraient jouer le rôle d'« épine irritative » vis-à-vis de la membrane synoviale et être responsables de la synovite, qui accompagne parfois l'arthrose.

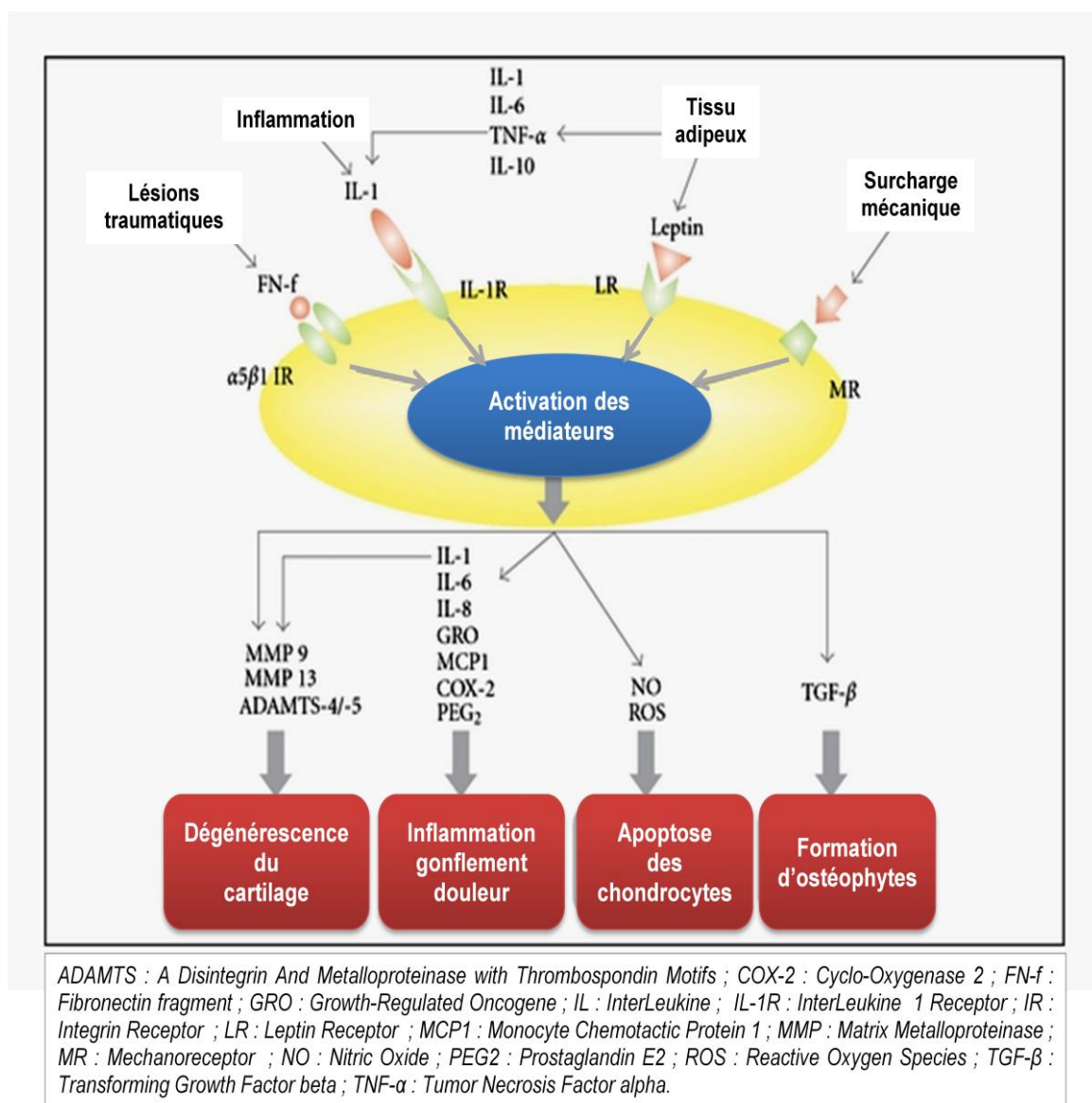


Figure 25 : Processus inflammatoires et oxydatif au cours de l'arthrose<sup>21</sup>

<sup>21</sup> Schéma inspiré de l'article de Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. Int J Rheumatol. 2011 ; 2011:969012.

## 2.8. Origine de la douleur dans l'arthrose

Le cartilage n'étant ni innervé et ni vascularisé, d'où peuvent bien provenir les douleurs qui font tant souffrir les patients ? Ces douleurs proviennent des autres structures composant l'articulation : l'os sous-chondral, la membrane synoviale, la capsule, les ligaments et les tendons. Cependant, lorsque le cartilage est lésé, il peut se produire une « néo-neurogénèse », c'est-à-dire l'apparition de terminaisons nerveuses au sein même du cartilage (21). Les stimuli douloureux sont provoqués par augmentation de pression, c'est pourquoi la douleur arthrosique est généralement de type mécanique puisqu'elle survient essentiellement au mouvement ou à la charge. Cela est surtout vrai pour les articulations portantes (genoux et hanches).

La douleur de l'arthrose est dite par « **excès de nociception** », le message douloureux est déclenché lorsque le stimuli, au niveau des récepteurs sensoriels (nocicepteurs), dépasse un certain seuil. L'influx nerveux se fait de la périphérie vers le cerveau. Lors des poussées inflammatoires, différentes substances interviennent dans le déclenchement de la douleur :

- les substances vasomotrices pro-inflammatoires : histamine, bradykinine, IL-1, prostaglandines... ;
- les neuromédiateurs : substance P, l'oxyde nitrique (NO)...

Au cours du processus arthrosique, les terminaisons nerveuses se trouvant autour du cartilage peuvent être endommagées, ce qui génère des **douleurs de type neuropathique**. Ces lésions nerveuses sont à l'origine des douleurs spontanées ou d'accès douloureux paroxystiques (exacerbations transitoires de douleur survenant sur un fond de douleur continue contrôlée de façon satisfaisante) (21). Enfin, un autre type de douleur peut être observé, c'est la douleur dite « **psychogène** ». Elle se définit par une souffrance physique persistante provoquée par des facteurs psychologiques, émotionnels et comportementaux (21). En outre : la douleur finit par engendrer la douleur. En effet, les douleurs chroniques, c'est-à-dire persistant plus de trois mois, peuvent avoir un retentissement psychologique négatif plus ou moins marqué selon les individus, puisque le ressenti de la douleur est relatif à chacun. Néanmoins, la pérennisation de la douleur entraîne souvent des troubles de l'humeur et peut aboutir à un syndrome anxio-dépressif.

## 2.9. Traitements de l'arthrose

### 2.9.1. Traitements médicamenteux conventionnels

Bien que la recherche pharmaceutique progresse chaque année dans la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques utilisées dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, il n'en est pas de même en ce qui concerne l'arthrose. En effet, les traitements anti-arthrosiques ont peu évolués. Ils ont pour but de soulager les symptômes, d'améliorer la fonction articulaire et d'essayer de ralentir la destruction du cartilage.

Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur la voie systémique mais la voie locale peut également s'avérer nécessaire. Les médicaments utilisés par voie orale sont classés dans deux catégories :

- les traitements symptomatiques, dits de « crise »,
- et les Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente (AASAL), dits de « fond ».

Quant à la voie locale, des injections in-situ peuvent être réalisées et des topiques peuvent être appliqués.

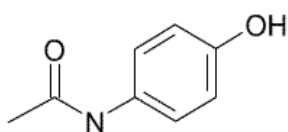
#### 2.9.1.1. Traitements symptomatiques

##### 2.9.1.1.1. Les antalgiques

Ils permettent d'éliminer la douleur. Ils ont un rôle purement symptomatique. Ils sont classés en trois niveaux, selon leur degré d'action :

- les **antalgiques de palier I** : paracétamol, aspirine, AINS et néfopam ;
- les **antalgiques de palier II** : codéine et tramadol ;
- et les **antalgiques de palier III** : morphine et ses dérivés.

- **Antalgique de palier I** :



Le paracétamol est l'antalgique de référence à utiliser en 1<sup>ère</sup> intention (recommandations de l'EULAR : European League Against Rheumatism).

La posologie recommandée est de 3 à 4 g par jour, à heure fixe. La prise à heure fixe est très importante pour lutter efficacement contre la douleur. Le traitement doit empêcher la douleur, c'est pourquoi il est impératif de prendre l'antalgique avant que celle-ci n'atteigne des niveaux plus élevés.

- **Antalgiques de palier II :**

Lorsque le Paracétamol n'est plus efficace, il faut alors passer aux antalgiques de palier II.

- L'association « **paracétamol + codéine** » (Dafalgan codéiné<sup>®</sup>, Klipal codéiné<sup>®</sup>, Codoliprane<sup>®</sup>) est souvent utilisée en seconde intention. La dose ne doit pas excéder 4 g pour le paracétamol et 300 mg pour la codéine par jour. Les posologies doivent être augmentées progressivement pour limiter les effets secondaires de la codéine (cf. Tableau 4).
- L'association « **paracétamol + tramadol** » (Ixprim<sup>®</sup>, Zaldiar<sup>®</sup>) ou le **tramadol** seul (Topalgic<sup>®</sup>, Monocrixo<sup>®</sup>, Zamudol<sup>®</sup>...) peuvent également être utilisés, lorsque le patient ne tolère pas la codéine. La dose maximale quotidienne de tramadol est de 400 mg. Tout comme la codéine, le tramadol peut être mal toléré en début de traitement, c'est pourquoi les doses doivent être augmentées progressivement (cf. Tableau 4).
- L'association « **opium + paracétamol** » (Lamaline<sup>®</sup>) est aussi couramment prescrit pour soulager les douleurs arthrosiques.

Il faut savoir que la codéine, le tramadol et l'opium sont des dérivés opioïdes. Utilisés au long terme, ils peuvent entraîner une dépendance psychique. Il n'est donc pas rare de voir certaines personnes dépendantes de ces substances d'un point de vue plus psychologique que physique : le manque crée la douleur. Un sevrage est alors nécessaire.

- **Antalgiques de paliers III :**

Ils ne seront utilisés qu'en dernier recours. Il s'agit de la morphine et de ses dérivés plus puissants : Fentanyl, Oxycodone et Hydrocodone. Un recours à ce type d'antalgique doit toujours se faire après évaluation des risques des effets secondaires pour le patient (cf. Tableau 4), surtout si le patient est âgé et souffre d'autres pathologies.

Principe Actif	Propriétés	Dose journalière recommandée	Dose journalière maximale	Effets indésirables
<b>Paracétamol</b>	Analgésique et antipyrétique	1 g/prise 3 à 4 fois/j (toutes les 4 à 6 h)	4 g	Allergie (rare), toxicité hépatique
<b>Codéine</b>	Antalgique morphinique faible = 1/10 effet de la morphine, effet DSNC*, dépendance	20 à 60 mg/prise 2 à 3 fois/j	300 mg	Etourdissements, vertiges, nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence, bronchospasmes
<b>Tramadol</b>	Antalgique morphinique faible, effet DSNC, dépendance	50 à 100 mg/prise 2 à 3 fois/j (2 fois/j pour les formes LP)	400 mg	Etourdissements, vertiges, nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence
<b>Morphine et ses dérivés</b>	Analgésique majeur, sans plafonnement de l'action antalgique, effet DSNC, dépendance	En fonction du patient (attention sujet âgé, dose plus faible), en général posologie initiale de 5 à 10 mg/prise 2 fois/j, augmentation progressive des doses.	Pas de dose maximale, en fonction de la tolérance	Vertiges, somnolence, hallucinations, confusion, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire, dyspnée, hypotension

**Tableau 4 : Les antalgiques utilisées dans le traitement de l'arthrose. DSNC : Dépresseur du Système Nerveux Central : baisse de la vigilance, sédation, dépression respiratoire et effet anxiolytique.**

#### 2.9.1.1.2. Les AINS

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens sont généralement utilisés lors des poussées inflammatoires douloureuses. Leur utilisation dans l'arthrose est controversée puisqu'il n'existe pas de preuve tangible que l'inflammation est d'évolution plus favorable sous AINS que sous paracétamol (21). Des études récentes montrent tout de même un effet supérieur à celui du placebo dans la gonarthrose et la coxarthrose (30). En plus de leur effet anti-inflammatoire, les AINS ont également un effet antalgique de palier I. Cet effet antidouleur au cours de l'arthrose est surtout vrai pour le Kétoprofène (Bi-profenid®, KetumGe®).

Les AINS sont parfois mal tolérés par les patients à cause de leurs effets gastro-duodénaux. Ces risques sont d'autant plus importants chez les sujets âgés, d'où la co-prescription quasi systématique d'un gastroprotecteur lors d'un début de traitement par AINS. Le risque d'effets secondaires est plus important avec l'aspirine et l'indométacine (Indocid®).



Les **inhibiteurs sélectifs de COX-2** sont plus facilement prescrits puisqu'ils comportent un moindre effet délétère pour la muqueuse gastrique (cf. Tableau 5).

FAMILLE	MOLECULE	PRINCEPS
<b>ARYLCARBOXYLIQUES</b>	Acéclofénac (gé*)	Cartrex®
	Acide tiaprofénique (gé)	Surgam®, Flanid®
	Alminoprofène	Minalfène®
	Diclofénac (gé)	Voltarène®, Flector®
	Etodolac	Lodine®
	Flurbiprofène	Cebutid®, Antadys®
	Ibuprofène (gé)	Advil®, Nureflex®, Spifen®...
	Kétoprofène (gé)	Profénid®, Bi-profénid®, Topféna®...
	Nabumétone	Nabucox®
	Naproxène (gé)	Apranax®, Naprosyne®
<b>DERIVES OXICAMS</b>	Meloxicam	Mobic®
	Piroxicam	Feldène®, Brexin®, Cycladol®
	Tenoxicam	Tilcotil®
<b>FENAMATES</b>	Acide niflumique	Nifluril®
<b>INHIBITEURS SELECTIFS DES COX-2</b>	Célécoxib	Celebrex®
	Ertécoxib	Arcoxia®
<b>INDOLIQUES ET DERIVES</b>	Indométacine	Indocid®, Chrono-indocid®
	Sulindac	Arthrocine®
<b>AUTRES</b>	Nimésulide	Nexen®

Tableau 5 : Les AINS utilisés dans l'arthrose. \*gé : génériques

### **2.9.1.2. Traitement de fond : les Anti-Arthrosiques Symptomatiques d'Action Lente (AASAL)**

Souvent considérés comme des médicaments « placebos » par bon nombre de médecins, les AASAL montrent leur intérêt dans le soulagement des douleurs arthrosiques. Ils présentent peu d'effets secondaires et permettent de diminuer la prise des autres médicaments, notamment des AINS, comme le prouvent de nombreuses études (31) (32) (33). Les AASAL peuvent être considérés comme le traitement de fond de l'arthrose. Ils sont très bien tolérés. Leur effet demande généralement 4 à 8 semaines de délai et persiste 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Les AASAL font partis des recommandations internationales, en particulier de l'EULAR et de l'ACR (American College of Rheumatology), dans le traitement anti-arthrosique.

De plus, ils jouent un rôle non négligeable sur le plan économique puisqu'ils permettent de :

- diminuer les prises d'antalgiques,
- diminuer les poussées aiguës et donc la prise d'AINS,
- diminuer les effets secondaires dus aux autres traitements (21).

Les études cliniques actuelles essaient de rechercher un effet structuromodulateur des AASAL. La structuromodulation se définit par la capacité d'un traitement à retarder, stabiliser, prévenir, voire à réparer des lésions arthrosiques chez l'homme. La mesure de la vitesse du pincement de l'interligne articulaire sur des radiographies standards successives est actuellement la méthode de référence pour le suivi de la gonarthrose et de la coxarthrose. Cet effet structuromodulateur des AASAL ne s'est pas encore avéré significatif (34).

La classe thérapeutique des AASAL comprend 4 molécules :

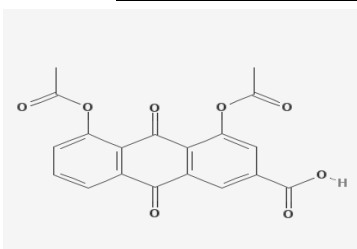
- ✓ la **diacéréine**,
- ✓ les **Insaponifiables d'Avocat et de Soja (IAS)**,
- ✓ la **Chondroïtine Sulfate (CS)**,
- ✓ la **Glucosamine Sulfate (GS)** (et chlorhydrate).

Comparé aux AINS, les AASAL ont montré :

- une meilleure tolérance dès 6 semaines,
- une rémanence de l'efficacité de cette classe thérapeutique, plusieurs semaines après son arrêt contrairement aux AINS,
- et une meilleure tolérance avec moins d'effets secondaires (21).

#### 2.9.1.2.1. La diacéréine

- **Présentation de la molécule :**



La diacérhéine est un dérivé anthraquinonique, qui possède une activité anti-inflammatoire modérée, sans effet irritant pour l'estomac. Son action est lente, elle apparaît vers le 30<sup>ème</sup> jour de traitement et est significative vers le 45<sup>ème</sup> jour. L'effet est

additif, en association avec les AINS (35).

- **Propriétés pharmacologiques :**

*In vitro*, la diacéréine a montré les propriétés suivantes :

- une inhibition de la phagocytose et de la migration des macrophages,
- une inhibition de la production de l'interleukine 1,
- une réduction de l'activité collagénolytique.

Dans certains modèles, la diacéréine stimule la synthèse des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique. En effet, il a été montré une augmentation de l'expression du facteur de croissance TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor Beta) en présence de diacéréine. Ce qui permet de stimuler la synthèse des protéoglycanes par le chondrocyte (36). L'effet potentiel structuro-modulateur de la diacéréine a été démontré à travers l'étude ECHODIAH (évaluation de l'Effet CHondromodulateur de la DIAcéréine dans l'arthrose de la Hanche) (37). Cette étude montre un ralentissement significatif du pincement de l'interligne articulaire chez des patients souffrant de coxarthrose et traités pendant 3 ans. Ce qui a permis de retarder la mise en place d'une prothèse de hanche.

- **Pharmacocinétique :**

Au niveau pharmacocinétique, la diacéréine est bien absorbée, et subit l'effet de premier passage hépatique, elle est transformée en rhéine, forme active. La fixation protéique est élevée et la demi-vie d'élimination est d'environ 4,5 heures. Elle est principalement éliminée par les urines (35).

- **Effets secondaires et contre-indications :**

La diarrhée est le principal effet secondaire de la diacéréine (environ 25% des patients), cet effet peut être lié à sa structure anthraquinonique, proche des laxatifs stimulants. Une coloration foncée des urines peut également être observée.

Ce médicament est contre-indiqué en cas de colopathie organique inflammatoire (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn...), de syndrome occlusif ou subocclusif, de syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée, d'insuffisance hépatique sévère et d'hypersensibilité à la rhéine.

L'utilisation est déconseillée chez la femme enceinte et pendant l'allaitement (35).

- **Posologie :**

La dose recommandée est de 50 mg matin et soir, à prendre au cours d'un repas (augmentation de la biodisponibilité) pendant au moins 3 mois (35).

- **Formes disponibles :**

La diacéréine est commercialisée depuis 1992, initialement sous les noms ART 50® et ZONDAR® sous forme de gélules, et est génériquée par 16 laboratoires pharmaceutiques actuellement.

#### 2.9.1.2.2. Les Insaponifiables d'Avocat et de Soja (IAS)

- **Présentation de la molécule :**

Les insaponifiables correspondent à la fraction de l'huile qui reste insoluble dans l'eau après action d'une base forte (comme l'hydrogénécarbonate de sodium ou soude). Ils sont obtenus après plusieurs opérations successives sur les huiles végétales de soja et d'avocat : l'huile est distillée puis subit une saponification par de la soude ou de la potasse. La fraction insoluble est alors extraite puis purifiée (38).

- **Propriétés pharmacologiques :**

Des études *in vitro* ont montré que les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja diminuent la production de certaines métalloprotéases : collagénases (MMP-1) et stromélysines (MMP-3), dans des cultures de chondrocytes et de synoviocytes (39) (40). Cet effet apparaît dose-dépendant. Les IAS stimuleraient la synthèse d'agrécans (bloquée par la production d'IL-1- $\beta$ ) et diminueraient la production de prostaglandines (PGE2) et de monoxyde d'azote induite par l'IL-1 (41).

Les IAS soulagent les symptômes de l'arthrose, ils diminuent la douleur et améliorent la fonctionnalité des articulations. Ils permettent également de réduire significativement la consommation d'AINS (42) (43).

- **Pharmacocinétique :**

Aucune donnée pharmacocinétique n'a été recensée jusqu'à ce jour.

- **Effets secondaires et contre-indications :**

Les effets indésirables sont rares : régurgitations, troubles digestifs, réactions cutanées, troubles hépatiques (exceptionnels). L'utilisation est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

Les IAS ne comportent pas de contre-indications particulières, mis à part des réactions d'hypersensibilités (44).

- **Posologie :**

La dose thérapeutique est de 300 mg par jour, en une prise, au milieu du repas (44).

- **Formes disponibles :**

Les IAS sont commercialisés sous forme de gélules, dosées à 300 mg. La spécialité est Piasclédine®.

### 2.9.1.2.3. La Chondroïtine sulfate (CS)

- **Présentation de la molécule :**

Comme vu précédemment (cf. 2.7.1.4. *Le cartilage*), la chondroïtine sulfate est un constituant essentiel du cartilage, puisqu'elle entre dans la composition des protéoglycanes. Elle se compose d'un enchaînement de disaccharides formés par un acide uronique (D-glucuronique = GlcA et L-iduronique) et un dérivé sulfaté de N-acétyl-D-Galactosamine (= GalNAc) tous les deux liés par des liaisons  $\beta(1\rightarrow3)$ . Ces unités disaccharidiques sont liées entre elles par des liaisons  $1\rightarrow4$ .

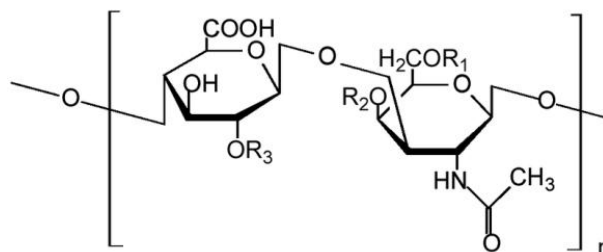


Figure 26 : La Chondroïtine sulfate.  
R : position où peut se trouver un groupement sulfate

La chondroïtine sulfate est obtenue par digestion enzymatique ou bien par hydrolyse chimique (agents alkylants) de certains tissus animaux : trachées de bovins, cartilage

d'origine aviaire ou cartilage de requin. En thérapie humaine, la chondroïtine utilisée est de type A ou C et tirée principalement du cartilage trachéal de bovins (sauf pour le Structum® d'origine aviaire). En effet, il existe plusieurs types de chondroïtines sulfates, en fonction de la position du groupement sulfate (cf. Figure 27). La chondroïtine peut être mono ou disulfatée.

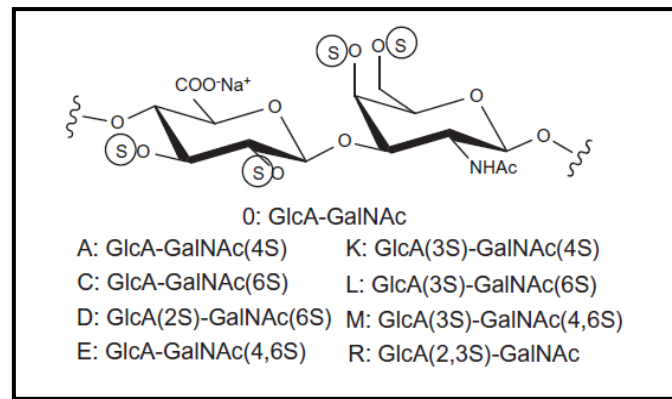


Figure 27 : Les différents types de sous-unités disaccharidiques des chondroïtines sulfates naturels

La chondroïtine est dite de type A lorsqu'elle est composée de sous-unités disaccharidiques [GlcA - GalNAc] sulfatées en position 4 du GalNAc (cf. Figure 28).

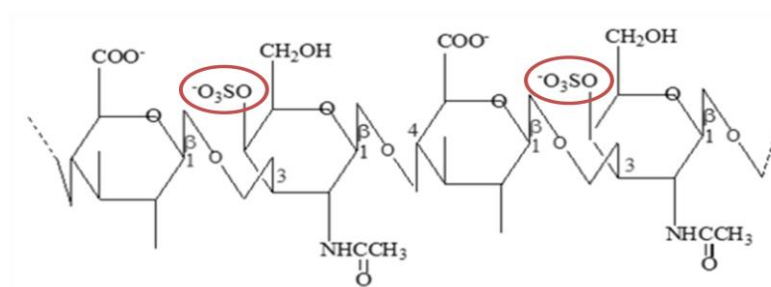


Figure 28 : Chondroïtine 4-sulfate ou N-acétylgalactosamine-4-sulfate ( $\beta$ 1-4) acide glucuronique ( $\beta$ 1-3)

Elle est dite de type C lorsque ce même hexosamine est sulfaté en position 6 (cf. Figure 29).

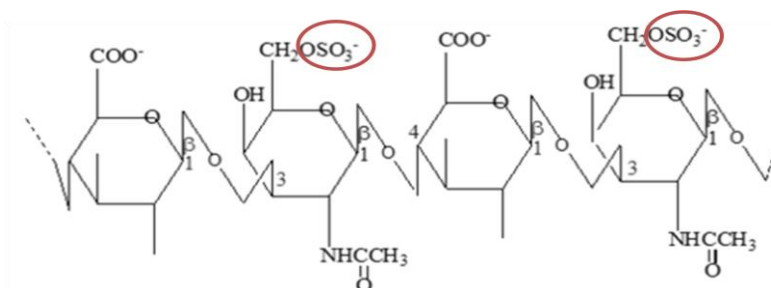


Figure 29 : Chondroïtine 6-sulfate ou N-acétyl galactosamine-6-sulfate ( $\beta$ 1-4) acide glucuronique ( $\beta$ 1-3)

Les groupements sulfates des CS sont serrés et très chargés, ce qui génère des répulsions électrostatiques à l'origine de la résistance du cartilage à la compression.

- **Propriétés pharmacologiques :**

L'acide chondroïtine sulfurique est le constituant essentiel de la substance fondamentale osseuse et cartilagineuse. *In vitro*, la CS a une action inhibitrice sur l'élastase, médiateur de la dégradation du cartilage. Elle stimule la synthèse des protéoglycanes par les chondrocytes en culture. L'effet clinique de la chondroïtine sulfate est lent, retardé et rémanent (45).

- **Pharmacocinétique :**

Chez l'animal, la concentration de la chondroïtine sulfate marquée permet d'estimer l'absorption à 66 % avec présence de produit marqué dans le liquide synovial et le cartilage.

Chez l'homme, l'absorption intestinale est rapide. Elle a été évaluée à 13 % sous forme d'un composé de haut poids moléculaire et 20 % sous forme d'un composé de poids moléculaire inférieur (45). L'absorption n'est pas influencée par les aliments. Le taux sérique de base varie seulement de 5 à 10 µg/mL après absorption d'une dose unique (46).

La CS subit des dépolymérisations au niveau de la circulation sanguine, ce qui rend l'étude de sa pharmacocinétique complexe.

- **Effets secondaire et contre-indications :**

Les effets indésirables sont rares et essentiellement digestifs : diarrhées, nausées et vomissements. Des cas d'éruptions cutanées et de vertiges ont été rapportés.

La chondroïtine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité (45).

- **Posologie :**

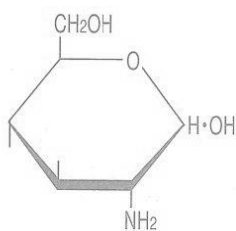
La dose thérapeutique est de 1200 mg en une seule prise ou trois prises par jour, au moment du repas. La durée du traitement est d'au moins trois mois, en raison de l'effet retardé de la CS qui est d'environ 2 mois (45).

- **Formes disponibles :**

La CS existe sous forme de gélules ou de sachets dosés à 400 mg chacun et dont la spécialité est Chondrosulf®. Elle existe également sous forme de « sulfate de chondroïtine sodique » conditionné dans des gélules dosées à 500mg. La spécialité est Structum®.

#### 2.9.1.2.4. La Glucosamine (GS)

- **Présentation de la molécule :**



La glucosamine est un hexosamine ou aminomonosaccharide. Elle correspond structurellement à une molécule de glucose portant une fonction amine en position 2.

La glucosamine est présente dans tous les tissus conjonctifs, y compris le cartilage, de l'organisme. Elle représente un des principaux constituants des GAG (cf. 2.7.1.4.1. *Principaux composants du cartilage*). C'est en 1969 que fut revendiqué pour la première fois l'effet de la Glucosamine dans le traitement des patients souffrant d'arthrose. La substance était à l'époque directement injectée dans l'articulation atteinte ou bien administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ce n'est qu'à la fin des années 70 que la forme comprimé de sulfate de Glucosamine apparut.

La glucosamine utilisée en thérapeutique est principalement extraite à partir de carapaces, plus précisément de la chitine (principal constituant de l'exosquelette des insectes et arthropodes) de crustacés (crevettes, langoustines, crabes et homards).

En France, la glucosamine sulfate est un médicament de liste 2 mais également un complément alimentaire (cf. Partie 3). Elle est uniquement considérée comme un complément alimentaire dans de nombreux pays (USA, Canada...).

- **Propriétés pharmacologiques :**

La glucosamine est une substance endogène, un composant normal de la chaîne polysaccharidique de la matrice du cartilage et des glycosaminoglycane du liquide synovial. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la glucosamine stimule la synthèse des protéoglycane et des glycosaminoglycane physiologiques par les chondrocytes, et de l'acide hyaluronique par les synoviocytes. Le mécanisme d'action de la glucosamine n'est pas connu. L'effet clinique est lent (4 à 8 semaines de délai d'action), retardé et rémanent (subsiste 2 mois après l'arrêt du traitement) (47).

- **Pharmacocinétique :**

Il existe peu d'études sur la pharmacocinétique de la GS, les mesures étant complexes. La glucosamine est une molécule relativement petite (masse moléculaire 179), qui se dissout facilement dans l'eau et est soluble dans les solvants organiques hydrophiles. La



biodisponibilité absolue n'est pas connue. Le volume de distribution est d'environ 5 litres et la demi-vie après administration par voie intraveineuse est d'environ 2 heures. Quelque 38 % d'une dose intraveineuse sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée (47). L'absorption intestinale de la GS est rapide mais faible : inférieure à 10 %. Cela explique le faible taux sérique après une dose de charge. Trois heures après ingestion d'une dose de 1500 mg de GS, la concentration moyenne augmente de 20,5 ng/mL au niveau du plasma et de 21,5 ng/mL au niveau du liquide synovial par rapport à la concentration endogène. Après 14 jours de traitement au même dosage, les concentrations plasmatique et synoviale sont significativement augmentées (48) (49).

- **Effets secondaires et contre-indications :**

Les effets indésirables sont peu notables, les plus fréquemment rapportés sont d'ordre digestifs (nausée, douleur abdominale, indigestion, constipation et diarrhée).

La GS augmenterait le temps de coagulation sanguin sous traitement anticoagulant à base de coumarine (warfarine et acénocoumarol). Il est conseillé de renforcer la surveillance chez les patients traités par anticoagulants oraux à base de coumarine. La GS pourrait également augmenter l'absorption et la concentration sérique des tétracyclines (47).

La GS est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité et d'allergies aux crustacés, particulièrement lorsqu'elle est obtenue à partir de crustacés. Elle est déconseillée chez la femme enceinte et pendant l'allaitement (47).

- **Posologie :**

La dose thérapeutique est de 1500 mg par jour à prendre au milieu du repas, pendant au moins 2 à 3 mois. Les premiers effets se manifestent après 2 à 6 semaines de traitement (47).

- **Formes disponibles :**

La glucosamine utilisée dans les médicaments existe sous forme de sel de sulfate ou de chlorhydrate, la forme sulfate étant moins stable (mais utilisée dans la majorité des études). Cette dernière est souvent stabilisée par des sels de sodium. La teneur en glucosamine est la même selon le sel utilisé.

Les spécialités et formes galéniques sont répertoriées dans le tableau suivant (cf. Tableau 6) :

Spécialité	Forme galénique	Type de Glucosamine	Dosage
<b>DOLENIO</b>	Comprimé pelliculé	Sulfate de Glucosamine	1500 mg
<b>OSAFLEXAN</b>	Sachet	Chlorhydrate de Glucosamine	1500 mg
<b>FLEXEA</b>	Comprimé sécable	Chlorhydrate de Glucosamine	750 mg
<b>STRUCTOFLEX</b>	Gélule	Chlorhydrate de Glucosamine	750 mg
<b>VOLTAFLEX</b>	Comprimé	Chlorhydrate de Glucosamine	750 mg

Tableau 6 : Les médicaments à base de Glucosamine commercialisés en France

### 2.9.1.3. Traitements locaux

#### 2.9.1.3.1. Les infiltrations de corticoïdes

Les infiltrations de corticoïdes consistent en l'injection d'un corticoïde (ou glucocorticoïde) au niveau de l'articulation atteinte. Elles sont utilisées lors de crise douloureuse quand le traitement par voie orale ne suffit pas. Les infiltrations sont surtout utilisées au niveau des genoux et de la hanche (recommandations de l'EULAR). La présence d'un épanchement de synovie, qui témoigne d'une inflammation sous-jacente, justifie l'emploi de corticoïdes *in situ*.

- **Propriétés :**

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens et permettent donc de réduire l'inflammation. Ils empêchent la dégradation du cartilage, diminuent les ostéophytes et améliorent la fonction articulaire (21). Leur effet est limité dans le temps, elle est d'environ 3 à 4 semaines dans la gonarthrose.

- **Effets indésirables et contre-indications :**

L'injection peut être douloureuse et la douleur peut persister pendant 24 h. C'est pourquoi il est recommandé de ne pas trop solliciter l'articulation dans les 48 h suivant l'infiltration.

Les principaux effets indésirables sont les flushs et malaises vagues : céphalées, bouffées vasomotrices, hypersudations, tachycardies, vertiges, etc... L'infection et la formation de microcristaux inflammatoires sont des complications pouvant apparaître dans les 24 à 72 h

suivant l'infiltration. D'autres complications, rares, peuvent survenir : allergies, hypercorticisme, ostéonécrose, atrophie cutanée, déformations articulaires, rupture tendineuse, hématome, etc... (50).

Les infiltrations de corticoïdes sont contre-indiquées en cas d'infection locale ou générale. De plus, l'injection ne doit jamais se faire à travers une lésion infectée, psoriasique ou toute dermatose.

Des précautions sont à prendre chez les patients diabétiques, sous anticoagulants et ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

- **Posologie** :

Il est recommandé de ne pas faire plus d'une infiltration par semaine de glucocorticoïdes de demi-vie courte et de ne pas dépasser 3 à 4 infiltrations au total par an. En ce qui concerne les corticoïdes retard, il est déconseillé d'en faire plus d'une tous les deux mois.

- **Formes disponibles** :

Les corticoïdes utilisés en infiltration sont répertoriés dans le tableau qui suit (cf. Tableau 7) :

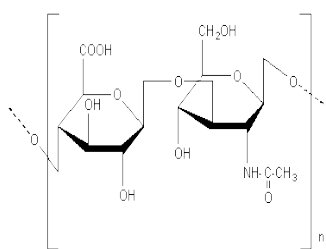
Spécialité	DCI	Dosage	Equivalence prédnisone /flacon (mg)	Propriétés durée d'action
<b>ALTIM®</b>	Cortivazol	3,75 mg/1,5 ml	75	Microcristaux Effet retard : 40j
<b>BETNESOL®</b>	Bétaméthasone phosphate	4 mg/ml	34	Hydrosoluble Effet bref : quelques heures
<b>CELESTENE®</b>	Bétaméthasone phosphate	4 mg/ml	34	Hydrosoluble Effet bref : quelques heures
<b>CELESTENE CHRONODOSE®</b>	Bétaméthasone phosphate et Bétaméthasone acétate	6 mg (3mg +3 mg)/ml	50	Hydrosoluble et microcristaux : Effet bref : qqs heures + Effet retard : 9j
<b>DIPROSTENE®</b>	Bétaméthasone phosphate et Bétaméthasone dipropionate	7 mg/2 ml	45	Hydrosoluble et microcristaux fluorés Effet bref + Effet retard : 45j
<b>HEXATRIONE LD®</b>	Triamcinolone hexacétonide	40 mg/2 ml	50	Microcristaux fluorés Effet retard : < 60j
<b>HYDROCORTANCYL®</b>	Prednisolone acétate	125 mg/5 ml	125	Hydrosoluble Effet rapide mais efficacité > 7j
<b>KENACORT RETARD®</b>	Triamcinolone acétonide	40 mg/ml 80 mg/2 ml	50 100	Microcristaux Effet retard : 20 j

Tableau 7 : Les corticoïdes utilisés en infiltration

### 2.9.1.3.2. Les injections d'Acide Hyaluronique

L'injection d'Acide Hyaluronique (AH) est généralement utilisée en cas d'arthrose du genou, cependant, son emploi semble de plus en plus prometteur pour l'arthrose digitale (rhizarthrose), l'omarthrose, arthrose de la cheville et l'arthrose temporo-mandibulaire.

- **Propriétés :**



L'acide hyaluronique fait partie de la famille des GAG. Elle est essentielle au bon fonctionnement des articulations. C'est une molécule de très haut poids moléculaire possédant un haut pouvoir hydrophile. Structurellement, elle se présente sous la forme d'une longue ficelle qui se met en pelote. Selon les forces exercées sur l'articulation, cette macromolécule a la capacité de changer de conformation en fixant ou libérant des molécules d'eau. Il existe plusieurs types d'AH, classés en fonction de leur poids moléculaire.

L'AH est présente à la fois dans le liquide synovial, en grande quantité, et dans la matrice cartilagineuse. Elle agit comme lubrifiant superficiel du cartilage et assure le maintien des chondrocytes au sein de la matrice. L'AH apporte de l'élasticité au cartilage et de la viscosité au liquide synovial (21).

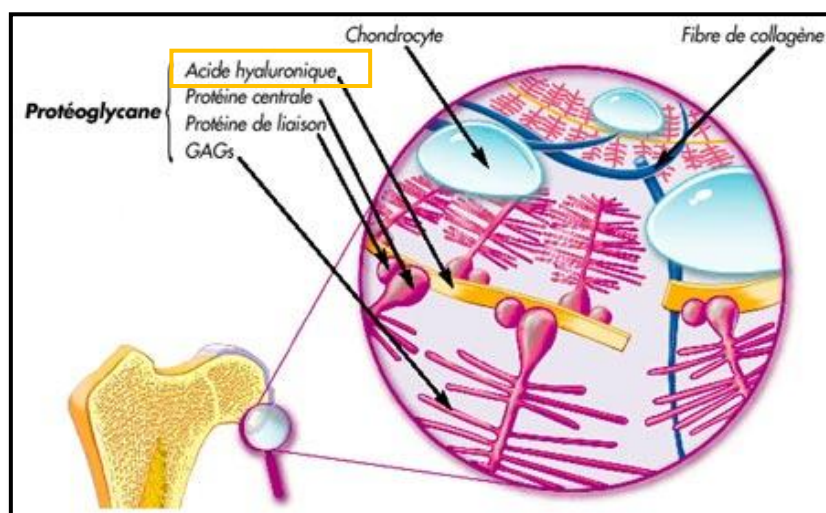


Figure 30 : Place de l'acide hyaluronique dans la structure du cartilage artériel<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Image tirée du site : [http://www.vital-bio.com/?pge=generateur&langue=Francais&idx\\_cat\\_menu=10&idx=64&aff=](http://www.vital-bio.com/?pge=generateur&langue=Francais&idx_cat_menu=10&idx=64&aff=), consulté le 28/11/2012.

Au cours de l'arthrose, la quantité et la qualité de l'AH diminuent (diminution du poids moléculaire). C'est pourquoi un apport en AH par injection intra-articulaire fait partie des recommandations actuelles pour la gonarthrose (EULAR). En effet, l'AH entraînerait :

- un effet chondroprotecteur et structuro-modulateur ;
- une visco-induction : augmentation de la synthèse d'AH endogène et restauration de la viscosité du liquide synovial ;
- une diminution du stress douloureux et de l'inflammation ;
- et une diminution de l'évolution de l'arthrose (21).

De nombreuses études cliniques ont montré l'effet bénéfique des injections d'AH, particulièrement au cours de la gonarthrose. L'AH améliore la mobilité et la fonction articulaire et entraîne une action antalgique.

Son effet antalgique est retardé (de 1 à 3 mois selon le type d'AH utilisés) et rémanent (6 mois à 1 an).

- **Effets indésirables et contre-indications :**

Les injections d'AH sont la plupart du temps très bien tolérées, les effets secondaires peuvent être une douleur, une inflammation ou un gonflement au site d'injection (arthrites). De rares cas de réactions allergiques et anaphylactiques ont été recensés. Une infection peut également survenir (21).

- **Posologie :**

La posologie est d'une injection par semaine pendant 3 à 5 semaines maximum.

- **Formes disponibles :**

Les injections d'AH disponibles sur le marché sont répertoriées dans le tableau de la page suivante (cf. Tableau 8, p86).

Spécialité AH (Laboratoire)	Poids Moléculaire (en M Da)	Dosage	Indications Vidal	Nombre d'injections
<b>ADANT®</b> <b>Daiichi Sankyo France</b> <b>SAS</b>	0,6 - 1,2	25 mg/2,5 ml	Gonarthrose, rhizarthrose, autres articulations	3
<b>ARTHURUM®</b> <b>COXARTHURUM®</b> <b>RHIZARTHURUM®</b> <b>(LCA Pharmaceutical)</b>	2,8	40 mg/2 ml 75 mg/3 ml 20 mg/1 ml	Toutes articulations Coxarthrose Petites articulations	3 (genou)
<b>GO-ON®</b> <b>(Rottapharm)</b>	1,4	25 mg/2,5 ml	Gonarthrose, omarthrose, autres articulations	3
<b>ORTHOVISC®</b> <b>(Cryonic-Medical)</b>	2,9	30 mg/2 ml	Toutes articulations	3
<b>OSTENIL®</b> <b>OSTENIL Plus®</b> <b>OSTENIL Mini®</b> <b>(TRB Chemidica SAS)</b>	1,2	20 mg/2 ml 40 mg/2 ml 10 mg/1 ml	Gonarthrose , autres articulations Petites articulations	3 à 5 (genou)
<b>SINOVIAL®</b> <b>(Genévrier SA)</b>	0,8 - 1,2	16 mg/2 ml	Gonarthrose, autres articulations	3
<b>STRUCTOVIAL®</b> <b>(Pierre Fabre</b> <b>Médicament)</b>	2,2 – 2,7	20 mg/2 ml	Gonarthrose	3 à 5
<b>SYNOCROM®</b>  <b>SYNOCROM Forte®</b> <b>SYNOCROM Mini®</b> <b>(Croma)</b>	1,6	20 mg/2 ml 40 mg/2 ml 10 mg/1 ml	Gonarthrose et autres articulations Toutes articulations Petites articulations	3
<b>SYNVISC®Hylane G-F</b> <b>20</b>  <b>SYNVISC ONE®</b> <b>(Genzyme SAS)</b>	6	16 mg/2 ml 48 mg/6 ml	Gonarthrose, coxarthrose, omarthrose Gonarthrose	3 (genou) 1 à 2 (hanche) 1
<b>DUROLANTE®</b> <b>(Smith &amp; Nephew</b> <b>Orthopaedics France</b> <b>SAS)</b>	90	60 mg/3 ml	Gonarthrose, coxarthrose	1
<b>HYALGAN®Hyalectin®</b> <b>(Expanscience)</b>	0,5 – 0,7	20 mg/2 ml	Gonarthrose	1 à 5

Tableau 8: Les spécialités d'acide hyaluronique du marché (21)

### 2.9.1.3.3. Les topiques : AINS et capsaïcine

Les topiques peuvent être un moyen souvent efficace, avec peu d'effets secondaires, d'améliorer les douleurs, voire la fonction articulaire.

- **Topiques AINS :**

L'arthrose des petites articulations répond bien aux topiques **anti-inflammatoires** en crème, gel ou en patch. Il est recommandé d'utiliser les topiques AINS pour une courte durée (inférieure à 2 semaines), lors d'épisodes inflammatoires douloureux.

Le diclofénac (Voltarene®, Flector®) et le kétoprofène (Ketum®) sont les AINS les plus utilisés par voie locale (21).

- **Topiques à base de capsaïcine :**

La **capsaïcine** est un alcaloïde extrait du piment rouge, genre *Capsicum*. Cette substance est de plus en plus utilisée du fait de son action antalgique remarquable. La capsaïcine a une action différente des AINS, elle est capable de désensibiliser les récepteurs de la douleur (récepteurs vanilloïdes) par contact prolongé, entraînant un effet analgésique (21).

La capsaïcine a un effet bénéfique dans l'arthrose des membres et est conseillée en traitement de 2<sup>ème</sup> intention par l'EULAR (arthrose digitale et du genou), après échec des antalgiques et avant l'utilisation des AINS.

## **2.9.2. Traitement non médicamenteux**

Parmi les traitements non médicamenteux, la rééducation fonctionnelle ainsi que l'éducation thérapeutique occupent une place essentielle dans la prise en charge de l'arthrose.

### ***2.9.2.1. La rééducation fonctionnelle***

La rééducation fonctionnelle consiste en la mise en place :

- d'exercices physiques qui permettent d'entretenir et d'améliorer la force musculaire et la mobilité ;
- de séances de kinésithérapie qui permettent de faire un travail de « décharge de l'articulation » pour les membres inférieurs et les lombaires, de renforcer les muscles et d'améliorer le schéma corporel ;
- de massages à visés antalgiques ;
- de nouvelles postures de positionnement pour soulager l'articulation.

La rééducation a pour but de lutter contre les manifestations douloureuses, d'améliorer les déficiences, notamment la raideur articulaire, d'entretenir, voire d'améliorer la force musculaire et la résistance à l'effort et de prévenir ou corriger certaines postures qui peuvent entraver la mobilité (21).

### ***2.9.2.2. Education thérapeutique***

Actuellement, les efforts, en ce qui concerne la prise en charge d'une pathologie chronique, sont centrés sur l'éducation du patient vis-à-vis de sa maladie. En effet, un patient qui connaît bien sa maladie, c'est-à-dire les facteurs aggravants, les complications possibles et les modalités de traitement, aura tendance à mieux gérer sa maladie et donc à mieux vivre. L'éducation thérapeutique est devenue essentielle dans la prise en charge de patients souffrant d'arthrose afin d'améliorer leur qualité de vie.

Cette éducation passe par une bonne explication de la pathologie au patient en lui exposant :



- les facteurs sur lesquels on peut agir en présence d'arthrose : poids, aide à la marche,... ;
- l'importance du renforcement de la musculature ;
- l'importance de la prise de médicaments, en respectant la chronobiologie : ne pas attendre que la douleur soit importante avant de décider de prendre le médicament par exemple (21).

Un programme d'éducation thérapeutique doit se faire en parfaite concertation entre les parties concernées : l'équipe soignante (médecin, kinésithérapeute, pharmacien...) et le patient. Les séances sont préparées en fonction des objectifs thérapeutiques établis par le soignant et le soigné et faisant l'objet d'un contrat éclairé et consenti, signé entre les deux parties. A la fin de ces séances, le patient est évalué afin de vérifier si ces nouvelles compétences sont bien intégrées.

L'éducation thérapeutique d'un patient souffrant d'arthrose porte généralement sur :

- ✓ la perte de poids,
- ✓ la mise en place d'exercices physiques : exercices de positionnement,
- ✓ l'utilisation de matériel orthopédique : chaussures, semelles, orthèses et cannes,
- ✓ et l'utilisation du traitement médicamenteux.

Les objectifs sont l'entretien musculaire, la réduction pondérale et la prévention des attitudes vicieuses. Tout cela dans le but de diminuer la douleur, d'améliorer les capacités fonctionnelles et voire de retarder la chirurgie prothétique. Bien évidemment, l'éducation thérapeutique a pour but final de diminuer les coûts pour la Santé publique engendrés par les complications de l'arthrose (augmentation de la consommation de médicaments, augmentation des consultations, etc.)

### **2.9.2.3. Les cures thermales**

Pour beaucoup de patients, les cures thermales ont un effet bénéfique sur l'arthrose. Elles permettent de diminuer les traitements médicamenteux et la consommation de soins pendant les mois suivants. Les stations thermales spécialisées dans l'arthrose prônent les vertus de la crénothérapie : eaux chaudes ou froides plus ou moins riches en sels minéraux, jets sous pression, mouvements en apesanteur, etc... et les massages antalgiques,

décontracturants... Même si certains parlent d'effet placebo, les bienfaits d'une cure thermale sur le bien-être sont indéniables (21).

### 2.9.3. Autres traitements complémentaires

D'autres traitements peuvent aider à diminuer les symptômes de l'arthrose :

- ✓ l'acupuncture,
- ✓ la magnétothérapie et l'auriculothérapie,
- ✓ la réflexologie, Yoga, Tai-chi...,
- ✓ l'ostéopathie,
- ✓ l'homéopathie,
- ✓ la phytothérapie : la boswellie (*Boswellia serrata*), le saule blanc (*Salix alba*), la griffe du diable (*Harpagophytum procumbens*), le cassis (*Ribes nigrum*)...,
- ✓ et les compléments alimentaires : vitamines, oméga-3, chondroïtine, glucosamine...

L'utilisation des compléments alimentaires dans l'arthrose sera détaillée dans la partie 3.

### 2.9.4. Stratégies thérapeutiques (ACR et EULARL)

La prise en charge du patient arthrosique doit être personnalisée. Elle doit prendre en compte les facteurs de risque que peut présenter le malade : surpoids, obésité, degré d'activité, âge, sexe, autres pathologies, co-prescription... Elle doit tenir compte du degré de douleur, de la gêne fonctionnelle et du niveau de handicap. La prise en charge sera également différente selon la localisation et du degré d'atteinte radiologique. Enfin, les désirs et les attentes du patient représentent des éléments importants dans le choix du traitement.

Dans l'ensemble, la stratégie thérapeutique suit le schéma suivant (cf. Annexe 8) (51) :

- 1) **Mise en place de règles hygiéno-diététiques** : perte de poids et activité physique ;  
**Education thérapeutique du patient** : informations sur la maladie ;  
Séances de **rééducation** : kinésithérapie ;  
**Antalgique de palier I** (paracétamol) : traitement de 1<sup>ère</sup> intention.  
*Et avec +/- AASAL, +/- AINS sous forme topique.*

*Si cela est insuffisant :*

- 2) AINS par voie orale** (+/- gastroprotecteur IPP = Inhibiteur de la Pompe à Proton, si risque digestif) ;  
Ou **antalgiques de palier II** si AINS contre-indiqués.  
*Et avec +/- AASAL.*

*Si cela est insuffisant :*

- 3) Antalgiques de palier II** : opioïdes faibles (codéine, tramadol...) ;  
*Avec +/- AASAL*  
*Avec +/- **injections intra-articulaires de corticoïdes**, en cas de poussées douloureuses, ou d'**acide hyaluronique** (gonarthrose).*

*Si l'articulation trop abîmée avec douleur invalidante :*

- 4) Chirurgie** : remplacement prothétique (formes douloureuses invalidantes radiologiquement évoluées).

## 2.10. Les patients arthrosiques à l'officine

L'arthrose représente un motif de consultation de plus en plus fréquent chez les médecins généralistes et rhumatologues. Les résultats d'une enquête réalisée par le journal JIM<sup>23</sup> (Journal Internationale de Médecine) révèlent l'impact de cette pathologie dans la vie actuelle. En effet, sur 102 rhumatologues, environ la moitié déclare recevoir en consultation plus de 15 patients arthrosiques par semaine et dépister 5 nouveaux cas par semaine. Et sur 211 médecins généralistes interviewés, un peu moins d'un tiers déclare recevoir plus de 15 patients arthrosiques par semaines. Quant au nombre de nouveaux cas rencontrés par semaine, la majorité des médecins généralistes (76 %) déclare en recevoir 1 ou 2.

Cette enquête a permis de soulever le manque d'information des patients arthrosiques vis-à-vis de leur maladie. Les patients posent beaucoup de questions sur la pathologie, son évolution, les facteurs de risques, le rôle du traitement médicamenteux, etc.... Mais également sur les compléments alimentaires et les cures thermales, plus souvent évoqués chez le médecin généraliste que chez le rhumatologue. Malheureusement, faute de temps, les médecins ne peuvent satisfaire les attentes des patients.

Ainsi, le pharmacien peut avoir une place non négligeable dans la transmission d'informations et de conseils sur l'arthrose. Il est un interlocuteur privilégié pour le patient.

L'arthrose est vécue comme une fatalité liée à l'âge. Les traitements sont jugés peu efficaces et certains, comme les AINS par voie orale, sont mal tolérés. Ce qui entraîne certains patients à arrêter définitivement tout traitement médicamenteux par peur des effets indésirables. L'arthrose peut avoir de graves conséquences sur la qualité de vie. Les douleurs des patients et la perte de leurs capacités fonctionnelles mènent à la sédentarité, à la réduction des activités professionnelles et de loisirs, dont le sport, le jardinage et le bricolage.

---

<sup>23</sup>Enquête réalisée par Jim.fr et les Laboratoires Negma en mai 2011 par e-mail auprès de 211 praticiens généralistes et 102 rhumatologues. Résultats tirés de l'article de Reine N, Le vécu des patients arthrosiques : ce qu'en pensent les médecins, Juin 2011, disponible sur [www.jim.fr](http://www.jim.fr), consulté le 08/06/2012.

### **2.10.1. Questionnaire à l'attention des patients souffrant d'arthrose**

Afin d'avoir une idée du ressenti des patients souffrant d'arthrose vis-à-vis de leur traitement, j'ai décidé de réaliser un questionnaire (cf. Annexe 9).

Dans ce questionnaire sont abordés le traitement médicamenteux, son efficacité et ses éventuels effets indésirables ainsi que l'effet de la prise de compléments alimentaires.

Le but de ce questionnaire est d'identifier la population (sexe, âge, pathologies) souffrant d'arthrose que l'on peut rencontrer à l'officine et quelle proportion consomme des compléments alimentaires indiqués dans les troubles articulaires.

Voulant obtenir les résultats assez rapidement, j'ai demandé la participation des étudiants de 6<sup>ème</sup> année officine de la faculté d'Angers (42 étudiants) qui étaient en stage professionnel pendant cette période. Malheureusement, je n'ai pu obtenir que 4 questionnaires remplis, issus de deux pharmacies rurales (Beaufort-en-Vallée et Longué, 49).

La majorité des personnes interrogées proviennent donc de mon stage professionnel de pratique officinal, qui a eu lieu dans une pharmacie semi-rurale (Juigné-sur-Loire, 49). Quelques personnes ont également été questionnées dans une pharmacie rurale (Saint-Florent-Le-Vieil, 49) dans laquelle j'ai travaillé.

Au total, 32 personnes ont accepté de répondre au questionnaire. Ce chiffre n'est pas réellement significatif, mais permet de connaître les habitudes de quelques patients concernés.

## 2.10.2. Résultats du questionnaire

Sur les 32 personnes interrogées, on compte 9 hommes et 23 femmes (cf. Annexe 10). L'âge des patients va de 49 à 86 ans, avec une moyenne d'environ 66 ans. Dans l'ensemble, les personnes souffrent d'arthrose depuis environ 12 ans, les premiers symptômes se déclenchent donc pour la plupart à la cinquantaine.

### 2.10.2.1. Les sujets sous traitement anti-arthrosique prescrit

30 patients ont un traitement anti-arthrosique prescrit par un médecin (généraliste et spécialiste confondus).

- Traitements anti-arthrosiques :

Les médicaments les plus utilisés sont les AASAL suivis des antalgiques et AINS (cf. Figure 31).

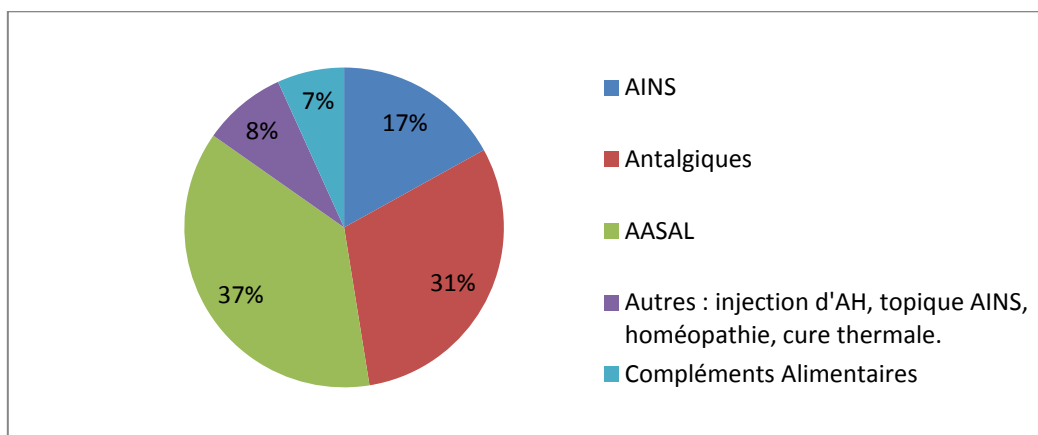


Figure 31 : Traitements anti-arthrosiques pris par les patients interrogés

- Stratégie thérapeutique :

La majorité des patients prennent les médicaments en association (cf. Figure 32, p 95). Cependant, 9 patients affirment ne prendre qu'un AASAL.

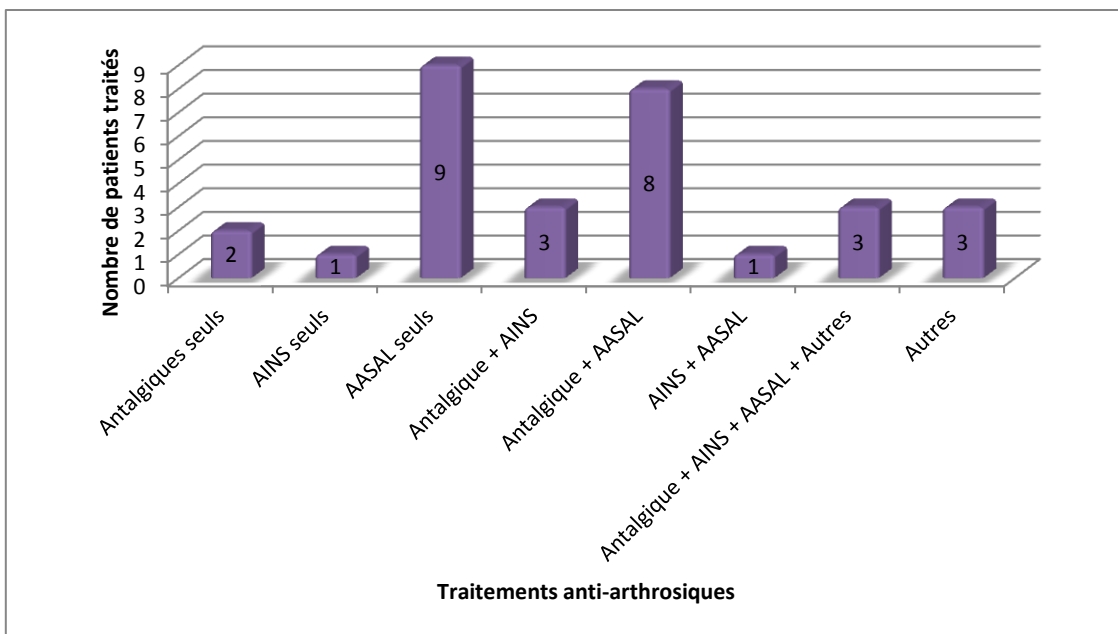


Figure 32 : Les différentes stratégies thérapeutiques

- Soulagement des douleurs :

Seuls 23 % des patients ressentent une nette amélioration depuis qu'ils sont traités (cf. Figure 33). Cette « nette amélioration » concerne principalement des personnes sous AASAL seuls. Dans l'ensemble, les patients sont moyennement soulagés par leur traitement (12 sujets sur 30).

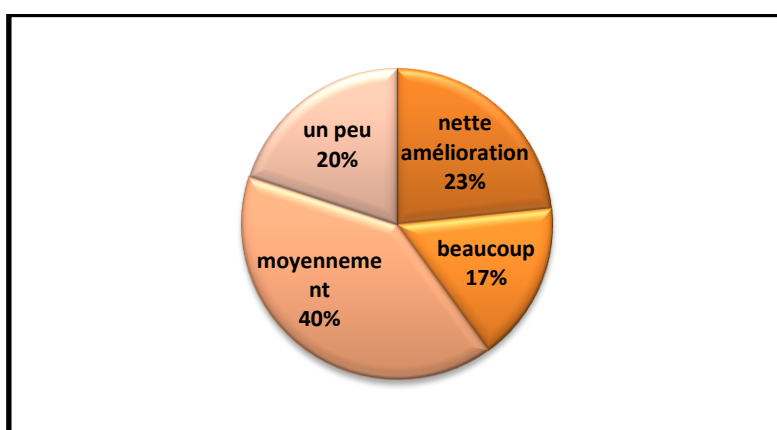


Figure 33 : Satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement anti-arthrosique

- Délai d'action du traitement :

La majorité des patients ont ressenti l'effet du traitement entre 2 semaines et 2 mois après l'instauration. Cela est surtout vrai pour ceux qui prennent des AASAL.

- Effets secondaires :

4 personnes ont affirmé avoir eu des effets secondaires suite au traitement : douleurs gastriques (AINS), constipation, somnolence et sécheresse buccale (antalgiques de palier II).

### **2.10.2.2. Les sujets prenant un complément alimentaire**

Sur les 32 personnes interrogées, 4 personnes affirment prendre un complément alimentaire pour soulager et renforcer leurs articulations douloureuses. Parmi elles, deux sont également sous traitement prescrit par leur médecin (sujets 25 et 29 du Tableau 9, p 97).

Pour la grande majorité d'entre eux, ces compléments alimentaires ont été conseillés par leur pharmacien. Ils achètent donc leur complément alimentaire en pharmacie sauf pour l'un d'entre eux qui témoigne en avoir déjà acheté en magasin diététique (cf. Tableau 9, p 97).

- Composition des compléments alimentaires :

Trois sujets prennent un complément alimentaire à base de glucosamine, chondroïtine, vitamine E et sélénium (Chondro-aid Fort®). Le sujet restant prend un complément alimentaire à base d'huile de Krill, vitamine C et manganèse (Novalgic®). Ces ingrédients seront traités dans la partie 3.

- Mode d'utilisation :

Un sujet prend le complément alimentaire par cures. Les autres patients le prennent de façon continue depuis plus d'un an (cf. Tableau 9, p 97).

- Soulagement de la douleur :

Tous expriment un soulagement moyen des douleurs depuis qu'ils prennent une supplémentation sauf pour un patient qui se dit peu soulagé (cf. Tableau 9, p 97).

- Délai de l'effet sur le soulagement des symptômes :

L'effet est apparu entre 2 semaines et 2 mois après le début de la supplémentation pour 2 des sujets. Pour les autres, l'effet a été ressenti plus tard, au moins 2 mois après l'instauration (cf. Tableau 9, p 97).



- Effets secondaires :

Un sujet a présenté un reflux suite à la prise du complément alimentaire. Les autres personnes n'ont présenté aucun effet indésirable (cf Tableau 9).

Les informations recueillies pour les personnes prenant un complément alimentaire sont résumées dans le tableau suivant (cf. Tableau 9) :

Sujet	CA	Ancienneté de la prise du CA	CA conseillé par	Soulagement de la douleur	délai de l'effet	Fréquence des prises	Effets secondaires	Lieu d'achat du CA
25	Chondro-aid Fort®	1,5 an	pharmacien	moyennement	entre 2 semaines et 2 mois	tous les jours	non	pharmacie
26	Chondro-aid Fort®	2 ans	pharmacien	un peu	> 2 mois	tous les jours	non	pharmacie
29	CA à base de glucosamine puis Chondro-aid Fort®	3 ans	presse, internet, télévision	moyennement	> 2 mois	tous les jours	non	pharmacie et magasin diététique
32	Novalgic®	1 an	pharmacien	moyennement	entre 2 semaines et 2 mois	par cures de 60 jours, 3 fois par an	oui : reflux	pharmacie

Tableau 9 : Résultats du questionnaire pour les personnes prenant un complément alimentaire

### 2.10.3. Discussion

A travers ce questionnaire, on peut se rendre compte que seulement un quart des patients interrogés (23 %) présente une nette amélioration des douleurs sous traitements médicamenteux conventionnels. En effet, la majorité des patients interrogés ne sont soulagés que moyennement par les traitements médicamenteux prescrits. Les AASAL semblent apporter plus d'amélioration sur les symptômes que les autres traitements. Ce questionnaire a révélé que beaucoup de patients ne connaissaient pas l'existence de compléments alimentaires utilisés pour soulager les douleurs articulaires (environ 56 %). Pour ma part, au cours de l'interrogatoire, de nombreux patients étaient curieux d'en savoir plus sur les compléments alimentaires, intéressés de trouver une autre alternative pour le soulagement de leurs douleurs et le renforcement de leurs articulations.

Pour ceux qui prennent un complément alimentaire, ils le font, pour la majorité, sur conseil du pharmacien. Ces personnes semblent moyennement soulagées (trois personnes sur quatre). Les compléments alimentaires pourraient être une alternative ou tout au moins un complément.

**Partie 3 :**

**Quels compléments  
alimentaires à  
l'officine pour  
l'arthrose ?**

Il existe des centaines de compléments alimentaires utilisés pour le soulagement des symptômes liés à l'arthrose. Une grande partie d'entre eux est vendue en pharmacie et représente un gage de qualité aux yeux du consommateur. La partie restante est vendue soit par correspondance (société de vente à domicile ou internet), soit dans les magasins diététiques ou dans les GMS (Grandes et Moyennes Surfaces).

Les pharmaciens se soucient de la qualité de leur produit et surtout de leur innocuité. Ils vont donc être plus exigeants que leurs concurrents et demander une analyse plus poussée des substances utilisées (pureté, dosage, toxicité...). Ce sont des professionnels de santé, ils doivent garantir que leurs produits ne comportent aucun risque pour la santé. Les pharmaciens attendent également une preuve d'efficacité, le but étant d'apporter une solution efficace aux maux des patients. A l'officine, les données pauvres du Vidal ne suffisent pas à conseiller convenablement le patient sur une complémentation. En plus de ses compétences acquises lors de sa formation, le conseil d'une supplémentation dépend de la volonté personnelle du pharmacien d'officine à s'informer sur les produits et leurs ingrédients actifs. Et cela passe donc par la recherche d'informations via les abonnements à des périodiques spécialisés, comme Nutriform' et Actif's, les sites internet ([www.anses.fr](http://www.anses.fr), [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu), [www.passeportsanté.net](http://www.passeportsanté.net), [www.nutrition-expertise.fr](http://www.nutrition-expertise.fr), ...) et les ouvrages spécialisés, comme Le guide des compléments alimentaires de la société Vidal.

Aujourd'hui, de plus en plus de compléments alimentaires vendus en officine proviennent de l'industrie pharmaceutique qui se lance dans la supplémentation santé ou nutraceutique. C'est un marché attractif, qui séduit des millions de personnes et qui revient beaucoup moins cher que le développement d'un médicament. La nutrition santé représente l'avenir. Le complément alimentaire est un moyen pratique et rapide d'apporter certains nutriments qui manquent à notre organisme et que l'alimentation normale ne peut nous apporter. De plus, le complément alimentaire tente de s'occuper de niches pour lesquelles le médicament ne prend pas toujours sa place. A la fois, il ne résout pas tout.

Afin d'en connaître plus sur les compléments alimentaires utilisés dans l'arthrose, nous verrons dans un premier temps les compléments alimentaires répertoriés dans le Vidal 2012, qui représente la principale source d'information à disposition pour le pharmacien d'officine. Nous en dégagerons par la suite les substances les plus utilisées pour les étudier en détail, à

partir des informations fournies par la littérature et la presse scientifique, les données du Vidal étant pauvres. Nous verrons également si ces compléments alimentaires et les ingrédients actifs correspondent à la réalité du terrain. Enfin, nous discuterons du possible intérêt d'utiliser les compléments alimentaires pour soulager les symptômes de l'arthrose.

## **3.1. Les compléments alimentaires indiqués pour les articulations du Vidal 2012**

### **3.1.1. Généralités sur le Vidal**

Le Vidal est le dictionnaire de référence répertoriant les Résumés Caractéristiques des Produits (RCP) pharmaceutiques. C'est en 1911 que Louis Vidal eut l'idée de concevoir un ouvrage répertoriant les caractéristiques des médicaments. Il créa alors la société OVP (Office de Vulgarisation Pharmaceutique), qui prend toujours part à l'élaboration du Vidal. C'est également lui qui inventa le premier réseau de visiteurs médicaux au monde, agissant pour le compte des laboratoires. Le premier ouvrage parut en 1914 sous le nom de « Dictionnaire des Spécialité Pharmaceutiques ».

Le dictionnaire Vidal est revu chaque année et existe depuis 1999 sur internet. Aujourd'hui, il est rare de voir un pharmacien d'officine sans Vidal, même si de nouvelles banques de données apparaissent. Le dictionnaire Vidal ne comprend pas tous les médicaments et produits de parapharmacie commercialisés en France. En effet, l'introduction des spécialités pharmaceutiques dans le dictionnaire Vidal est faite à la demande des laboratoires pharmaceutiques moyennant paiement. Certains laboratoires, pour des raisons financières ou autres, n'y font pas figurer certaines de leurs spécialités. Il en est de même pour les compléments alimentaires (CA).

Les CA se trouvent dans la section saumon « produits de parapharmacie et thermalisme » et sont classés par ordre alphabétique parmi les produits de parapharmacie. Ils sont également répertoriés par « indications » dans le sommaire, au niveau de la rubrique « compléments alimentaires ».

### **3.1.2. Les compléments alimentaires utilisés pour l'arthrose**

Les compléments alimentaires utilisés dans les troubles arthrosiques sont classés dans la section « Os et articulation » des Compléments alimentaires. Pour ce qui concerne l'arthrose, on s'intéressera plus précisément à la sous-section « articulations » où sont inscrits au total 23 CA.

### 3.1.2.1. Présentation des compléments alimentaires du Vidal 2012

Les CA sont généralement présentés de la façon suivante (cf. Figure 34) :

- ✓ Formes et Présentations,
- ✓ Composition,
- ✓ Allégations et/ou Propriétés,
- ✓ Conseils d'utilisation ou Mode d'emploi,
- ✓ Renseignements administratifs : Prix conseillé et Laboratoire fabricant.

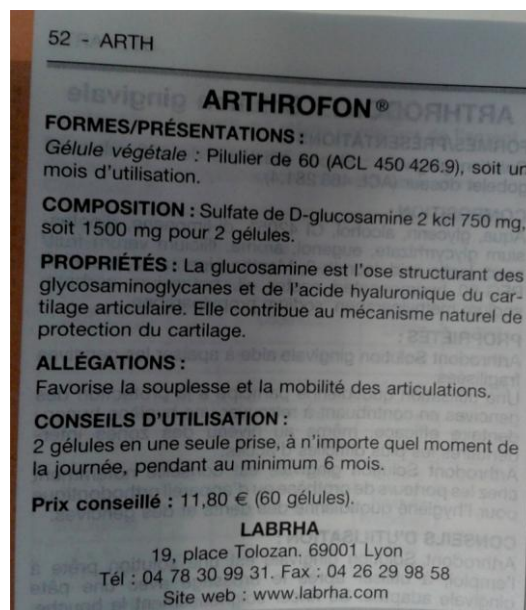


Figure 34: Exemple de présentation d'un complément alimentaire dans le Vidal 2012

Pour certains CA, une rubrique « Conditions de conservation » ou « Précautions d'emploi » est ajoutée. D'autres présentent une grille nutritionnelle avec les Apports Journaliers Recommandés (AJR).

Afin d'avoir une vue d'ensemble sur les caractéristiques des 23 CA utilisés dans les troubles articulaires, ceux-ci sont répertoriés dans un tableau (cf. Annexe 11). Dans ce tableau sont indiqués tel qu'il apparaît dans le Vidal :

- ✓ Le nom du complément alimentaire, sa forme galénique et le laboratoire qui le commercialise ;
- ✓ la composition en ingrédient(s) actif(s) et la dose par unité de prise si celle-ci est mentionnée ;

- ✓ les allégations (en caractère gras) et/ou les propriétés ;
- ✓ les conseils d'utilisation ;
- ✓ les précautions d'emploi ;
- ✓ le coût journalier moyen en euros.

Ce tableau montre que sur les 23 CA présentés :

- 18 revendiquent une allégation santé,
- 11 présentent des précautions d'emploi,
- 8 proposent un prix (converti en coût journalier moyen dans le tableau),
- et 1 ne présente aucune information, même pas sur la composition.

Nous allons maintenant nous intéresser aux actifs présentés comme « ayant des effets bénéfiques sur les articulations » et donc à la composition en ingrédients des 23 CA proposés.

### **3.1.2.2. Composition en ingrédients « actifs »**

Au niveau de leur composition, pas moins de **36 ingrédients actifs** différents sont utilisés (cf. Tableau 10).

<b>VITAMINES</b>	<b>MINERAUX</b>	<b>PLANTES</b>	<b>AUTRES SUBSTANCES</b>
Vitamine B5	Calcium	Acérola	Acide hyaluronique
Vitamine B6	Cuivre	Cassis	Bromélaïne
Vitamine C	Fer	Curcuma	Chondroïtine
Vitamine D3	Manganèse	Galanga	Glucosamine
Vitamines E	Sélénium	Gingembre	Huile de poisson
	Silice/silicium	Ginseng rouge	Hydrolysat de protéine de poisson
	Zinc	Harpagophytum	(Promerim®)Krill (crevette polaire)
		Lin (huile)	MSM (Méthyl Sulfonyl Méthane)
		Ortie (dioïque)	Spiruline
		Poivre	UC-II®(collagène dénaturé de type II)
		Pousses de bambou	
		Prêle	
		Reine-des-prés	
		Romarin	

Tableau 10 : Liste des ingrédients "actifs" des CA utilisés pour les articulations



Ces ingrédients sont des vitamines, des minéraux, des plantes et d'autres substances d'origine animale. Le nombre d'ingrédients utilisés par complément alimentaire varie de 1 à 11, avec une moyenne d'environ 4 ingrédients. On retrouve plusieurs fois les mêmes substances dans ces CA. L'occurrence pour chaque ingrédient (nombre de fois que l'ingrédient apparaît) supérieure ou égale à 2 est représentée à travers la Figure 35, ci-dessous.



Figure 35 : Ingrédients dont l'occurrence est supérieure ou égale à deux dans les CA pour les articulations inscrits au Vidal 2012. MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane ; Vit. : vitamine.

Il devient alors intéressant de connaître les propriétés des produits les plus utilisés, leur origine et les raisons qui poussent les industriels à les intégrer dans la formulation des CA pour les troubles articulaires.

On s'intéressera aux substances, plantes, vitamines et minéraux les plus rencontrés dans la formulation des 22 CA (le CA qui ne présente aucune information sur la composition est en effet retiré). Ainsi, nous retiendrons :

- pour les substances : **glucosamine, chondroïtine** et **huiles de poissons et crevettes** ;
- pour les plantes : **harpagophytum** (*Harpagophytum procumbens*) et **cassis** (*Ribes nigrum*) ;
- pour les vitamines : **vitamine E** et **C** ;
- pour les minéraux : **zinc, silice/silicium** et **cuivre**.

Ces ingrédients, dont l'utilisation dans l'arthrose est connue de la littérature scientifique, seront analysés dans la partie 3.2. Pour tous les autres, parce que les données scientifiques concernant leur utilisation dans l'arthrose sont pauvres (magnésium, sélénium, calcium et vitamine D3) ou parce que leur occurrence ne dépasse pas deux (curcuma, MSM, ortie et reine-des-prés), seront traités sommairement dans la partie 3.3.

### **3.1.2.3. Les allégations**

Plus de 15 allégations différentes sont utilisées. La plus rencontrée dans les 22 CA est « *favorise la souplesse et la mobilité des articulations* ». Ces allégations ne font pas parties de la liste positive des allégations de santé génériques publiée en mai 2012 (règlement (UE) n°432/2012 de la Commission du 6 mai 2012). L'EFSA a déjà donné des avis négatifs de demande d'allégations (en 2010 et 2012) pour la plupart des substances utilisées dans les troubles articulaires : glucosamine, chondroïtine, harpagophytum, curcuma... Ces demandes d'allégations visaient l'article 13 (13.1 et 13.5) du règlement européen (CE) 1924/2006 relatif aux allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie, ainsi que l'article 14 qui fait référence à la réduction du risque de maladie (cf Annexe 5). L'autorité européenne estime que ces allégations, au caractère préventif, ne sont pas démontrées pour la population générale, c'est-à-dire pour les personnes ne souffrant pas de problèmes articulaires. En effet, les études démontrant l'efficacité de la glucosamine, la chondroïtine, l'harpagophytum, le curcuma et autres sur l'articulation ont essentiellement été réalisées sur des populations malades (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, etc.), populations ne pouvant faire l'objet d'études cliniques en nutrition santé. Cependant, l'EFSA accepte le bénéfice santé que peut apporter ces substances : « contribue à la protection du cartilage articulaire exposé à des mouvements excessifs ou à une charge ; à améliorer l'amplitude des mouvements articulaires ». L'EFSA ajoute que l'entretien des articulations a un effet physiologique bénéfique.

La seule allégation acceptée concerne la vitamine C : « *contribue à la formation normale du collagène qui assure la fonction normale des cartilages* » et ne figure pas encore dans les

informations du Vidal. Toutes ces allégations non reconnues doivent être retirées avant le 14 décembre 2012 de l'étiquetage des compléments alimentaires.

#### **3.1.2.4. Formes galéniques**

Au niveau de la forme galénique, plusieurs formes sont utilisées : comprimés, gélules, capsules molles, sachets-sticks et solution buvable. Celle qui reste majoritaire est la forme comprimé, ceci étant probablement dû au coût de fabrication moins élevé.

#### **3.1.2.5. Coût moyen d'une supplémentation**

Le coût journalier moyen revient à environ 0,93 €. De ce fait, le coût annuel moyen, selon la consommation, varierait de 170 € (pour une cure de trois mois deux fois par an) à 340 € (pour une prise continue).

En conclusion, il est important de noter que le Vidal fournit l'essentiel des informations, à savoir la composition du complément alimentaire en « substances actives » avec les doses ; l'indication, c'est-à-dire les allégations ou propriétés ; les conseils d'utilisation et le fabricant. Mais certaines informations contenues dans le Vidal pour les compléments alimentaires sont moindres par rapport à celles apportées par la notice ou l'étiquetage du produit. Par exemple, les fabricants sont tenus de préciser les précautions d'emploi au niveau de l'emballage du produit ; ce que l'on ne retrouve pas pour chaque complément alimentaire dans le Vidal. Parfois, des études cliniques sont détaillées sur la notice de certains compléments alimentaires alors qu'elles n'apparaissent pas dans le Vidal. Il est donc important pour le pharmacien d'être vigilant et de s'enquérir de toutes ces informations complémentaires afin de parfaire son conseil auprès du client. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

## 3.2. Quels effets physiologiques revendiqués pour les principales substances utilisées pour le soulagement des symptômes liés à l'arthrose ?

Cette partie a pour objet de faire un état des lieux actuel sur l'effet physiologique des principaux ingrédients utilisés dans les compléments alimentaires du Vidal 2012 pour soulager les symptômes liés à l'arthrose. Leurs effets bénéfiques pour les articulations sont-ils démontrés ? Qu'en pensent les autorités compétentes (EFSA, ANSES et DGCCRF) ? Quelles sont leurs recommandations ? Et que dit la littérature ?

Afin de répondre à ces questions, différentes sources documentaires ont été explorées : règlements, publications scientifiques, sites internet et ouvrages, dont le Guide des compléments alimentaires développé par la société Vidal.

### 3.2.1. Les substances : la glucosamine, la chondroïtine, les huiles de poisson et de crevette

#### 3.2.1.1. La Glucosamine

##### 3.2.1.1.1. Origine

La glucosamine utilisée dans les compléments alimentaires est fabriquée essentiellement en Chine. Elle est généralement obtenue après hydrolyse des exosquelettes de crustacés (cf. Figure 36), riches en chitine. La glucosamine peut également être obtenue par synthèse.



Figure 36 : carapaces de crustacés<sup>24</sup>

<sup>24</sup> Image tirée du site Club Doctissimo, Chitosan, disponible sur <http://blog.doctissimo.fr/herbsofcourse/minceur-118711/chitosan-absorbe-graisses-3869037.html>, consulté le 11/11/2012.

L'origine exacte de la glucosamine n'est pas toujours précisée sur l'étiquetage des compléments alimentaires. Il est donc important de demander au laboratoire l'origine des ingrédients utilisés. Les substances d'origine animale seront à conseiller avec prudence à cause du possible risque allergique. Une nouvelle forme existe également sur le marché, la glucosamine hydrochloride (ou chlorhydrate), d'origine biotechnologique et produite par *Aspergillus niger*. Cette glucosamine est destinée à l'application alimentaire : introduction dans des jus de fruits, smoothies, produits laitiers, boissons pour sportifs... (1).

La forme la plus utilisée dans les compléments alimentaires du Vidal 2012 est la glucosamine sulfate. Cependant, sur les 13 CA ayant de la glucosamine, 2 utilisent la forme chlorhydrate que l'on trouve plus communément dans les médicaments. Et sur ces 13 CA, l'origine de la glucosamine n'est précisée que pour 2 d'entre eux : extrait de crustacés ou d'origine végétale.

#### **3.2.1.1.2. Propriétés**

Comme vu précédemment (cf. Partie 2), la glucosamine est à l'origine des GAG, composants essentiels de la matrice cartilagineuse. Elle est synthétisée naturellement par l'organisme à partir du fructose-6-phosphate obtenu après transformation du glucose, et de la glutamine, un acide aminé. La glucosamine permet la synthèse des GAG (cf. Annexe 7) et joue donc un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du cartilage. Lorsque le taux de glucosamine diminue suite à un dérèglement du métabolisme, la structure du cartilage devient instable, ce qui entraîne sa destruction.

Malgré son statut controversé, la majorité des études cliniques ont montré un effet bénéfique de la glucosamine sur le soulagement de la douleur articulaire et l'amélioration de la fonctionnalité chez des personnes souffrant d'arthrose (31) (33).

- **Effet sur la synthèse des protéoglycanes :**

La glucosamine augmente le taux de protéoglycanes et permet de prévenir une diminution de la quantité en protéoglycane lors d'un stress (52). En effet, elle joue le rôle de substrat de choix pour la production des GAG et préférentiellement pour la synthèse de chondroïtine (53).

- **Effet anti-inflammatoire :**

La glucosamine possède un effet anti-inflammatoire puisqu'elle diminue les effets pro-cataboliques de l'IL-1 $\beta$  (54). Elle diminue ainsi la production de NO qui prendrait part au processus de destruction du cartilage. Elle entraîne également une diminution de la production de PGE2 en agissant spécifiquement sur la COX-2 et non sur la COX-1 (55). Associée à la Chondroïtine Sulfate (CS), une diminution significative de l'expression des facteurs pro-inflammatoires (COX-2, PGE-2, NO...) est observée (56).

- **Effet anti-destructeur de la matrice cartilagineuse :**

La GS peut interférer avec les mécanismes de peroxydation des protéines et des lipides, ce qui pourrait diminuer la dégradation du collagène de type 2, composant important de la matrice (57). Une inhibition des enzymes à l'origine de la dégradation du cartilage (métalloprotéases) telles que l'agrécane et la MMP-3 a été mise en évidence dans des cultures cellulaires en présence de GS (59). La GS modulerait l'expression des métalloprotéases au niveau de la transcription de leur ARNm.

La glucosamine pourrait également agir au niveau de l'os sous-chondral, elle ralentirait le remodelage de l'os sous-chondral au cours de l'arthrose (59).

La glucosamine a fait l'objet de nombreuses études et méta-analyses qui concluent à son efficacité dans le soulagement des symptômes de l'arthrose. Néanmoins, l'opinion actuelle semble plutôt sceptique depuis la parution d'études négatives, dont l'étude GAIT (Glucosamine/Chondroïtine Arthristis Interventional Trial) (60). Cette étude américaine financée par les National Institutes of Health des Etats-Unis, parue en 2006, a donné des résultats non concluants. 1583 personnes souffrant de gonarthrose symptomatique ont participé à cet essai randomisé et fait en double-aveugle. Chaque patient a reçu soit de la glucosamine (1500mg/j), soit de la chondroïtine (1200mg/j), soit l'association glucosamine/chondroïtine (mêmes dosages), ou soit du célécoxib, un AINS, (200mg/j), pendant 24 semaines. Jusqu'à 4 g de paracétamol furent autorisés si besoin. Cet essai avait pour but de montrer un effet ou non sur la diminution de la douleur. L'effet est dit

significatif lorsque la douleur est réduite d'au moins 20% par rapport au placebo sous traitement. Les résultats ont été les suivants (réduction de la douleur en %) :

- 60,1 % pour le placebo,
- 64 % pour la glucosamine,
- 65,5 % pour la chondroïtine,
- 66,6 % pour l'association glucosamine/chondroïtine,
- et 70,1 % pour le célécoxib.

L'élément le plus surprenant mis en évidence lors de cet essai, est l'effet placebo très important, parfois mis en doute par certains spécialistes. La glucosamine, la chondroïtine et même le célécoxib, AINS le plus prescrit dans les douleurs arthrosiques, n'ont donc pas montré plus d'efficacité que le placebo. Les auteurs de cette étude soulignent tout de même un possible effet significatif lors de l'utilisation de l'association glucosamine/chondroïtine chez les patients présentant des douleurs sévères à modérées.

D'autres résultats non concluants de l'étude GAIT ainsi que d'une méta-analyse ont été publiés en 2010 (61) (62). Ces études comportent quelques biais au niveau des méthodes utilisées qui peuvent rendre les conclusions critiquables.

Dans beaucoup d'études cliniques, il a été montré un effet positif de la GS dans :

- le soulagement de la douleur ;
- l'amélioration de la fonction articulaire (mobilité) ;
- la diminution des traitements symptomatiques conventionnels (antalgiques, AINS) ;

Ces résultats ont été observés sur des populations présentant une arthrose plutôt modérée à sévère (63) (64). La GS pourrait même retarder le temps du remplacement prothétique, en particulier au niveau du genou.

L'effet clinique de la GS est lent (4 à 8 semaines de délai d'action), retardé et rémanent (subsiste 2 mois après l'arrêt du traitement).

### **3.2.1.1.3. Allégation**

Malgré la demande incessante des industriels d'une allégation santé pour la glucosamine, l'EFSA continue de rejeter toute demande. Dans son dernier rapport du 2 août 2012 (66), l'agence européenne rejette l'allégation « contribue à entretenir le cartilage articulaire

normal » et conclue que la relation de cause à effet n'a pas été établie entre la consommation de glucosamine et l'entretien du cartilage articulaire normal.

En effet, les experts du NDA (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) de l'EFSA estiment qu'aucune étude n'a démontré un effet physiologique bénéfique de la glucosamine sur l'entretien des articulations chez des sujets sains, sans arthrose. Les experts ajoutent que les résultats des études pharmacologiques menées *in vitro* et *in vivo* sont peu concluants.

Des allégations portant sur la réduction de la dégénérescence du cartilage et la réduction du risque de développement d'arthrose en article 14 du règlement européen (CE) 1924/2006 ont également été rejetées auparavant.

#### **3.2.1.1.4. Dose recommandée**

La DGCCRF recommande une dose journalière de 500 mg de glucosamine sulfate. Il n'y a pas de réglementation spécifique concernant la dose limite de glucosamine, les industriels sont libres de choisir la dose qu'ils souhaitent utiliser.

Dans le domaine thérapeutique, dans la majorité des études cliniques qui ont montré un effet bénéfique pour les articulations arthrosique, la dose efficace est de 1500 mg de glucosamine sulfate par jour.

#### **3.2.1.1.5. Conseils d'utilisation**

Il est conseillé de prendre la glucosamine une fois par jour, pendant ou en dehors du repas. La prise doit durer au moins 2 mois puisque l'effet n'est perceptible qu'après 4 à 8 semaines. La glucosamine peut être prise en continue ou par cures (67) (68).

#### **3.2.1.1.6. Mise en garde et précautions d'emploi**

Par précaution, la glucosamine d'origine marine est déconseillée chez les personnes allergiques aux fruits de mer. Il est donc indispensable de vérifier auprès du laboratoire l'origine de la substance. Néanmoins, une étude récente a montré que les compléments alimentaires de glucosamine extraite à partir de carapaces de crevettes ne présentaient pas de danger pour les personnes allergiques aux crevettes (68).

La glucosamine n'est pas une source de glucose même si elle est composée d'une molécule de glucose associée à de la glutamine (acide aminé). En effet, la glucosamine ne peut pas se scinder une fois dans l'organisme, elle est soit utilisée comme précurseur ou soit éliminée



telle quelle. Elle est parfaitement sécuritaire aux doses recommandées (1500 mg par jour) et n'a pas d'effet sur la glycémie ou la résistance à l'insuline (69). Les essais qui ont montré un effet néfaste de la glucosamine sur les cellules du pancréas et le risque de diabète utilisaient de fortes doses, par voie injectable *in vivo*. Cependant, les patients diabétiques doivent être prudents, certains appareils de lecture de la glycémie pourraient être trompés par la présence de glucosamine et produire des résultats de lecture faussement élevés (appelés faux positifs).

La glucosamine pourrait déclencher des crises chez les personnes asthmatiques (un cas déclaré) et déstabiliser le bilan lipidique. Il convient donc d'informer les personnes concernées de ces risques, même si l'imputabilité n'est pas vérifiée.

Les effets de la glucosamine pourraient s'ajouter à ceux des médicaments anticoagulants (71). Une surveillance rapprochée de l'INR (International Normalized Ratio : valeur de repère dans la surveillance d'un traitement par anticoagulants anti-vitamine K ou AVK) est conseillée en début de supplémentation.

Il existe peu d'effets indésirables, des cas de troubles digestifs ont été rapportés.

#### **3.2.1.1.7. Comparaisons entre compléments alimentaires et médicaments à base de glucosamine**

En France, la glucosamine est utilisée à la fois dans les médicaments et les compléments alimentaires. Ce qui différencie la glucosamine du médicament et celle du complément alimentaire c'est l'origine et les études qui prouvent la fiabilité et l'innocuité du produit. En effet, pour obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), le laboratoire doit fournir des informations claires en ce qui concerne l'origine du principe actif, les études pharmacologiques, toxicologiques et cliniques du médicament. De plus, des contrôles rigoureux doivent être faits tout au long de la chaîne de fabrication : analyse de la pureté, uniformité de masse,...

En France, 6 médicaments à base de glucosamine sulfate sont commercialisés (Dolenio<sup>®</sup>, Voltaflex<sup>®</sup>, Osaflexan<sup>®</sup>, Flexea<sup>®</sup> et Structoflex<sup>®</sup>, cf. *partie 2, chapitre 2.9.1.2.4.*). Les informations fournies par le Vidal 2012 pour chacun de ces médicaments sont résumées et comparées à celles des compléments alimentaires contenant de la glucosamine dans le Tableau 11. Au total, 13 CA contiennent de la glucosamine, soit seule (Arthrofon<sup>®</sup>, cf. Annexe 11), soit associée à d'autres ingrédients actifs (Algicuvre<sup>®</sup>, Arthrobiane<sup>®</sup>, Chondro-

aid Fort<sup>®</sup>, Chondrosteo +<sup>®</sup>, Cicatendon<sup>®</sup>, Cuivramine<sup>®</sup>, Fleximax<sup>®</sup>, Glucarthroz<sup>®</sup>, Kinésamine<sup>®</sup>, Oemine silicium marin<sup>®</sup>, Rhumadol<sup>®</sup> et Synotabs<sup>®</sup>, cf. Annexe 11). La plupart des compléments alimentaires contiennent plusieurs substances actives. Il faudra alors bien garder en tête que les informations fournies par le Vidal pour chaque complément alimentaire et résumées dans le Tableau 11, tient compte de cet ensemble. Il en sera de même pour tous les tableaux comparatifs qui suivront dans cette partie. Les doses recommandées en GS pour les CA vont de 140 à 1500 mg par jour alors que les médicaments recommandent une dose journalière de 1500 mg.

Les médicaments contenant de la glucosamine appartiennent à la liste 2 des substances vénéneuses. Même si c'est rare, cela implique des risques pour la santé, surtout s'il y a mésusage. Par exemple, la GS est susceptible d'interagir avec les traitements anticoagulants de type coumarinique (warfarine et acénocoumarol). De même, des effets indésirables sont susceptibles d'apparaître suite à la prise de GS. Ces avertissements ne sont pas forcément éclairés pour le complément alimentaire qui recommande la même dose quotidienne en glucosamine que le médicament, d'après le Vidal 2012 (cf. Tableau 11, p 115). Le pharmacien, de par ses connaissances pharmacologiques, est alors bien placé pour informer et conseiller au mieux le consommateur dans l'utilisation de ces compléments alimentaires.

Substance	<b>Compléments alimentaires</b> (GS seule ou associée à : - CS, MSM, spiruline, AH - reine-des-prés, galanga, harpagophytum, cassis, pousses de bambou, ginseng rouge, prêle, gingembre - cuivre, sélénium, calcium, manganèse, silice, zinc, fer, - vitamine E, C et D3)		<b>Médicaments</b> GS seule	
<b>Glucosamine sulfate</b>	Allégation/Indication	Douleurs arthrosiques ; arthrose ; favorise la souplesse et la mobilité des articulations ; protection et apaisement des articulations ; pour l'équilibre du tissu conjonctif de soutien et des cartilages ; traditionnellement utilisé pour améliorer le confort articulaire.	Soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou.	
	Dose quotidienne recommandée	140 à 1500 mg	1500mg	
	Forme galénique	Comprimé, gélule, sachet-stick et capsule	Comprimé, gélule et sachet	
	Précautions d'emploi	Mises en garde	Ne doit pas se substituer à une alimentation diversifiée, respecter les doses recommandées, tenir hors de portée des enfants.	Patients diabétiques ou intolérants au glucose, asthmatiques.
		CI	Allergies	Allergies
		G&A	Déconseillé	Déconseillé
		IM	<i>Non renseigné</i>	anticoagulants type coumarinique, tétracyclines
Effets indésirables	<i>Non renseigné</i>	Nausées, les douleurs abdominales, les troubles de la digestion, la constipation et la diarrhée, hypercholestérolémie, déséquilibre glycémique		

Tableau 11 : Comparaison entre les compléments alimentaires du Vidal 2012 et médicaments à base de glucosamine sulfate. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate) ; MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane ; AH : Acide Hyaluronique. CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

### **3.2.1.2. La chondroïtine**

#### **3.2.1.2.1. Origine**

La chondroïtine que l'on trouve dans les compléments alimentaires est généralement obtenue à partir du cartilage de bovins d'élevage ou de porcs (extraits de trachées). Elle peut également être d'origine marine, extraite à partir de carapaces de tortue, de coquillage, arêtes de poisson (raie) et cartilage de requin (cf. Figure 37).



Figure 37 : Ailerons de requins<sup>25</sup>

#### **3.2.1.2.2. Propriétés**

La chondroïtine sulfatée (CS) est un composant du cartilage articulaire. C'est le GAG le plus abondant de la matrice cartilagineuse. Elle joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du cartilage articulaire. La perte de CS entraîne une diminution de la résistance et peut provoquer des dommages de la matrice cartilagineuse après un stress (72). De nombreuses études ont été réalisées pour tester l'efficacité de la chondroïtine sulfatée. La CS permet de reconstruire le cartilage et de diminuer les enzymes intervenant dans la destruction du cartilage. Selon des travaux menés *in vitro* et *in vivo* (72), elle peut :

- favoriser la synthèse des cellules du cartilage (stimulation de la synthèse des PG : GAG et acide hyaluronique) ;
- inhiber les enzymes responsables de la destruction (inhibition de l'élastase) ;
- favoriser la circulation sanguine dans les tissus articulaires ;
- réduire l'inflammation de la synoviale (inhibition de facteurs pro-inflammatoires : phospholipase A2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, PGE2,...) (73).

Tandis que certaines études tendent à montrer son efficacité dans le traitement symptomatique de l'arthrose du genou ou de la hanche (75), d'autres révèlent un effet

---

<sup>25</sup> Image tirée du site Maxisciences, disponible sur [http://www.maxisciences.com/aileron-de-requin/des-ailerons-de-requin-decoupees-et-en-train-de-seches-credit-photo-cloneofsnake-wikipedia\\_pic43280.html](http://www.maxisciences.com/aileron-de-requin/des-ailerons-de-requin-decoupees-et-en-train-de-seches-credit-photo-cloneofsnake-wikipedia_pic43280.html), consulté le 11/11/12.

plutôt mitigé par rapport au placebo (75). Il faut savoir que l'origine des CS et le degré de pureté des différentes CS utilisées dans les essais cliniques sont différents, par conséquent, les résultats sont divergents.

L'effet clinique est lent (4 à 8 semaines de délai d'action), retardé et rémanent (subsiste 2 mois après l'arrêt du traitement).

#### **3.2.1.2.3. Allégation**

Tout comme la glucosamine, la chondroïtine n'a, à ce jour, obtenu aucune allégation. L'EFSA reconnaît l'effet physiologique bénéfique de la chondroïtine sulfate pour les articulations mais affirme que l'intérêt d'une supplémentation n'a pas été démontré. Toutes les études menées chez l'homme pour évaluer l'effet de la chondroïtine sulfate sur la santé articulaire (douleur articulaire, structure/fonction articulaire) ont été menées chez des patients avec un diagnostic clinique d'arthrose (principalement du genou), ce qui justifie les avis négatifs des allégations génériques portant sur la chondroïtine.

#### **3.2.1.2.4. Dose recommandée**

La DGCCRF recommande une dose journalière de 500 mg de chondroïtine sulfate. Il n'y a pas de réglementation spécifique concernant la dose limite de chondroïtine sulfate, les industriels sont libres de choisir la dose qu'ils souhaitent utiliser.

Dans le domaine médical, les études cliniques menées chez des patients atteints d'arthrose (dont certaines ont été citées précédemment) ont montré un effet bénéfique avec 1200 mg de chondroïtine sulfate par jour.

#### **3.2.1.2.5. Conseils d'utilisation**

La chondroïtine sulfate peut être administrée en une ou plusieurs prises par jour, à prendre au moment des repas. L'effet de la chondroïtine sulfate est lent, la prise doit être maintenue pendant au moins 2 mois. Son effet est également rémanent, il perdure jusqu'à 2 mois après l'arrêt. La prise peut être continue ou périodique (77) (78).

### **3.2.1.2.6. Mise en garde et précautions d'emploi**

L'utilisation de la chondroïtine extraite de crustacés est déconseillée chez les personnes allergiques aux fruits de mer. Comme la glucosamine, la chondroïtine pourrait provoquer une exacerbation de l'asthme chronique (78).

Les effets indésirables sont rares, certaines personnes ont présenté de légers troubles digestifs.

Les effets de la chondroïtine pourraient s'ajouter à ceux des médicaments anticoagulants comme la warfarine, car la chondroïtine présente une similitude chimique avec l'anticoagulant héparine. Deux cas d'interaction ont été rapportés concernant des patients qui prenaient simultanément de la glucosamine et de la chondroïtine, mais à un dosage 2 fois plus élevé que le dosage habituel (71).

### **3.2.1.2.7. Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de chondroïtine**

7 CA contiennent de la chondroïtine sulfate en association avec d'autres ingrédients renseignés dans le Tableau 12. (Algicivre<sup>®</sup>, Arthrobiane<sup>®</sup>, Chondro-Aid Fort<sup>®</sup>, Chondrosteo +<sup>®</sup>, Fleximax<sup>®</sup>, Oemine silicium marin<sup>®</sup> et Synotabs<sup>®</sup>, cf. Annexe 11). Ils sont comparés aux médicaments contenant de la chondroïtine sulfate indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose (Chondrosulf<sup>®</sup> et Structum<sup>®</sup>) à travers le Tableau 12 (page suivante). Les doses recommandées vont de 150 à 1200 mg par jour. Certains CA recommandent donc les mêmes doses que celles utilisées en thérapeutique.

L'administration de chondroïtine peut entraîner des réactions cutanées et des effets digestifs, ce qui n'est pas notifié pour les compléments alimentaires. Le pharmacien se doit donc de prévenir le consommateur des effets indésirables. On remarque qu'il n'est renseigné aucune mise en garde vis-à-vis du risque d'interaction de la chondroïtine avec les anticoagulants de type coumarinique aussi bien chez les médicaments que chez les compléments alimentaires.

Substances		Compléments alimentaires CS en associée à :	Médicaments CS seule	
		-GS, MSM, AH, - reine-des-prés, galanga, harpagophytum, cassis, pousses de bambou, - cuivre, sélénium, calcium, manganèse, silice, - vitamine E, C et D3.		
Chondroïtine sulfate	Allégation/Indication	Traditionnellement utilisé pour améliorer le confort articulaire. Douleurs arthrosiques. Arthrose. Aide à retarder la dégénérescence articulaire et à préserver l'intégrité du cartilage. Pour l'équilibre du tissu conjonctif de soutien et des cartilages	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.	
	Dose quotidienne recommandée	150 à 1200 mg	1000mg et 1200mg	
	Forme galénique	Comprimé, gélule et sachet-stick	Gélule et sachet	
	Précautions d'emploi	Mises en garde	Réservé à l'adulte, respecter les doses recommandées, tenir hors de portée des enfants	Réservé à l'adulte (plus de 15 ans)
		CI	<i>Non renseigné</i>	Aucune
		G&A	Déconseillé	Déconseillé
	IM	<i>Non renseigné</i>	Aucune	
Effets indésirables	<i>Non renseigné</i>	Effets cutanés et digestifs		

Tableau 12: Comparaison entre compléments alimentaires et médicaments à base de chondroïtine sulfate. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate) ; MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane ; AH : Acide Hyaluronique. CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

### 3.2.1.3. Les huiles de poisson (et de crevettes : krill) : sources d'oméga-3

#### 3.2.1.3.1. Origine

Les huiles de poissons sont extraites de poissons gras tels que le hareng, le saumon, la truite et la sardine. Ces huiles sont riches en acides gras essentiels oméga-3, dont les deux principaux sont l'Acide DocosaHexanoïque (ADH ou DHA) et l'Acide Eicosapentaénoïque (EPA). Certaines huiles de poissons sont enrichies en EPA et DHA extraits du plancton végétal (micro-organismes présents dans les océans) (79).



Le Krill est une petite crevette que l'on trouve essentiellement dans les eaux froides de l'Antartique. L'huile de Krill est moins riche en DHA et EPA que les huiles de poissons mais contient un puissant antioxydant : l'astaxanthine. Cette molécule de la famille

des caroténoïdes confère à l'huile de krill une activité antioxydante plus élevée que les huiles de poissons. L'huile de Krill est généralement obtenue à partir de l'espèce *Euphasia superba* (80).

### 3.2.1.3.2. Propriétés

Les huiles de poissons gras ont la réputation de soulager de nombreuses affections : excès de triglycérides et de cholestérol, hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque, rhumatismes, dépression, etc. Leurs propriétés sont dues aux oméga-3 qu'elles renferment. Les oméga-3, appelés également acides gras de la série n-3, sont des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (cf. Figure 38).

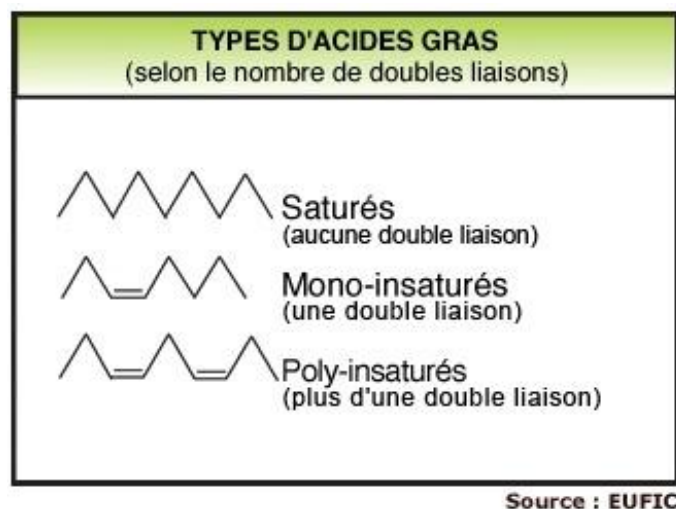


Figure 38 : les différents types d'acides gras

Ils sont dits « acides gras essentiels » puisqu'ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. En réalité, seul l'acide alpha-linolénique (ALA), qui est le chef de file des oméga-3, est strictement essentiel. L'organisme peut fabriquer à partir de ce dernier, par élongation et désaturation, les acides gras EPA et DHA, qui ont une chaîne plus longue (80) (cf. Figure 39).



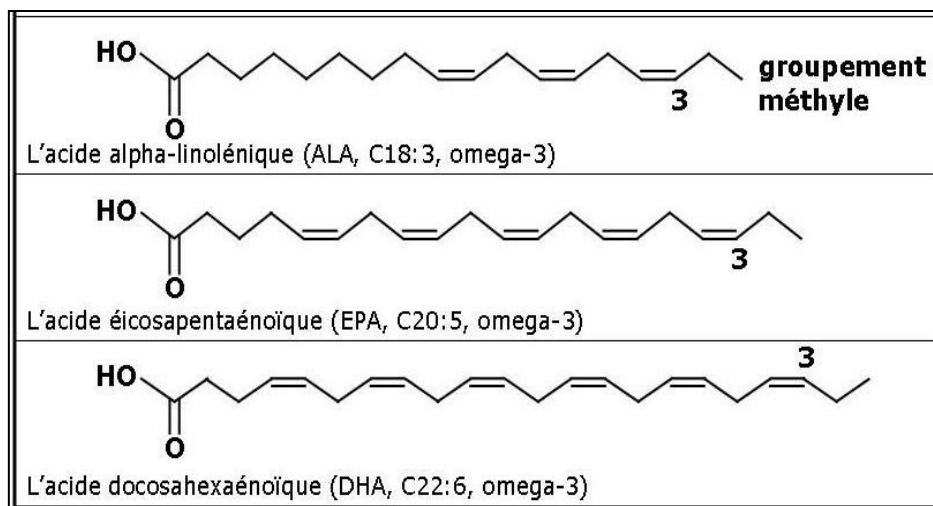


Figure 39 : les acides gras omega-3<sup>26</sup>

Les oméga-3 des huiles de poisson sont essentiellement recommandés dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. En France, il existe des médicaments à base de DHA/EPA indiqués dans le traitement des excès de triglycérides, en particulier après un infarctus du myocarde. Les oméga-3 sont également de plus en plus utilisés dans les compléments alimentaires visant à améliorer les performances intellectuelles.

En ce qui concerne leur application dans l'arthrose, il semblerait qu'une alimentation riche en oméga-3 réduirait la production de facteurs pro-inflammatoires tels que les prostaglandines de type 2 (82). En effet, les acides gras oméga-3 sont des précurseurs des eïcosanoïdes. Cette famille de molécules possède des fonctions de régulation à l'échelle cellulaire. Les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes sont des eïcosanoïdes et sont impliqués dans les phénomènes inflammatoires (cf. Figure 40, p 122).

<sup>26</sup> Image tirée du site European Food International Council, <http://www.eufic.org/article/fr/nutrition/graisses/artid/Importance-des-acides-gras-omega-3-et-omega-6/> consulté le 14/09/12

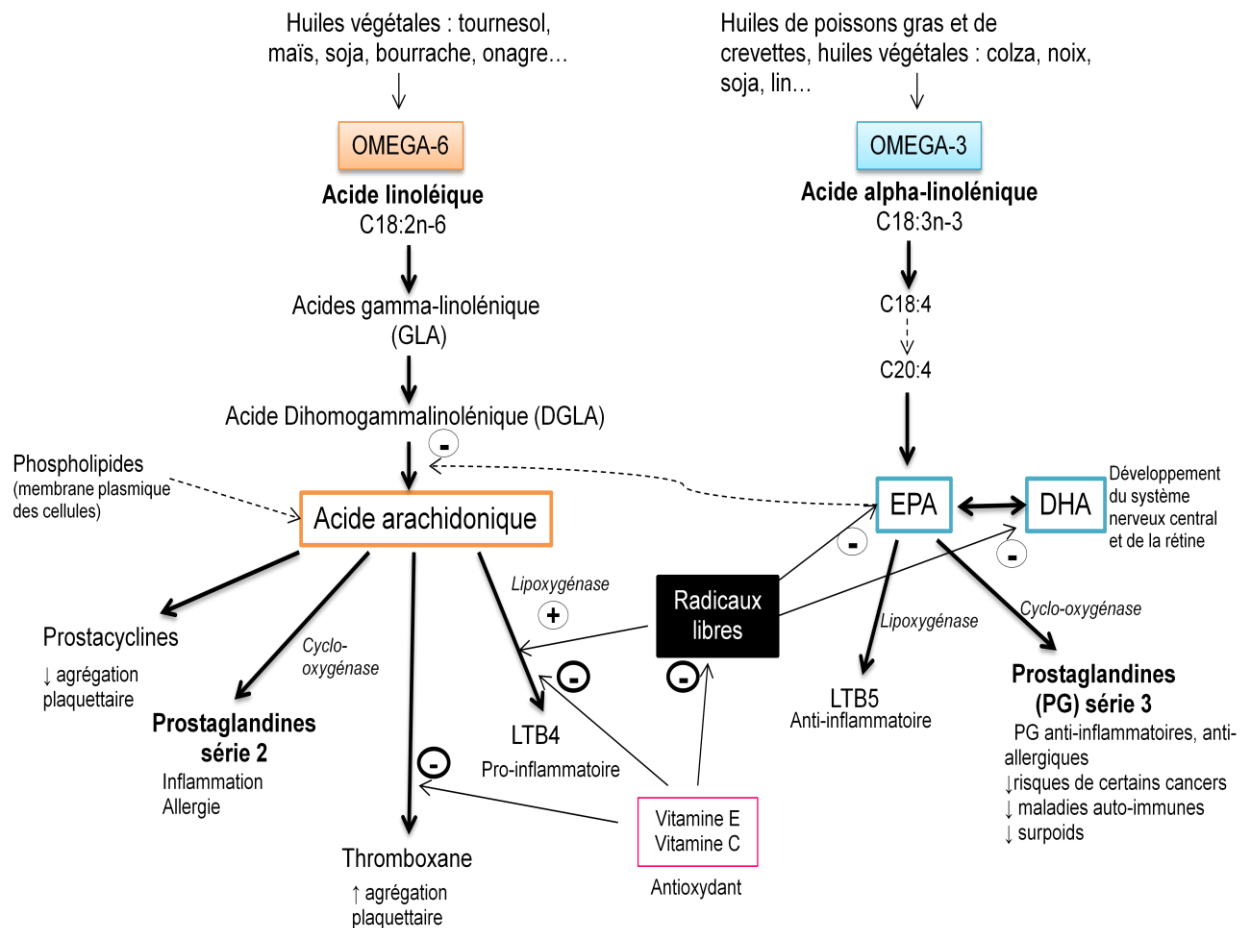


Figure 40 : Métabolisme des médiateurs inflammatoires issus des acides gras omega-6 et sites d'inhibition par les acides gras omega-3. - : inhibition ; + : activation ; LTB5 et LTB4 : leucotriènes.<sup>27</sup>

L'EPA est en concurrence avec l'acide arachidonique, qui fait parti de la famille des oméga-6, au niveau de la lipoxigénase. Cette enzyme forme, à partir de l'acide arachidonique, un leucotriène inflammatoire (le LTB<sub>4</sub>) alors qu'elle permet la synthèse d'un leucotriène plutôt anti-inflammatoire (LTB<sub>5</sub>), à partir d'EPA. De plus, l'EPA conduit à la production de prostaglandines protectrices de type 3. Un apport important en acide arachidonique (graisses saturées animales : tripes, viande ou jaune d'œuf par exemple) entretient le processus inflammatoire. En revanche, un apport réduit en acide arachidonique associé à une augmentation des acides gras oméga-3 réduit la formation de facteurs pro-inflammatoires.

Les acides gras oméga-3 sont les plus insaturés de tous les acides gras et sont donc vulnérables à l'oxydation et à l'attaque des radicaux libres. C'est pourquoi leurs propriétés

<sup>27</sup> Schéma inspiré du livre Nutritional therapy : scientific bases and medical practice of J-P CURTAY, schéma p.142 (82).

protectrices, antiagrégantes et anti-inflammatoires ne sont vérifiées que s'ils sont utilisés associés à des quantités proportionnelles d'antioxydants (vitamines E et C, flavonoïdes, caroténoïdes, sélénium,...). De plus, l'oxydation des oméga-3 (lipoperoxydation) peut conduire à la formation de dérivés toxiques (le malone dialdéhyde = MDA ou le 4-hydroxynonéal = 4HNE). Ces dérivés sont capables d'entraîner le dépôt des graisses (LDL) dans la paroi artérielle, de se fixer sur des protéines et de les rendre anti-géniques, c'est-à-dire de déclencher des phénomènes auto-immuns. Ils provoquent une accélération du vieillissement cellulaire et peuvent être cancérigènes (82). La protection des acides gras oméga-3 (lipoprotection) via l'association de molécules antioxydantes, apparaît donc comme une priorité des approches préventive et thérapeutique de nombreuses pathologies.

*In vitro*, les oméga-3 réduisent le taux d'IL-1, facteurs pro-inflammatoire, et inhibent les enzymes endogènes agrécanases et collagénases, responsables de la dégradation de la matrice cartilagineuse. Ils réduisent également l'expression des ARN messagers des médiateurs de l'inflammation (cyclo-oxygénase 2, lipoxygénase, TNF- $\alpha$ , etc) (82). Une étude récente (2012) a montré que l'apport d'oméga-3, à raison de 1,25 ou 2,5 g par jour, réduit le taux des facteurs pro-inflammatoires IL-6 et TNF- $\alpha$  chez des souris en surpoids, sédentaires et d'âge moyen ou avancé (83).

Les études menées chez l'animal montrent l'effet bénéfique d'une supplémentation en oméga-3 sur la fonctionnalité articulaire en cas d'arthrose (84) (85).

Actuellement, les études cliniques sont essentiellement tournées sur le bénéfice d'une supplémentation en oméga-3 chez des personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) plutôt que chez des personnes souffrant d'arthrose. Une récente méta-analyse (2007) a montré que l'apport d'oméga-3 pouvait diminuer l'intensité de la douleur, les raideurs matinales, le nombre d'articulations touchées et la prise d'anti-inflammatoires pour soulager les symptômes de la maladie (87).

Dans le dernier rapport de l'ANSES concernant les acides gras (88), les experts concluent que les acides gras oméga-3 exercent à forte dose un effet anti-inflammatoire mesurable sur les marqueurs biologiques au cours de la PR mais que le bénéfice clinique n'est pas probant. Ils ajoutent également que les oméga-3 pourraient jouer un rôle dans le remodelage osseux.

L'ensemble de ces études explique alors l'utilisation des oméga-3 pour soulager les douleurs articulaires liées à l'arthrose.

Les huiles de poissons contiennent d'autres éléments intéressants comme des acides aminés (taurine, glutamine...) et des minéraux (sélénium, zinc...) pour leurs effets protecteurs (antioxydant).

Une attention particulière doit être portée sur le fait que les huiles de poissons gras ne doivent pas être confondues avec les huiles de foie de poisson (huile de foie de morue par exemple). Ces dernières contiennent des vitamines A et D qui peuvent se révéler nocives pour l'organisme par surdosage suite à un usage prolongé.

### 3.2.1.3.3. Allégation

A ce jour, aucune allégation concernant le soulagement des douleurs articulaires n'existe. Cependant, l'ALA, le DHA et l'EPA ont obtenu l'accord des autorités européennes pour les allégations suivantes (publiées en mai 2012) (16) :

- « contribue au maintien d'une cholestérolémie normale » pour l'ALA,
- « contribue au fonctionnement normal du cerveau » et « contribue au maintien de la vision » pour le DHA,
- et enfin « contribue à une fonction cardiaque normale » pour l'EPA et DHA.

Pour l'huile de Krill, l'allégation « aide à maintenir la fonction articulaire en maintenant un faible taux en C-Reactive Protein » (CRP : protéine marqueur de l'inflammation) a été rejetée en septembre 2012 (89).

### 3.2.1.3.4. Dose recommandée

Les ANC (Apports Nutritionnels Conseillés) par l'ANSES chez l'adulte de l'ALA, le DHA et l'EPA sont résumés dans le tableau suivant (cf. Tableau 13) :

Acide gras Oméga-3	ANC (mg/j)
ALA	1800
DHA	250
EPA	250

Tableau 13 : ANC des acides gras omega-3

L'effet anti-inflammatoire est observé à des doses beaucoup plus élevées, de l'ordre de 2,5 à 3 g par jour d'EPA et de 1,8 à 2 g par jour de DHA. La dose recommandée est d'au moins 3 g par jour d'EPA/DHA (EPA et DHA confondus) (90).

Selon l'EFSA, l'apport jusqu'à 5 g par jour d'EPA/DHA ne comporte aucun risque pour la santé (91).

#### **3.2.1.3.5. Conseils d'utilisation**

La prise de compléments alimentaires à base d'huile de poisson doit être faite au début des repas pour éviter les éructations provoquées par l'huile de poisson.

Les effets peuvent se manifester assez tardivement, c'est pourquoi il est recommandé au moins 3 mois de supplémentation. Il est conseillé de commencer par une dose faible et de l'augmenter graduellement en fonction des symptômes (90).

#### **3.2.1.3.6. Mise en garde et précautions d'emploi**

La prise d'huiles de poisson peut provoquer des nausées, diarrhées, des éructations et une odeur de poisson dans l'haleine et les urines. A fortes doses, l'huile de poisson peut également provoquer des saignements de nez (90).

Du fait de la capacité des acides gras oméga-3 à prévenir la formation de caillots sanguins, les personnes sous anticoagulants ou sensibles aux ecchymoses doivent éviter de consommer de hautes doses d'huiles de poisson. Les personnes souffrant d'hémophilie doivent s'abstenir d'une supplémentation en oméga-3 sauf avis médicale (90) (79).

Par précaution, l'utilisation d'huile de poisson est contre-indiquée chez les personnes allergiques aux poissons.

#### **3.2.1.3.7. Comparaison entre les compléments alimentaires du Vidal 2012 et les médicaments à base d'huile de poisson ou de crevette**

Il n'existe pas de médicaments à base d'huiles de poissons ou de crevettes utilisés dans le traitement anti-arthrosique.

Trois compléments alimentaires contenant de l'huile de poisson en association avec d'autres ingrédients actifs (Kotor Articulations®, Lero RHU® et Phytalgic®, cf. Annexe 11) sont inscrits dans le Vidal 2012. Et deux CA du Vidal 2012 contiennent de l'huile de Krill seule (Novalgic®

et Oemine Krill®, cf. Annexe 11). Les informations les concernant sont résumées dans le Tableau 15 (page suivante).

Il est important de différencier la quantité d'huile de poisson et la quantité d'oméga-3 apportée par le complément alimentaire. Or, la composition en oméga-3 ou DHA/EPA n'est pas détaillée, sauf pour deux compléments alimentaires qui assurent contenir 60 % d'EPA pour l'un (Lero RHU®) et 30 mg d'EPA et 20,5 mg de DHA (par unité soit 120 mg d'EPA et 82 mg de DHA par jour) pour l'autre (Kotor Articulations®). Il est donc difficile de statuer sur l'apport réel en oméga-3 par ces compléments alimentaires. D'après la fiche nutritionnelle de l'huile de poisson élaborée par l'ANSES<sup>28</sup>, 1 g d'huile de poisson contiendrait environ 86 mg d'EPA et 103 mg de DHA. Les doses recommandées par les fabricants (400 à 1350 mg, cf. Tableau 15) restent inférieures aux ANC (ALA : 1800, DHA : 250 et EPA : 250 mg) et aux doses utilisées dans les essais (EPA : 2,5 à 3g + DHA : 1,8 à 2g) pour lesquels un effet anti-inflammatoire a été montré. Cependant, il faut prendre en compte l'apport en oméga-3 par l'alimentation (cf. Tableau 14).

Aliments	Quantités totales (g)	AAL (g)	AEP (g)	ADH (g)
Saumon de l'Atlantique cuit (75 g ou 2 ½ oz)	1,70	0,09	0,52	1,09
Hareng fumé (75 g ou 2 ½ oz)	1,72	0,11	0,73	0,88
Sardines dans l'huile, égouttées (75 g ou 2 ½ oz)	1,11	0,37	0,36	0,38
Thon rouge frais, cuit au four (75 g ou 2 ½ oz)	1,13	0,00	0,27	0,86
Maquereau bleu cuit au four (75 g ou 2 ½ oz)	0,99	0,09	0,38	0,52
Truite arc-en-ciel cuite (75 g ou 2 ½ oz)	0,93	0,06	0,25	0,62
Noix de Grenoble hachées (60 ml ou 30 g)	2,69	2,69	0,00	0,00
Graines de lin moulues (10 ml ou 2 c. à thé)	1,09	1,09	0,00	0,00
Huile de lin (15 ml ou 3 c. à thé)	7,74	7,74	0,00	0,00
Huile de canola (15 ml ou 3 c. à thé)	1,32	1,32	0,00	0,00
Huile de soya (15 ml ou 3 c. à thé)	0,94	0,94	0,00	0,00
Margarine Becel Oméga3plusMC (2 c. à thé)	0,60	0,55	0,05	0,05
Œufs oméga-3 en coquille (50 g ou 1 unité)	0,40	0,31	0,01	0,08
Breuvage laitier oméga-3 NatrelMC (250 ml ou 1 tasse)	0,30	0,30	0,00	0,00

Tableau 14 : Quantité d'oméga-3 : ALA (AAL), EPA (AEP) et DHA (ADH) dans les aliments<sup>29</sup>.

En ce qui concerne les précautions d'emploi, le risque d'interaction médicamenteuse avec les anticoagulants n'est pas précisé pour tous les compléments alimentaires dans le Vidal

<sup>28</sup> Fiche nutritionnelle disponible sur la TableCiquale de l'ANSES, moteur de recherche en ligne de composition nutritionnelle des aliments, <http://www.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm>, consulté le 5/12/2012.

<sup>29</sup> Tableau tiré du site : [http://www.diabete.qc.ca/html/alimentation/acides\\_g.html](http://www.diabete.qc.ca/html/alimentation/acides_g.html), consulté le 5/12/2012.

(seulement 1 sur 5, le Novalgic®). De même pour le risque allergique, seulement un complément alimentaire le stipule (Phytalgic®).

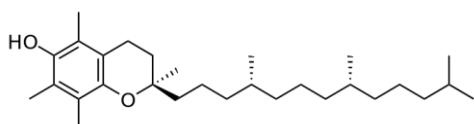
Substance	<b>Compléments alimentaires</b> (Huile de poisson associée à : - Vitamines E, C, B5 et B6, - zinc, manganèse, cuivre, sélénium, - ortie (feuille), poivre (extrait), romarin (extrait), curcuma, lin (huile)) (Huile de Krill seule)		Médicaments	
<b>Huile de poisson</b>	Allégation/Indication	Confort articulaire. Mobilité. vise à apaiser les gênes articulaires et redonner souplesse aux mouvements. Pour soulager et retrouver un confort articulaire.		
	Dose quotidienne recommandée	400 à 800 mg et 1350 mg		
	Forme galénique	capsule		
	Précautions d'emploi	Mises en garde		Déconseillé en cas d'allergie au poisson ou au soja
		CI		<i>Non renseigné</i>
		G&A		<i>Non renseigné</i>
IM		<i>Non renseigné</i>		
Effets indésirables	<i>Non renseigné</i>			
<b>Huile de crevette ou de Krill</b>	Allégation/Indication	Articulations sensibles, aide à diminuer la sensibilité articulaire et la raideur, et contribue à améliorer la mobilité. Antioxydant.		
	Dose quotidienne recommandée	300 mg		
	Forme galénique	capsule		
	Précautions d'emploi	Mises en garde		Contient un extrait de crustacés et peut contenir des traces de poissons et d'iode. Non recommandé aux enfants < 15 ans, aux personnes atteintes de problèmes biliaires.
		CI	<i>Non renseigné</i>	
		G&A	Non recommandé	
IM	Anticoagulant : susceptible d'allonger le temps de saignement (omega 3).			
Effets indésirables	<i>Non renseigné</i>			

Tableau 15 : Les compléments alimentaires à base d'huile de poisson ou de crevette inscrits au Vidal 2012. CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

## 3.2.2. Les vitamines E et C

### 3.2.2.1. La vitamine E

#### 3.2.2.1.1. Origine



La vitamine E correspond en réalité à une famille de 8 substances, appelées les tocophérols et les tocotriénols. La plus courante de ces substances est l'alpha-tocophérol ( $\alpha$ -tocophérol). Cette dernière sert d'unité de mesure pour les recommandations d'apports nutritionnels et la teneur en vitamine E des aliments. Un bon nombre de dérivés de la vitamine E sont utilisés comme conservateurs alimentaires sous l'appellation E306, E307, E308 et E309, mais ils possèdent peu d'activité vitaminique (92). La vitamine E utilisée dans les compléments alimentaires peut être d'origine naturelle ou bien synthétique (cf. Tableau 16). Les noix, les graines, les huiles végétales (germe de blé, amande, tournesol, avocat, etc.) et les légumes à feuilles vertes sont de bonnes sources de vitamine E (92). De façon générale, les industriels du secteur utilisent de la vitamine E synthétique, qui est beaucoup moins chère (93).

Vitamines E naturelles	Vitamines E synthétiques
<ul style="list-style-type: none"><li>- d-alpha-tocophérol ou RRR-alpha-tocophérol (d-<math>\alpha</math>-tocophérol),</li><li>- d-beta-tocophérol (d-<math>\beta</math>-tocophérol),</li><li>- d-gamma-tocophérol (d-<math>\gamma</math>-tocophérol),</li><li>- d-delta-tocophérol (d-<math>\delta</math>-tocophérol),</li><li>- tocophérols conjugués,</li><li>- tocophérols mélanges,</li><li>- tocotriénols,</li><li>- acétate ou succinate de d-<math>\alpha</math>-tocophéryle.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- dl-<math>\alpha</math>-tocophérol,</li><li>- acétate ou succinate de dl-<math>\alpha</math>-tocophéryle,</li><li>- all-rac-<math>\alpha</math>-tocophérol.</li></ul>

Tableau 16 : Les différentes formes de vitamine E (93)

#### 3.2.2.1.2. Propriétés

La vitamine E est une vitamine liposoluble qui possède des propriétés antioxydantes. Elle joue un rôle essentiel dans la protection des membranes des cellules de l'organisme. De par sa structure, la vitamine E permet de neutraliser les radicaux libres, nocifs pour l'organisme, et de réduire l'oxydation des lipides (lipoperoxydation). Or, les graisses oxydées s'accumulent dans les parois artérielles et provoquent des accidents vasculaires. Les acides



gras oxydés dans les membranes cellulaires peuvent déclencher de l'inflammation, de l'hyperactivité plaquettaire, des réactions allergiques et endommager les gènes contribuant ainsi au processus du vieillissement (82). La vitamine E s'avère donc être un élément indispensable pour la protection de l'organisme. Il semblerait que l'activité antioxydante des tocotriénols soit plus importante que celle des tocophérols, habituellement utilisés dans les formulations (93). La vitamine E est utilisée pour le soulagement des douleurs menstruelles, le renforcement du système immunitaire des personnes âgées et en prévention des maladies cardio-vasculaires. Ces applications font suite à des enquêtes sur les habitudes alimentaires qui ont révélé qu'une alimentation riche en vitamine E était liée à une réduction du risque de développer ces maladies. Cependant, aucune étude n'a révélé l'intérêt d'une supplémentation en vitamine E seule dans la réduction du risque de maladies cardio-vasculaires ou de cancers. La vitamine E est également proposée en prévention de la cataracte, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou la maladie d'Alzheimer. Mais son intérêt dans la prévention de ce type de maladies est très controversé (92).

Dans le métabolisme humain, la vitamine E agit en synergie avec la vitamine C, le sélénium (Se) et le zinc (Zn). C'est pourquoi, dans la plupart des études testant l'effet de la vitamine E seule, les résultats ont été plutôt décevants.

En ce qui concerne l'application de la vitamine E dans l'arthrose, les essais cliniques ne permettent pas de conclure que la prise de vitamine E est efficace pour réduire les symptômes de la maladie (94). Son utilisation dans l'arthrose fait suite à une constatation d'un taux beaucoup plus faible en vitamine E que la normale chez des sujets atteints d'arthrose (94).

Une étude récente (2012) a testé l'effet d'une supplémentation en vitamine E chez 40 patients âgés de 50 à 70 ans et souffrant de gonarthrose (95). Un groupe a reçu un apport de 200 mg par jour de vitamine E et l'autre groupe un placebo, pendant 3 mois. Il a été constaté une augmentation significative des taux d'enzymes antioxydantes chez les personnes ayant eu la supplémentation en vitamine E. Par contre, les taux déjà élevés des marqueurs de l'inflammation (CRP et IL-6), n'ont pas baissés significativement après la supplémentation. Le possible rôle anti-inflammatoire de la vitamine E reste encore à explorer.

L'inefficacité de la vitamine E, notamment dans l'arthrose, pourrait être liée à un apport insuffisant en acides gras essentiels oméga-3. En effet, en cas de carence en acides gras

oméga-3, la vitamine E ne peut remplir adéquatement son rôle qui consiste justement à protéger les membranes des cellules qui contiennent les oméga-3 très fragiles. Il semblerait donc justiciable d'associer la vitamine E avec un apport en acides gras oméga-3.

#### **3.2.2.1.3. Allégation**

Il n'existe pas d'allégation spécifique aux douleurs arthrosiques pour la vitamine E. L'EFSA n'a autorisé à ce jour que l'allégation suivante : « *la vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif* ».

#### **3.2.2.1.4. Dose recommandée**

Les apports nutritionnels conseillés sont de 12 mg par jour de vitamine E chez l'adulte et de 20 à 50 mg par jour chez le sujet âgé de plus de 75 ans (cf. Annexe 2).

L'EFSA a fixé à 300 mg par jour la dose limite d'apport en vitamine E. La teneur maximale autorisée dans les compléments alimentaires (en dose journalière) est de 30 mg (cf. Annexe 4).

Pour un effet antioxydant, la dose recommandée est de 134 à 268 mg par jour (200 à 400 UI) de vitamine E naturelle (93).

La vitamine E naturelle est mieux absorbée et assimilée par l'organisme que la vitamine E synthétique. 45 mg de vitamine E naturelle (équivalents  $\alpha$ -tocophérol) équivaldraient à environ 67 mg de vitamine E synthétique (97).

#### **3.2.2.1.5. Conseils d'utilisation**

La vitamine E peut être prise pendant ou en dehors des repas et plutôt de façon discontinue, puisqu'il semblerait qu'une prise sur du long terme augmenterait le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité (92) (97).

#### **3.2.2.1.6. Mise en garde et précaution d'emploi**

Il existe peu d'effets secondaires avec la vitamine E. Un apport excessif peut entraîner une fatigue, des troubles digestifs, des douleurs au sein ou des troubles émotionnels (92).

La vitamine E a une activité anticoagulante à forte dose (> 300 mg/j) et peut ainsi augmenter le risque hémorragique. La prise de vitamine E à dose élevée est donc déconseillée chez les

personnes sous anticoagulants ou autres médicaments fluidifiant le sang. Elle est également déconseillée chez les personnes qui ont eu un accident vasculaire cérébral ou un ulcère digestif (93).

Théoriquement, il n'est pas conseillé d'associer la vitamine E avec des compléments alimentaires à base de ginkgo, d'ail ou d'oignon, ces ingrédients ayant un effet anticoagulant (93).

Certaines études semblent montrer un effet plutôt délétère d'une administration continue de vitamine E pendant plusieurs mois. Un apport excessif en vitamine E (> 400 UI/j) pourrait augmenter la mortalité (97).

#### **3.2.2.1.7. Comparaison entre compléments alimentaires inscrit au Vidal 2012 et médicaments à base de Vitamine E**

Il existe en thérapeutique des médicaments contenant de la vitamine E (Dermorelle®, Toco 500® et ses génériques) indiqués dans les carences en vitamine E. Des déficits en vitamine E sont retrouvés en cas de malabsorption digestive, notamment dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La vitamine E est également proposée comme adjuvant des traitements hypocholestérolémiants locaux, qui entraînent parfois une insuffisance en vitamine E. Mais les médicaments à base de vitamine E ne sont pas utilisés dans l'arthrose.

5 compléments alimentaires inscrits au Vidal 2012 et indiqués dans les articulations contiennent de la vitamine E en association avec d'autres ingrédients actifs (Chondro-aid Fort®, Cicatendon®, Kotor Articulations®, Lero RHU® et Phytalgic®, cf. Annexe 11). Ils sont résumés dans le Tableau 17 (page suivante). Le type de vitamine E utilisé (synthétique ou naturelle) n'est précisé que pour un seul complément alimentaire (Kotor articulations®) qui contient de la vitamine E naturelle. Les doses recommandées sont très inférieures à la limite fixée par l'EFSA (300 mg par jour maximum) et se rapprochent des ANC (12 mg par jour). Cependant, elles sont loin des doses conseillées pour un effet anti-oxydant (134 à 268 mg par jour). Selon le Vidal 2012, ces compléments ne semblent pas présenter de précautions d'emploi, mis à part que l'usage chez l'enfant de moins de 15 ans est déconseillé, ni d'effets indésirables. Même si les doses conseillées par ces compléments alimentaires sont faibles, il est important d'avertir le consommateur qu'à des doses supérieures à 300 mg par jour, la

vitamine E peut interagir avec des anticoagulants oraux, en potentialisant l'effet anticoagulant.

Substance	<b>Complément alimentaire</b> Vitamine E associée à : - CS, GS, spiruline, huile de poisson - ginseng rouge, prêle, curcuma, lin (huile), poivre, romarin, ortie - sélénium, zinc, fer, manganèse - vitamines B5, B6 et C		<b>Médicament</b>
<b>Vitamine E</b>	Allégation/Indication Contribue au soutien du cartilage pour retrouver confort et mobilité. Aide à renforcer les tendons. Favorise la souplesse et la mobilité musculotendineuse et articulaire. Confort articulaire, mobilité. Vise à apaiser les gênes articulaires et à améliorer la mobilité articulaire.		
	Dose quotidienne recommandée 5 à 30 mg		
	Forme galénique Gélules et capsules		
	Précautions d'emploi	Mises en garde N'est pas recommandé aux enfants de moins de 15 ans. Aux personnes atteintes de problèmes biliaires (pour un complément alimentaire contenant du Curcuma et du romarin : Kotor articulation®).	
		CI Non renseigné	
		G&A Non recommandé	
		IM Non renseigné	
Effets indésirables Non renseigné			

Tableau 17 : Les compléments alimentaires contenant de la vitamine E du Vidal 2012. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate). CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

### 3.2.2.2. La vitamine C

#### 3.2.2.2.1. Origine

La vitamine C, aussi appelée acide ascorbique, se trouve en grande quantité dans les crucifères, les épinards, les poivrons, les agrumes, les kiwis, etc. La vitamine C contenue dans les compléments alimentaires est soit d'origine synthétique, soit d'origine naturelle.

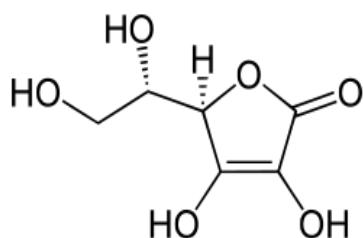
Dans ce dernier cas, la vitamine C est apportée par les extraits de certains fruits, comme l'acérola (*Malpighia glabra*, cf. Figure 41), le cynorrhodon (*Rosa canina*) ou le kiwi (*Actinidia chinensis* ou *Actinidia deliciosa*).



Figure 41: Acérola<sup>30</sup>

La forme ascorbate de la vitamine C (ascorbate de sodium, de calcium ou d'autres minéraux) est également utilisée dans la formulation des compléments alimentaires et est moins agressive pour l'estomac que la forme acide. Qu'elle soit d'origine synthétique ou naturelle, l'efficacité de la vitamine C est la même (99).

#### 3.2.2.2.2. Propriétés



La vitamine C, dont le nom chimique est l'acide ascorbique (cf. figure), est une vitamine hydrosoluble au fort pouvoir antioxydant. Elle est indispensable à la formation des fibres de collagène contenues dans les parois des vaisseaux, le derme, les tendons et ligaments, le cartilage, les gencives, etc.

Elle contribue également à l'absorption et au stockage du fer, ainsi qu'au métabolisme de la carnitine (dérivé d'acide aminé nécessaire à la production d'énergie à partir de certains acides gras). Son fort pouvoir antioxydant a donné lieu à la production de dérivés de

<sup>30</sup> Image tirée du site Creapharma, disponible sur <http://www.creapharma.ch/acerola.htm>, consulté le 14/11/2012.

synthèse utilisés comme conservateurs dans l'industrie agro-alimentaire (E300, E301 et E302). Ces dérivés ne possèdent pas les propriétés biologiques de la vitamine C (99).

La vitamine C participe à des centaines de processus dans l'organisme. Elle contribue au maintien du système immunitaire, active la cicatrisation des plaies et participe à la formation des globules rouges (100).

L'utilisation de l'acide ascorbique dans l'arthrose est due à son rôle majeur dans la fabrication de collagène, protéine essentielle à la formation du cartilage et de l'os. En effet, la vitamine C catalyse l'hydroxylation de la proline et de la lysine pour former l'hydroxyproline et l'hydroxylysine qui sont les constituants de base du collagène (101). Le stress oxydatif a un effet négatif sur le métabolisme du collagène. Il a été montré une relation plutôt positive entre une capacité antioxydante totale et la synthèse de collagène chez des patients souffrant d'arthrose (101). Bien que les résultats des essais cliniques sur l'effet de la vitamine C dans l'arthrose soient limités, les études *in vitro* sont plutôt concluantes. En effet, la vitamine C stimule le métabolisme des chondrocytes et permet la synthèse de collagène et des protéoglycanes, principaux constituants du cartilage. De plus, elle favoriserait la chondroprotection du genou (102).

Une étude clinique a mis en évidence une réduction du risque de perte de cartilage, de la douleur et de la progression de l'arthrose du genou lors d'un apport quotidien supérieur à 75 mg de vitamine C (103). Cependant, une étude récente (2011) n'a révélé aucun rôle protecteur de la vitamine C dans la progression de la gonarthrose, mais suggère un possible effet bénéfique en prévention (104).

Enfin, la prise régulière d'aspirine ou d'anti-inflammatoires (et de contraceptifs oraux) peut faire diminuer le taux sanguin de vitamine C. La prise de suppléments pourrait alors s'avérer nécessaire chez les patients arthrosiques sous anti-inflammatoires (100).

#### 3.2.2.2.3. Allégation

A ce jour, seule la vitamine C a obtenu une allégation relative au bon fonctionnement de l'articulation, figurant sur la liste de 222 allégations santé publiée en mai 2012. En effet, l'EFSA autorise, pour des compléments alimentaires contenant au moins 80 mg de vitamine C, l'allégation suivante : « **La vitamine C contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des cartilages** ». De ce fait, l'autorité européenne

reconnait le bénéfice de la vitamine C sur la préservation du cartilage et donc des articulations.

#### **3.2.2.2.4. Dose recommandée**

Il existe une certaine controverse au sujet de la dose efficace de la vitamine C. Il y a d'un côté la théorie de Linus Pauling qui préconise des mégadoses, de l'ordre de 6 à 18 g par jour, pour obtenir les effets bénéfiques de la vitamine C (lutte contre différentes maladies : rhume, maladies cardiovasculaires, cancer...). Et de l'autre, les apports nutritionnels recommandés par le gouvernement, qui partent du principe qu'un apport d'au moins 110 mg de vitamine C sont suffisants pour la synthèse de collagène (ANC).

En France, les ANC de la vitamine C chez l'adulte et chez le sujet âgé (> 65 ans) sont respectivement de 110 mg et 120 mg par jour (cf. Annexe 2). La réglementation française autorise une quantité maximale d'apport de 180 mg par jour de vitamine C pour les compléments alimentaires (cf. Annexe 4).

Dans la presse scientifique, il est généralement admis qu'une dose de 500 mg par jour a des effets antioxydants bénéfiques et est sans danger.

L'absorption de la vitamine C est saturable et le pourcentage absorbé diminue avec la dose. Ainsi, après une prise de 1 g et de 5 g, l'absorption est respectivement de 75% et de 20%. C'est pourquoi, certains compléments alimentaires renferment en plus des flavonoïdes qui augmenteraient l'absorption de la vitamine C. Cet effet n'a lieu que lorsque les flavonoïdes sont présents à des doses supérieures à 60 mg par comprimé ou capsule (100).

Aujourd'hui, de plus en plus de fabricants utilisent des extraits végétaux, tels que les fruits de l'acérola (*Malpighia glabra*) ou de l'églantier (*Rosa canina*), appelés également cynorrhodons, très riches en vitamine C et contenant des flavonoïdes.

#### **3.2.2.2.5. Conseils d'utilisation**

Il est conseillé de fractionner la dose de vitamine C en plusieurs prises par jour (maximum 500 mg par prise). La vitamine C doit être prise plutôt au milieu du repas pour limiter les effets digestifs et par cure, pour des doses supérieures à 120 mg par jour (100).

#### **3.2.2.2.6. Mise en garde et précautions d'emploi**

Une supplémentation en vitamine C n'est pas recommandée chez les personnes souffrant d'hémochromatose, de drépanocytose ou de thalassémie, maladies dans lesquelles on observe une surcharge en fer dans l'organisme (99).

A fortes doses, plus de 3 g par jour, la vitamine C peut provoquer des selles molles, de la diarrhée, des brûlures d'estomac et des nausées. Il est préférable d'utiliser la forme « ascorbate » de la vitamine C à haute dose, qui est mieux tolérée car elle est moins acide (99).

#### **3.2.2.2.7. Comparaison entre les compléments alimentaires du Vidal 2012 et les médicaments à base de Vitamine C**

Les médicaments contenant de la vitamine C sont indiqués dans les états de fatigue passagers ou en cas de déficit (scorbut), mais pas dans les troubles articulaires.

Dans le Vidal 2012, quatre compléments alimentaires contiennent de la vitamine C en association avec d'autres ingrédients (Flex-tonic®, Kotor articulations®, Osteocalm® et Synotabs®, cf. Annexe 11). Ils sont résumés dans le Tableau 18. Le type de vitamine C est précisé pour deux compléments alimentaires (Kotor Articulation® et Osteocalm®) qui contiennent de la vitamine C naturelle extraite de l'acérola. Les doses recommandées sont inférieures aux ANC (120 mg par jour) et ne correspondent pas aux doses dites antioxydantes (de l'ordre de 500 mg).



Substance	Complément alimentaire (vitamine C associée à : - collagène de type II (UC-II®), huile de poisson, hydrolysat de protéines de poisson (Promerim®), GS, CS, - curcuma (extrait), lin (huile), poivre (extrait), romarin (extrait), - silice, calcium, zinc, manganèse, -vitamine E, D3)		Médicament	
Vitamine C	Allégation/Indication			
	Dose quotidienne recommandée			
	Forme galénique			
	Précautions d'emploi	Mises en garde		
		CI		
		G&A		
		IM		
Effets indésirables				

Tableau 18 : Synthèse des compléments alimentaires contenant de la vitamine C du Vidal 2012. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate). CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

## 3.2.3 Les plantes : Harpagophytum et cassis

### 3.2.3.1. L'Harpagophytum

#### 3.2.3.1.1. Origine

L'harpagophytum ou harpagophyton, *Harpagophytum procumbens*, est une plante médicinale qui appartient à la famille des Pedaliaceae. Appelée également « griffe du diable », à cause de la forme crochue de son fruit (cf. Figure 42), ou « racine de Windhoek », car originaire de la ville Windhoek qui est la capitale de la Namibie, cette plante pousse dans les régions semi-désertiques du sud de l'Afrique (Namibie, Botswana et Afrique du Sud).

L'harpagophytum est inscrite à la Pharmacopée Européenne. La partie de la plante utilisée est la racine secondaire tubérisée (ou tubercule secondaire) commercialisée soit sous forme de poudre, soit sous forme d'extrait plus ou moins standardisé en harpagosides (molécules actives) (106).



Figure 42 : Fruit de l'harpagophytum<sup>31</sup>

---

<sup>31</sup> Image tirée du site Biogélule, disponible sur <http://www.biogelules.com/HARPAGOPHYTUM.htm>, consulté le 24/10/2012.



Figure 43 : *Harpagophytum procumbens*<sup>32</sup>

### 3.2.3.1.1. Propriétés

La racine d'harpagophytum est traditionnellement utilisée en Afrique de l'Est pour traiter les troubles digestifs, la fièvre et les douleurs à l'accouchement. Son usage en Europe date du début du 20<sup>ème</sup> siècle où elle est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.

En effet, cette plante contient des iridoïdes (ou gluco-iridoïdes), dont l'harpagoside, l'harpagide (cf. Figure 44), le procumboside et autres dérivés du procumbide, qui sont des composés amers de la famille des monoterpènes aux propriétés anti-inflammatoires.

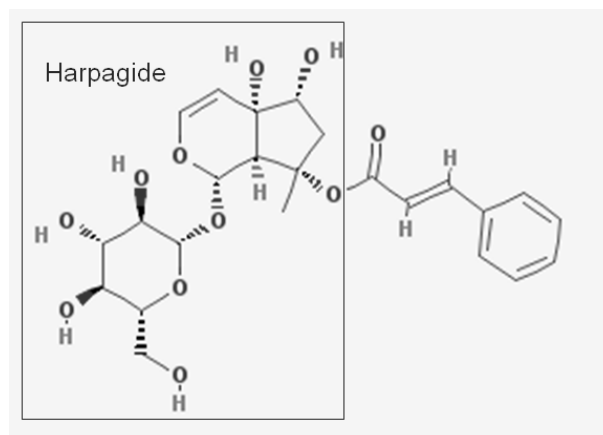


Figure 44 : Structure de l'harpagoside<sup>33</sup>

<sup>32</sup> Image tirée du site : <http://www.plantzafrica.com/planthij/harpagpro.htm>, consulté le 24/10/2012.

<sup>33</sup> Image tirée du site Pubchem : [http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5281542&loc=ec\\_rcs](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5281542&loc=ec_rcs), consulté le 03/12/2012.

Elle contient également des flavonoïdes, des triterpènes et de l'acide cinnamique, sûrement impliqués dans ses effets thérapeutiques.

L'harpagoside inhibe l'action de l'IL-1- $\beta$ , à l'origine de la production des métalloprotéases destructrices par le chondrocyte, et régule l'expression des gènes codant pour le TNF- $\alpha$  et les COX-2, également impliqués dans la réaction inflammatoire (107) (107).

De plus, au cours d'études *in-vitro*, les extraits aqueux d'harpagophytum ont montré un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines E<sub>2</sub> et une diminution de la production de NO, facteurs destructeurs du cartilage (108) (109).

L'efficacité de l'harpagophytum dans les douleurs arthrosiques a été démontrée à de maintes reprises, surtout pour les extraits aqueux ou hydro-alcooliques standardisés en gluco-iridoïdes (3 %) ou en harpagoside (1,2 à 2 %). Des études menées *in-vivo* mettent en évidence l'effet antalgique de l'harpagophytum (extrait aqueux) qui réduirait la douleur nociceptive à des doses comprises entre 30 et 300 mg par jour (110). Deux essais de grande qualité examinant les effets de l'harpagophytum ont trouvé de solides preuves que les doses quotidiennes standardisées à 50 mg ou 100 mg d'harpagoside étaient meilleures que le placebo pour les améliorations à court terme de la douleur. De plus, une étude clinique de qualité a montré qu'une dose quotidienne standardisée de 60 mg d'harpagosides a réduit la douleur à peu près autant qu'une dose quotidienne de 12,5 mg de rofecoxib (anti-inflammatoire non stéroïdien, retiré du marché en 2004, commercialisé sous les noms de spécialités : Vioxx® et Vioxx-Dolor®) (111).

Plusieurs essais cliniques, impliquant plus de 2000 patients, ont montré l'intérêt d'une supplémentation en harpagophytum dans la prise en charge de l'arthrose, en particulier en cas de mal de dos (113) (114). Dans la plupart d'entre elles, les patients ont eu moins recours aux médicaments anti-inflammatoires prescrits pour soulager leurs douleurs.

En plus de son activité anti-inflammatoire, l'harpagophytum possède des propriétés antioxydante, hypoglycémiant et anti-microbienne (114).

#### **3.2.3.1.3. Allégation**

L'harpagophyton est en droit français une plante médicinale. En revanche, les pays anglo-saxons (la Grande Bretagne, les Pays-Bas et les Etats-Unis) l'utilisent en tant que plante « alimentaire » et peuvent ainsi l'intégrer dans les compléments alimentaires. Etant donné

que les études cliniques ont été menées sur des populations malades et non sur des populations saines comme demandé dans les essais cliniques en nutrition santé, l'EFSA rejette toute allégation santé pour le moment.

Dans le domaine du médicament, l'EMA (European Medicines Agency soit en français : agence européenne des médicaments), l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy soit en français : coopération scientifique européenne en phytothérapie) et la Commission E du ministère de la Santé allemand reconnaissent l'usage de l'harpagophytum, en tant que « phytomédicament », dans le traitement symptomatique des douleurs liées à l'arthrose.

#### 3.2.3.1.4. Dose recommandée

Dans le domaine médical, selon la forme de la plante utilisée (poudre de racine séchée, extrait aqueux ou extrait hydro-alcoolique), la quantité en harpagosides varie. L'EMA recommande pour les préparations d'*Harpagophytum procumbens radix* (115) :

- 1,35 g par jour de poudre de plante, répartie en 3 doses ;
- 15 mL par jour d'extrait liquide à 30% V/V d'éthanol ;
- 600 à 800 mg par jour d'extrait sec aqueux (5 :1)<sup>34</sup>, divisée en 2 à 3 doses ;
- 960 mg par jour d'extrait sec hydro-alcoolique (5 :1, éthanol à 60% V/V), divisé en 2 à 4 doses.

Les doses recommandées par l'EMA sont plus faibles que celles utilisées dans les essais cliniques. En effet, sachant que la composition en iridoïdes représente 0,5 à 3% de la masse de la drogue sèche, 2 g de poudre de racine séchée d'harpagophyton apportent entre 10 et 60 mg d'iridoïdes. Cette dose de 2 g de poudre de plante se rapproche des doses utilisées dans les essais cliniques qui ont donné des résultats positifs sur les douleurs arthrosiques (50 à 100 mg d'harpagoside). Ainsi, il est recommandé d'utiliser des extraits normalisés ou standardisés à 3% en gluco-iridoïdes ou à 1,2 à 2% en harpagosides, molécules responsables de l'activité anti-inflammatoire de l'harpagophyton.

Dans le domaine de la supplémentation, il n'existe pas de dose recommandée, ni de dose limite.

---

<sup>34</sup> [5 :1] : rapport d'extraction ou ratio d'extraction qui signifie qu'1 g d'extrait sec équivaut environ à 5 g de poudre de plante.

#### **3.2.3.1.5. Conseils d'utilisation**

L'EMA recommande une durée maximale de traitement de 4 semaines, tandis que l'ESCP conseille 2 à 3 mois de traitement. L'innocuité d'un usage chronique n'a pas encore été établie, il est donc recommandé de prendre de l'harpagophyton de façon discontinue et particulièrement en cas de crise douloureuse aiguë.

#### **3.2.3.1.6. Mise en garde et précaution d'emploi**

L'harpagophyton est généralement bien toléré aux doses recommandées. Des troubles digestifs peuvent apparaître et sont le plus souvent temporaires.

En raison de l'effet anti-inflammatoire, l'administration d'harpagophyton est déconseillée chez les personnes souffrant d'ulcère intestinal.

L'harpagophyton pourrait potentialiser l'effet des anticoagulants coumariniques, une surveillance rapprochée de l'INR est conseillée chez les patients sous anticoagulants (117).

#### **3.2.3.1.6. Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base d'harpagophyton**

En France, l'harpagophytum est une plante médicinale du monopole pharmaceutique et non une plante alimentaire. L'harpagophytum entre donc la composition des médicaments à base de plante. Sa vente est strictement réservée aux pharmaciens. Cependant, au titre de l'article 16 du décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires, un complément alimentaire à base d'harpagophytum peut être commercialisé en France s'il est déjà autorisé dans un pays de l'Union Européenne.

Les médicaments à base de plantes doivent bénéficier d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour être commercialisés. La demande d'AMM requiert un dossier scientifique complet : essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Cependant, les laboratoires peuvent faire une procédure d'AMM simplifiée dans le cas de plantes médicinales bien connues, traditionnellement utilisées dans la communauté européenne depuis plus de 15 ans. Un dossier scientifique bien documenté, composé de données bibliographiques peut suffire à l'obtention de l'AMM. Cela remplace donc l'obligation de réaliser des essais cliniques et pré-cliniques, au coût très élevé.

Trois spécialités à base d'harpagophyton sont commercialisées en France : Harpadol®, Elusanes Harpagophyton® et Dolosoft®. Leur présentation au Vidal 2012 est résumée et

comparée à celle des compléments alimentaires contenant de l'harpagophyton (cf. Tableau 19, p 144). Ces médicaments contiennent uniquement de l'harpagophyton, soit sous forme d'extraits aqueux ou hydroalcooliques, soit sous forme de poudre de plante. En phytothérapie, la concentration en molécules actives est différente entre un extrait aqueux, hydroalcoolique et une poudre de plante. Les extraits ont pour but d'extraire de la plante les molécules responsables de l'activité thérapeutique par des solvants : eau, alcool... Ils seront donc plus concentrés en molécules actives. Cependant, ce procédé d'extraction peut différer de l'usage traditionnel (administration de la plante entière ou infusion) dans la mesure où il prend en compte le totum de la plante, extractible par les sucs digestifs ou la partie soluble en milieu aqueux à chaud. Cet ensemble des molécules complexes de la plante qui agissent en synergie peut alors être différent de l'ensemble extractible par un solvant aqueux ou hydroalcoolique à une température non précisée.

Sur les 22 CA inscrits au Vidal 2012 pour les articulations, trois contiennent de l'harpagophyton en association avec d'autres ingrédients (Ainat<sup>®</sup>, Chondrostéo +<sup>®</sup> et Fleximax<sup>®</sup>, cf. Annexe 11). La forme « extrait » est utilisée dans deux compléments alimentaires. Pour un complément alimentaire, la forme n'est pas précisée, on ne sait pas s'il s'agit d'un extrait ou de poudre de plante (Ainat<sup>®</sup>, cf. Annexe 11). Les doses employées dans les compléments alimentaires sont nettement plus faibles que celles des médicaments.

Il existe des contre-indications et effets indésirables dans l'utilisation d'harpagophyton sous forme médicamenteuse qui ne sont pas renseignés pour les compléments alimentaires. Le pharmacien a donc un rôle important à jouer dans la prévention des risques que peut entraîner la consommation d'harpagophyton.

La différence principale entre le complément alimentaire et le médicament contenant de l'harpagophyton est la dose utilisée. Pour le médicament, la dose est dite « thérapeutique », elle est donc plus élevée, tandis que pour le complément alimentaire, la dose utilisée est plus faible. En revanche, les compléments alimentaires contiennent d'autres substances qui peuvent agir en synergie (par exemple avec le curcuma, glucosamine, cuivre...). Une autre différence réside dans la qualité du médicament par rapport au complément alimentaire. En effet, les contrôles sont beaucoup plus rigoureux en ce qui concerne le médicament, même si les méthodes de production et le respect des normes pour les compléments alimentaires sont désormais surveillés de près par la DGCCRF.

Substances	Compléments alimentaires (H.p associé à : - bromélaïne, GS, CS, MSM, AH, - curcuma, reine-des-prés, cassis, pousses de bambou, - calcium, cuivre, manganèse.)		Médicaments (H.p seul)	
<b>Harpagophyton Harpagophytum procumbens</b>	Allégation/Indication		Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.	
	Dose quotidienne recommandée		Extrait sec hydroalcoolique : 200 à 400 Extrait sec aqueux : 450 à 2700 mg Poudre de plante : 1305 à 2610 mg	
	Forme galénique		Gélules, comprimés et sachets-sticks	
	Précautions d'emploi	Mises en garde	Ne pas dépasser la dose recommandée. Réservé à l'adulte. Tenir hors de la portée des jeunes enfants.	Déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, précautions d'emploi chez les personnes ayant des troubles cardiovasculaires
		CI	Non renseigné	Hypersensibilité, ulcère gastrique ou duodéal
		G&A	Ne pas utiliser pendant la grossesse et en période d'allaitement.	Déconseillé
		IM	Non renseigné	Aucune
Effets indésirables		Diarrhée, nausée, vomissement, et douleur abdominale, maux de tête, vertige, réactions allergiques cutanées.		

Tableau 19 : Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base d'*Harpagophytum procumbens* du Vidal 2012. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate) ; H.p : *Harpagophytum procumbens* ; MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane ; AH : Acide Hyaluronique. CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.



### 3.2.3.2. Le cassis

#### 3.2.3.2.1. Origine

Le cassis ou cassissier, *Ribes nigrum* L., est un arbuste ressemblant à un groseillier, d'où son autre appellation « groseillier noir », qui appartient à la famille des Grossulariaceae. Il pousse dans les zones tempérées d'Europe. En France, la culture du cassis est développée dans la région de Dijon.



Figure 45 : *Ribes nigrum* L.<sup>35</sup>

La partie utilisée pour traiter les douleurs rhumatismales est la feuille, récoltée de mai à juillet (118). Elle est commercialisée dans les compléments alimentaires soit sous forme de poudre de plante (cryobroyage<sup>36</sup>), soit sous forme d'extrait sec aqueux [7:1].

#### 3.2.3.2.2. Propriétés

La feuille de cassis contient des flavonoïdes (0,5 à 1,5 %) avec des O-hétérosides de flavonols (glucosylquercétol et rutine), des proanthocyanes et de l'huile essentielle en faible quantité. Les flavonoïdes et les proanthocyanes sont des composés phénoliques, présents dans de nombreuses plantes médicinales et souvent responsables de leurs activités thérapeutiques.

La feuille de cassis est traditionnellement utilisée dans le soulagement des douleurs liées aux rhumatismes ainsi que comme diurétique.

Dans les années 80, des tests menés *in-vivo* ont mis en évidence l'activité anti-inflammatoire des feuilles de cassis (extrait hydroalcoolique). En effet, celles-ci inhiberaient l'action des enzymes impliquées dans l'inflammation et le processus arthrosique telles que la

---

<sup>35</sup> Image tirée du site wikipedia, disponible sur <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Schwarzejohannisbeere.jpg>, consulté le 18/11/2012.

<sup>36</sup> Le cryobroyage consiste à pulvériser la drogue végétale sèche à très basse température, dans l'azote liquide (-196°C). La drogue est ensuite broyée jusqu'à obtention d'une poudre fine et homogène. Cette technique permet d'éviter la dégradation des substances actives de la plante qui a lieu lors d'un broyage classique (réactions enzymatiques et oxydations).

collagénase (qui dégrade les fibres de collagène), l'élastase (qui dégrade les fibres d'élastine), la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase (qui produisent des facteurs pro-inflammatoires). Une étude récente (2012) a montré que les extraits de feuilles et de bourgeons de cassis avaient un pouvoir antioxydant beaucoup plus important que les extraits de fruits du cassis. Ils empêcheraient ainsi la production de radicaux libres, impliqués dans les phénomènes de dégénérescences. Il s'est révélé que les extraits de feuilles et de bourgeons possédaient deux fois plus de composants phénoliques que les extraits de fruits (118). Les composés phénoliques (flavonoïdes et autres polyphénols) posséderaient une activité anti-inflammatoire (119).

#### **3.2.3.2.3. Allégation**

Il n'existe à ce jour aucune allégation pour le cassis relative à l'amélioration de la fonction articulaire. La feuille de cassis est considérée comme une plante médicinale que l'on utilise pour traiter des malades (population exclue de la nutrition santé), contrairement au fruit, plutôt considéré comme un aliment. Il sera donc difficile d'obtenir une allégation pour les industriels concernant la feuille, sauf s'ils prouvent qu'il y a un bénéfice physiologique pour la population générale dans le fait de consommer des feuilles de cassis.

Les feuilles de cassis entrent dans la composition des médicaments à base de plantes dont l'indication est : « traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures » et « pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ».

#### **3.2.3.2.4. Dose recommandée**

En phytothérapie, les doses recommandées par l'HMPC de l'EMA pour soulager les douleurs articulaires sont de (120) :

- 750 à 1700 mg de poudre de plante, divisée en 2 à 3 prises par jour ;
- 169 mg d'extrait sec aqueux [7:1] 1 à 3 fois par jour.

Il n'existe pas de recommandations (dose journalière maximale) en ce qui concerne les doses de feuilles de cassis dans les compléments alimentaires.

### 3.2.3.2.5. Conseils d'utilisation

Il est conseillé de prendre des feuilles de cassis dans les phases aiguës douloureuses. La durée du traitement est de 2 à 4 semaines (120).

### 3.2.3.2.6. Mise en garde et précautions d'emploi

La prise de feuilles de cassis est bien tolérée, aucun effet indésirable n'a été rapporté, ni aucune interaction. Cependant, en raison de l'effet diurétique des feuilles de cassis, il convient d'être vigilant chez les personnes sous médicaments diurétiques (122).

### 3.2.3.2.7. Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de cassis

Le cassis feuilles (*Ribes nigrum L, folium*) est inscrit à la Pharmacopée française, liste A, et fait partie de la liste des 148 plantes sorties du monopole pharmaceutique depuis 2008. Cette plante peut donc se retrouver à la fois dans des médicaments à bases de plante et dans des compléments alimentaires.

Il existe au Vidal 2012 un médicament à base de cassis indiqué dans les manifestations articulaires douloureuses mineures (Arkogélules Cassis<sup>®</sup>, cf. Tableau 20). Il contient de la poudre de plante (feuilles). Les doses quotidiennes recommandées correspondent à celles de l'EMA (750 à 1700 mg).

Trois compléments alimentaires inscrits au Vidal 2012 pour les articulations contiennent des feuilles de cassis en association avec d'autres ingrédients actifs (Chondrosteo +<sup>®</sup>, Glucarthroz<sup>®</sup> et Rhumadol<sup>®</sup>, cf. Annexe 11 et Tableau 20). Le cassis est sous forme d'extrait sec de feuilles pour deux d'entre eux (Glucarthroz<sup>®</sup> et Rhumadol<sup>®</sup>) et sous forme de poudre de feuilles pour celui restant (Chondrosteo +<sup>®</sup>). Au niveau des doses utilisées, elles sont inférieures aux doses thérapeutiques recommandées par l'EMA pour la poudre de plante mais correspondent aux limites basses pour l'extrait. Un des compléments alimentaires (Rhumadol<sup>®</sup>, cf. Annexe 11) a fait l'objet de deux études cliniques qui ont permis de valider son efficacité selon le laboratoire. Il n'existe pas de précautions d'emploi particulières pour ces compléments alimentaires ni pour le médicament à base de cassis, excepté que l'usage est réservé à l'adulte. De même, aucun effet indésirable n'est renseigné.

Substances		<b>Complément alimentaire</b> (cassis feuilles associé à : - GS, CS, MSM, - harpagphyton, reine-des-prés, pousses de bambou - calcium, manganèse, cuivre.)	<b>Médicament</b> (cassis feuilles seul)	
<b>Cassis feuilles</b> <i>Ribes nigrum</i>	Allégation/Indication	Favorise l'assouplissement des articulations, contribue à calmer et à apaiser les articulations, aide à renforcer le capital osseux. Protection et apaisement des articulations. Souplesse et mobilité articulaires. Aide à soulager les articulations sensibles et à améliorer la mobilité articulaire.	Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive. Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.	
	Dose quotidienne recommandée	Extrait : 40 à 200 mg Poudre de plante : 102 à 136 mg	Poudre de plante : 1020 à 1700 mg	
	Forme galénique	Comprimés et sachets-sticks	Gélules	
	Précautions d'emploi	Mises en garde	Ne pas dépasser la dose recommandée. Tenir hors de la portée des jeunes enfants.	Réservé à l'adulte
		CI	Non renseigné	Non renseigné
		G&A	Non renseigné	Non renseigné
		IM	Non renseigné	Non renseigné
Effets indésirables	Non renseigné	Non renseigné		

Tableau 20 : Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de feuilles de cassis (*Ribes nigrum*) du Vidal 2012. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate) ; MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane. CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

## 3.2.4 Les minéraux : silice/silicium, cuivre et zinc

### 3.2.4.1. La silice et le silicium

#### 3.2.4.1.1. Origine

Le silicium est un minéral extrait le plus souvent de la prêle (*Equisetum arvense*), de l'ortie (*Urtica dioïca*) ou du bambou (*Bambusa arundinacea*) qui en contiennent en grande quantité (cf. Figure 46). Il n'existe pas à l'état libre dans la nature mais sous forme de dioxyde de silicium ou « silice » ou bien sous forme de silicates (kaolin, feldspaths...). Le silicium est présent dans l'eau du robinet, certaines eaux de source et minérales, dans les céréales, les graines et la bière (sous forme d'acide orthosilicique) (123).



Figure 46 : 1. L'ortie (*Urtica dioïca*)<sup>37</sup>, 2. La prêle (*Equisetum arvense*)<sup>38</sup> et 3. Le bambou (*Bambusa arundinacea*)<sup>39</sup>

Des formes dites « organiques », dont la structure se rapproche du silicium présent dans l'organisme humain, sont commercialisées. Parmi celles-ci, on retrouve le silicium organique G5 (ou Monométhylsilanetriol), à la réputation controversée. Ce dernier fut mis au point par Loïc Le Ribault (1947-2007), chercheur français en sédimentologie et expert en microanalyse. Loïc Le Ribault travailla pendant des années au côté du chimiste Norbert Duffaut (1923-1993), convaincus tous les deux des propriétés thérapeutiques des solutions riches en silicium organique. La fabrication du silicium organique G5 reste secrète et est confiée depuis 2005 à un laboratoire espagnol (124). Cependant, d'autres laboratoires utilisent le monométhylsilanetriol, comme Dexsil Labs qui le commercialise dans des gels corporels à visée articulaire. Ce même laboratoire commercialise également du silicium

<sup>37</sup> Image tirée du site : [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ortie\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ortie_ps), consulté le 26/10/2012.

<sup>38</sup> Image tirée du site : [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Equisetum\\_arvense\\_foliage.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Equisetum_arvense_foliage.jpg), consulté le 26/10/2012.

<sup>39</sup> Image tirée du site : <http://les-plantes-medicinales.net/2010/07/bambou-bambusa-arundinacea/>, consulté le 26/10/2012.

organique sous forme d'acide orthosilicique dans des compléments alimentaires (Dexsil silicium bio-activated<sup>®</sup>, cf. Annexe 11).

#### **3.2.4.1.2. Propriétés**

Le silicium, dont la formule au tableau périodique des éléments est Si, est un oligo-élément présent chez la quasi-totalité des êtres vivants. Un homme de 70 kg possède environ 8 g de silicium dans son organisme.

Le silicium entre dans la composition du collagène, de l'élastine et des parois des artères. Il permet donc la fabrication des os, des tendons et des ligaments, des cartilages, de la peau, des cheveux, des ongles et de l'émail des dents. Il participe au maintien du squelette. Sa quantité dans l'organisme diminue avec le vieillissement. C'est pourquoi, il est traditionnellement proposé pour soulager les rhumatismes et améliorer l'aspect des cheveux et des ongles (123). Les effets bénéfiques du silicium pour le soulagement des symptômes liés à l'arthrose ne sont pas avérés. Il n'existe aucune preuve scientifique de l'intérêt d'une supplémentation en silicium dans l'arthrose. Cependant, de nombreux patients semblent soulagés par la prise de silicium organique.

Le silicium est très mal absorbé par l'intestin et cela s'aggrave avec l'âge. L'organisme humain semble incapable de transformer le silicium minéral ingéré en silicium organique, forme active dans l'organisme. La forme organique serait donc mieux absorbée, mais cela reste à prouver.

#### **3.2.4.1.3. Allégation**

Il n'existe aucune allégation santé, à ce jour, concernant l'effet bénéfique du silicium dans le soulagement des douleurs articulaires. En 2009, l'EFSA a rendu un avis scientifique négatif sur le monomethylsilanetriol ou silicium organique G5. L'agence explique que le caractère essentiel du silicium pour l'homme n'a pas été démontré et aucun rôle fonctionnel du silicium chez l'homme n'a encore été identifié. De plus, l'innocuité du monomethylsilanetriol n'est pas établie. Elle ajoute qu'il n'existe aucune preuve démontrant la conversion du monomethylsilanetriol en acide orthosilicique, qui est la forme principale de silicium dans l'eau et d'autres liquides (comme la bière) (124). En revanche, la forme « acide orthosilicique » stabilisée par de la choline peut être utilisée dans les compléments alimentaires, l'innocuité et la biodisponibilité ayant été établies (125).

#### **3.2.4.1.4. Dose recommandée**

Les ANC en silicium sont estimés à 5 mg par jour (cf. Annexe 2). Une alimentation équilibrée apporte entre 20 et 30 mg de silicium.

Il n'existe pas de dose recommandée pour le silicium au niveau de l'EFSA. Le groupe d'expert sur les vitamines et minéraux (EVM) a fixé une dose maximale quotidienne à 700 mg de silicium (soit 1500 mg de « silice » ou dioxyde de silicium) (cf. Annexe 3). Néanmoins, le groupe scientifique de l'EFSA sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies n'a pas statué sur un apport maximal tolérable (Upper intake Level = UL) pour le silicium mais estime qu'une consommation entre 20 et 50 mg par jour a peu de risque de provoquer des effets indésirables (127).

#### **3.2.4.1.5. Conseils d'utilisation**

Il est conseillé de prendre le silicium à distance des repas. Une cure d'au moins 3 mois est recommandée.

#### **3.2.4.1.6. Mise en garde et précautions d'emploi**

Le silicium ne présente pas d'effets indésirables particuliers. Il est généralement bien toléré et peut être associé à d'autres traitements médicamenteux.

A forte dose, le silicium minéral peut être toxique et provoquer l'apparition de calculs rénaux (123).

#### **3.2.4.1.7. Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de silice**

Il n'existe pas de médicament à base de silice ou silicium indiqué dans les douleurs articulaires liées à l'arthrose. Dans le Vidal 2012, on retrouve cinq compléments alimentaires contenant de la silice en association avec d'autres ingrédients (Chondrosteo +<sup>®</sup>, Dexsil silicium bio-activated<sup>®</sup>, Flex-tonic<sup>®</sup>, Kinesamine<sup>®</sup> et Oemine silicium marin<sup>®</sup>, cf. Annexe 11). Pour ces compléments alimentaires, résumés dans le Tableau 21, le silicium est apporté soit sous forme d'acide orthosilicique, de silice colloïdale ou végétale, soit à partir d'extrait de pousses de bambou. Les quantités de silice ne sont pas précisées pour deux des compléments alimentaires (Kinesamine<sup>®</sup> et Oemine silicium marin<sup>®</sup>, cf. Annexe 11). Pour les

autres, les doses quotidiennes recommandées sont supérieures aux ANC (5 mg par jour) et sont assez hétérogènes (de 10 à 325 mg).

Substance	Complément alimentaire (Silice/silicium associé à : - GS, CS, MSM, collagène de type II (UC-II®), - harpagophyton, reine-des-prés, cassis (feuilles), pousse de bambou (extrait), ortie, - vitamine C, - calcium, zinc, manganèse, cuivre.)		Médicament
Silice/silicium	Allégation/Indication Favorise l'assouplissement des articulations, contribue à calmer et à apaiser les articulations, aide à renforcer le capital osseux. Flexibilité des articulations, jambes légères, beauté de la peau, des cheveux et des ongles. Participe à la réduction de la douleur et de l'inflammation articulaire. Contribue à renforcer le cartilage et à améliorer la mobilité et la flexibilité articulaires. A visée nutritive articulaire.		
	Dose quotidienne recommandée Silice : 10 à 325 mg		
	Forme galénique Comprimés, solution buvable et capsules		
	Précautions d'emploi	Mises en garde Ne pas dépasser la dose recommandée. Déconseillé aux personnes allergiques à l'un des constituants.	
		CI <i>Non renseigné</i>	
		G&A Non recommandé	
	IM <i>Non renseigné</i>		
Effets indésirables <i>Non renseigné</i>			

Tableau 21 : Synthèse des compléments alimentaires à base de silice/silicium du Vidal 2012. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate) ; MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane ; AH : Acide Hyaluronique. CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.



### 3.2.4.2. Le cuivre

#### 3.2.4.2.1. Origine

Dans les compléments alimentaires, le cuivre se présente sous forme de sels, comme le gluconate de cuivre ou sulfate de cuivre. Ces composés sont obtenus industriellement, par synthèse chimique.



Figure 47 : Poudre de sulfate de cuivre<sup>40</sup>

Le cuivre est présent dans les noix, les graines, le foie et les rognons, le son, le germe de blé, la levure de bière, les légumes secs, les fruits de mer et les crustacés (128).

#### 3.2.4.2.2. Propriétés

Le cuivre (Cu) est un oligoélément qui participe à de nombreuses réactions biochimiques dans les cellules. Il est essentiel à la vie. C'est le troisième élément le plus abondant dans le corps humain après le fer et le zinc. La quantité de cuivre chez un adulte est estimée entre 50 et 150 mg, et diminue avec l'âge. Son absorption est faible et dépend de chaque individu, on estime que seulement 25 à 60 % du cuivre ingéré passe dans la circulation sanguine. De plus, de nombreux oligoéléments (fer, manganèse, zinc,...) et la vitamine C, le calcium... peuvent interférer avec l'absorption du cuivre (129). Les personnes souffrant de pathologies digestives peuvent donc présenter des carences.

Le cuivre se trouve principalement à l'état d'oxydation II (ions cuivriques  $\text{Cu}^{2+}$ ) dans les systèmes biologiques. Il est un composant nécessaire au fonctionnement de beaucoup d'enzymes (métalloprotéases) et de protéines dans l'organisme. En effet, de par son activité catalytique au niveau des cytochromes (cytochrome-C oxydase), il intervient dans la réduction des molécules d'oxygène au niveau de la chaîne respiratoire (129). Ce phénomène est à l'origine de la fourniture d'énergie nécessaire aux cellules de l'organisme.

---

<sup>40</sup> Image tirée du site : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Copper\(II\)-sulfate-pentahydrate-sample.jpg](http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Copper(II)-sulfate-pentahydrate-sample.jpg), consulté le 25/11/2012.

Le cuivre est indispensable à la formation des tendons et des cartilages, à la minéralisation des os, à la production des globules rouges, ainsi qu'à la synthèse de mélanine (pigment colorant la peau et les cheveux) et de certains messagers chimiques du cerveau. Il est proposé dans le traitement des maladies cardiovasculaires et pour stimuler les défenses immunitaires, notamment en cas de rhume. Le cuivre est également reconnu pour ses propriétés antiseptiques et antibactériennes (128). Il est souvent utilisé dans la formulation de crèmes antiseptiques et cicatrisantes, et compose avec le zinc l'eau de Dalibour (utilisée en application locale dans le traitement d'infections cutanées bénignes).

Son utilisation dans l'arthrose est due à ses propriétés antioxydantes. En effet, le cuivre permet de lutter contre le stress oxydatif et donc le vieillissement cellulaire. Cette action antioxydante est menée par les SuperOxyde Dismutases (SOD), enzymes clé dans la défense de l'organisme contre les radicaux libres et donc l'inflammation. Ces enzymes existent sous quatre formes selon le métal contenu dans leur structure : fer, manganèse, cuivre et zinc. Les SOD à cuivre et zinc (Cu-Zn SOD) sont majoritaires chez l'être humain et se trouvent dans presque toutes les cellules. Cette forme existe dans le commerce, dans la formulation de certains compléments alimentaires, et est extraite du melon (autrefois extraite des globules rouges bovins). Elle est également proposée dans l'arthrose ou autres maladies liées à l'âge (130).

*In vitro*, il a été montré que le cuivre augmente la synthèse de collagène et de façon significative chez des chondrocytes humains arthrosiques (131). Il jouerait donc un rôle dans la régulation de la synthèse de collagène au niveau des chondrocytes, d'où son utilisation dans l'arthrose.

En France, dans le domaine thérapeutique, une étude clinique (prospective, contrôlée, randomisée, en double insu contre placebo) menée chez des patients souffrant de gonarthrose a révélée un effet positif d'un apport en cuivre (médicament Granions cuivre®) à raison de 0,9 mg par jour pendant 30 jours (pas d'amélioration significative au-delà de 30 jours de traitement) (131).

Aucune autre étude clinique n'a prouvé l'intérêt d'une supplémentation en cuivre dans l'arthrose. Cependant, l'apport en cuivre doit être suffisant afin d'éviter toute fragilité osseuse.

### 3.2.4.2.3. Allégation

Il n'existe pas d'allégations de santé relatives directement aux troubles articulaires pour le cuivre. Cependant, L'EFSA a autorisé quelques allégations faisant référence indirectement au bon fonctionnement et à la lutte contre le vieillissement de l'articulation, publiées en mai 2012 (16) :

- « le cuivre contribue au maintien de tissus conjonctifs normaux » ;
- « le cuivre contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif ».

### 3.2.4.2.4. Dose recommandée

Les ANC chez l'adulte et le sujet âgé de plus de 65 ans sont respectivement de 2 mg et 1,5 mg par jour.

Selon l'EFSA, la dose de cuivre recommandée est de 1,5 à 3 mg par jour, en tenant compte de celui contenu dans l'alimentation (133). Par exemple, 100 g de chocolat noir à 70 % de teneur en cacao et 100 g de crevettes cuites contiennent respectivement environ 1,5 mg et 0,77 mg de cuivre (cf. Tableau 20).

Aliments (pour 100 g)	Teneur moyenne en cuivre (en mg)
Foie de veau cuit	20
Chocolat noir (70 % de cacao)	1,5
Noix de pécan	1,2
Lentilles	0,2
Huîtres	1,5
Crevettes cuites	0,8
Pommes de terre	0,1
Raisins secs	0,4
Haricots verts cuits	0,08

Tableau 22 : Teneur en cuivre dans les aliments<sup>41</sup>

Selon l'Etude INCA 2 portant sur la consommation des aliments en France, 45 % de la population posséderait des apports en cuivres inférieurs aux apports recommandés, sans grave répercussion pour la santé (134).

Dans les compléments alimentaires, la dose maximale autorisée est de 2 mg par jour (cf. Annexe 3).

<sup>41</sup> Valeurs d'après la TableCIQUAL de l'ANSES, moteur de recherche des compositions nutritionnelles des aliments, disponible sur : <http://www.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm>, consulté le 25/11/2012.

Dans le domaine thérapeutique, la dose quotidienne ayant un effet sur le soulagement de la douleur est de 0,9 mg de cuivre.

#### **3.2.4.2.5. Conseils d'utilisation**

Il est conseillé de prendre des compléments à base de cuivre à distance des repas (128).

#### **3.2.4.2.6. Mise en garde et précaution d'emploi**

La prise de cuivre est généralement bien tolérée et sécuritaire aux doses recommandées (1,5 à 3 mg par jour). Il est toxique à très haute dose (supérieure à 1 g par jour) et provoque dans ce cas des vomissements, des diarrhées, des hémorragies et des troubles hépatiques.

Il est conseillé de ne pas ingérer plus de 3 mg par jour de cuivre chez les personnes ayant des problèmes au niveau du foie et des reins.

L'apport en cuivre est contre-indiqué en cas de maladie de Wilson, maladie génétique rare provoquant l'accumulation de cuivre dans l'organisme.

La prise de cuivre doit se faire à distance de tous médicaments ou compléments contenant du fer, du zinc ou du molybdène qui diminuent son absorption (128).

#### **3.2.4.2.7. Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base cuivre**

Il existe trois médicaments à base de cuivre uniquement, appelés médicaments d'oligothérapie, indiqués dans le traitement des affections rhumatismales (Oligosol Cuivre<sup>®</sup>, Granions de cuivre<sup>®</sup> et Oligostim Cuivre<sup>®</sup>). Ils sont résumés et comparés aux compléments alimentaires contenant du cuivre dans le Tableau 23. Les quantités recommandées vont de 0,22 à 1,45 mg par jour. Un seul médicament a obtenu le remboursement à 30 % par la sécurité sociale (Granions de cuivre<sup>®</sup>).

Dans le Vidal 2012, on retrouve quatre compléments alimentaires contenant du cuivre en association avec d'autres ingrédients (Algicuire<sup>®</sup>, Chondrosteo +<sup>®</sup>, Cuivramine<sup>®</sup> et Lero RHU<sup>®</sup>, cf. Annexe 11). Pour chacun d'entre eux, les doses recommandées sont dans les limites autorisées (2 mg par jour) et correspondent aux doses utilisées en oligothérapie. Il n'y a donc pas de différences notables en ce qui concerne la dose de cuivre entre le complément alimentaire et le médicament. Certains compléments alimentaires contiennent, en revanche, des substances susceptibles d'interférer avec l'absorption du cuivre, comme le

manganèse et le calcium (Chondrosteo +® et Lero RHU®, cf. Annexe 11). Au niveau des précautions d'emploi et des effets indésirables, les compléments alimentaires contenant du cuivre ne semblent pas présenter de problèmes particuliers. Il en est de même pour les médicaments, sauf pour un qui contient des sulfites (Granions de cuivre®) susceptibles de provoquer des réactions allergiques.

Substance		Compléments alimentaires (cuivre associé à : - GS, CS, MSM, huile de poisson, - reine-des-prés, harpagophytum (extrait), cassis (feuilles), pousses de bambou, gingembre, - calcium, manganèse, sélénium, zinc, - vitamines B5, B6 et E.)	Médicaments (Cuivre seul)	
Cuivre	Allégation/Indication	Contribue à améliorer le confort articulaire, notamment au cours de l'arthrose. Favorise l'assouplissement des articulations, contribue à calmer et à apaiser les articulations, aide à renforcer le capital osseux. Favorise la souplesse et la mobilité des articulations. Confort articulaire. Mobilité.	Utilisé comme modificateur du terrain, en particulier au cours d'états infectieux et viraux, d'états grippaux, au cours d'affections rhumatismales inflammatoires et au cours de l'arthrose.	
	Dose quotidienne recommandée	0,25 à 2 mg	0,22 à 1,45 mg	
	Forme galénique	Comprimés et sachets-sticks	Solution buvable et comprimés sublinguaux	
	Précautions d'emploi	Mises en garde	Ne pas dépasser la dose recommandée. Tenir hors de la portée des jeunes enfants.	Réservé à l'adulte
		CI	<i>Non renseigné</i>	Hypersensibilité
		G&A	<i>Non renseigné</i>	A éviter
		IM	<i>Non renseigné</i>	Aucune recensée
Effets indésirables	<i>Non renseigné</i>	<i>Risque de réactions anaphylactiques et de bronchospasmes (dû à la présence de sulfites pour un médicament, Granions cuivre®)</i>		

Tableau 23 : Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de cuivre du Vidal 2012. CS : Chondroïtine Sulfate ; GS : Glucosamine (sulfate) ; MSM : Méthyl Sulfonyl Méthane. CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

### 3.2.4.3 Le zinc

#### 3.2.4.3.1. Origine

Le zinc utilisé dans les compléments alimentaires se présente sous forme de sels obtenus par synthèse chimique et dont la teneur en élément zinc (Zn) varie selon le sel utilisé (cf. Tableau 24). Le gluconate de zinc est une des formes les plus utilisées par voie orale, on la retrouve dans les médicaments utilisés contre l'acné (Effizinc® et Rubozinc®). L'oxyde de zinc est le sel qui contient le plus d'éléments Zn, il est couramment utilisé comme agent colorant, opacifiant et couvrant dans la fabrication des comprimés et des cosmétiques. Le sulfate de zinc est utilisé en usage externe et rentre dans la composition de l'eau de Dalibour.

Les huîtres, le germe de blé, le foie, les viandes, les crustacées et les graines de sésame contiennent des quantités intéressantes de zinc (135).

Sel	Teneur en zinc élémentaire
Acétate	35 %
Citrate	34 %
Gluconate	25 %
Lactate	28 %
Oxyde	80 %
Sulfate	40 %

Tableau 24 : Les différents sels de zinc et leur teneur en zinc élémentaire<sup>42</sup>

#### 3.2.4.3.2. Propriétés

Le zinc est un oligoélément indispensable à l'action de certaines d'enzymes dans l'organisme. Il est nécessaire à la croissance, à la maturation sexuelle, au fonctionnement du système immunitaire ainsi qu'au renouvellement de la peau et des cheveux (135).

L'organisme humain contient entre 2 et 4 g de zinc, sous forme d'ions  $Zn^{2+}$ , dont 65 % sont concentrés dans les muscles et 20 % dans les os (136). Le zinc est présent dans toutes les cellules et plus particulièrement dans les glandes surrénales, la peau, les membranes de

<sup>42</sup> Tableau tiré du site : [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=zinc\\_ps#P179\\_15752](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=zinc_ps#P179_15752), consulté le 21/10/12.

l'œil, le sperme et certaines parties du cerveau. Son absorption intestinale est faible et est en compétition avec celle du cuivre. Il est reconnu pour son effet stimulant du système immunitaire chez les personnes carencées, c'est-à-dire les personnes souffrant de maladies intestinales chroniques, de maladies du rein, de malnutrition, d'alcoolisme et les personnes très âgées. Le zinc est couramment utilisé dans le traitement de l'acné inflammatoire, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires et anti-infectieuses, dont le mécanisme reste encore mal connu (136). Il est également utilisé en cas de rhume, il diminuerait la gravité des symptômes et la durée de la maladie (137). Le zinc entre également dans la composition des compléments alimentaires utilisés dans les troubles visuels, notamment en prévention de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA). Cette application fait suite à l'étude AREDS (Age Related Eye Disease Study) qui a révélé qu'une prise de 80 mg de zinc par jour réduisait de 25 % le risque de souffrir d'un stade plus avancé de cette maladie. La même quantité de zinc associée à de la vitamine C (500 mg), de la vitamine E (400 UI) et du bêta-carotène (15 mg) a montré les mêmes résultats (138).

Tout comme le cuivre, le zinc a un rôle structural, catalytique et de régulation pour de nombreuses enzymes, dont la SOD décrite précédemment (cf. propriétés du cuivre, 3.2.4.2.2.). Il participe donc à la protection contre les radicaux libres. Il est également impliqué dans la synthèse protéique d'où son importance dans les phénomènes de renouvellement cellulaire, de cicatrisation et d'immunité.

L'utilisation du zinc dans les compléments alimentaires à visée articulaire est due, d'une part à son rôle structural au niveau du tissu osseux, dit « reminéralisant », et d'autre part, à son possible effet contre le stress oxydatif. Ce dernier processus joue un rôle dans la dégénérescence des tissus. Il semblerait qu'un apport de 45 mg par jour de zinc (gluconate de zinc), chez des personnes de plus de 50 ans en bonne santé, réduirait significativement les marqueurs du stress oxydatif mais également le facteur pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  (138).

#### **3.2.4.3.3. Allégation**

Il n'existe pas actuellement d'allégations santé en lien direct avec un effet sur les articulations en ce qui concerne le zinc. En revanche, les autorités européennes ont reconnu les allégations suivantes (16) :

- « le zinc contribue au maintien d'une ossature normale » ;

- « le zinc contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif ».

#### **3.2.4.3.4. Dose recommandée**

Les ANC du zinc sont d'environ 12 mg chez l'adulte (cf. Annexe 2). La carence en zinc est relativement courante, l'étude INCA 2 a montré un apport journalier moyen de 10,7 mg dans la population générale. Par déduction, l'ANSES a estimé que la teneur maximale autorisée pour les compléments alimentaires (en dose journalière) doit être de 2,25 mg. Cependant, un arrêté du 9 mai 2006 autorise l'utilisation jusqu'à 15 mg de zinc (en dose journalière) dans les compléments alimentaires (cf. Annexe 4).

L'EFSA a fixé une dose limite d'apport en zinc de 25 mg par jour. Un apport inférieur à 40 mg par jour reste sécuritaire et sans risque d'effets indésirables (140).

La dose pour laquelle un effet antioxydant a été mis en évidence s'élève à 45 mg par jour (138).

#### **3.2.4.3.5. Conseils d'utilisation**

Il est conseillé de prendre les compléments alimentaires à base de zinc en dehors des repas, le zinc étant mal absorbé (135).

#### **3.2.4.3.6. Mise en garde et précautions d'emploi**

Aux doses recommandées, c'est-à-dire inférieures à 40 mg par jour, le zinc ne présente pas de toxicité notable. Les rares effets indésirables sont des maux de tête, des troubles digestifs et un goût métallique dans la bouche. La prise en continue de fortes doses de zinc (supérieures à 100 mg par jour) peut déclencher des diarrhées, des irritations gastro-intestinales et altérer les fonctions rénales. Un excès de zinc peut aussi endommager le système nerveux central et provoquer un déséquilibre des fonctions immunitaires.

Dans le cas d'une prise de zinc sur du long terme aux doses supérieures à 40 mg par jour, il est recommandé de prendre simultanément une supplémentation en cuivre, à raison de 1 à 3 mg par jour. Un apport prolongé en zinc peut provoquer une carence en cuivre (136).

Les compléments alimentaires de zinc doivent être ingérés au moins deux heures avant ou après des compléments ou médicaments contenant du fer, des antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones, des médicaments contre l'ostéoporose (bisphosphonates) et



contre l'acidité gastrique (antiacides locaux). Les aliments contenant de la caféine diminuent l'absorption du zinc par l'intestin (135).

#### **3.2.4.3.7. Comparaison entre les compléments alimentaires et les médicaments à base de zinc**

Il n'existe pas de médicament à base de zinc indiqué dans l'arthrose.

Cinq compléments alimentaires contiennent du zinc en association avec d'autres ingrédients (Cicatendon®, Kinésamine®, Lero RHU®, Osteocalm® et Phytalgic®, cf. Annexe 11). Les informations les concernant sont résumées dans le Tableau 25. Les doses recommandées varient de 3,7 à 15 mg par jour, ce qui correspond à la limite autorisée par l'ANSES (maximum 15 mg par jour). Cependant, pour certains compléments alimentaires, les doses sont supérieures aux ANC mais restent trois fois inférieures à celles ayant montré un effet antioxydant et anti-inflammatoire.

Aucune interaction médicamenteuse n'est notifiée pour chacun d'entre eux alors qu'il y a des risques de complexation et donc de non absorption digestive pour le fer, les cyclines et quinolones (antibiotiques), les bisphosphonates (médicaments contre l'ostéoporose) et les médicaments ayant une action locale (anti-acides). De plus, même s'ils sont rares, aucun effet indésirable n'est renseigné tels que des maux de têtes, des troubles digestifs et un goût métallique dans la bouche.

Ainsi, le pharmacien, en tant que professionnel de santé, a un rôle de conseiller, non négligeable dans l'information des risques que peut provoquer une supplémentation en zinc.

Substance	Complément alimentaire (zinc associé à : - spiruline, GS, huile de poisson, hydrolysat de protéines de poisson (Promerim®), - ginseng rouge, prêle, ortie (extrait) - fer, sélénium, silice, manganèse, cuivre, calcium, - vitamines E, B5, B6, D3 et C)	Médicament		
Zinc	Allégation/Indication	Aide à renforcer les tendons. Favorise la souplesse et la mobilité musculotendineuse et articulaire. A visée nutritive articulaire. Confort articulaire. Mobilité. Aide à soulager les articulations sensibles et préserve l'os et le cartilage. Vise à apaiser les gênes articulaires et redonner souplesse aux mouvements.		
	Dose quotidienne recommandée	3,7 à 15 mg		
	Forme galénique	Gélules, comprimés et capsules		
	Précautions d'emploi	Mises en garde		Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Forme non adaptée à l'enfant.
		CI		<i>Non renseigné</i>
		G&A		Non recommandé
		IM		<i>Non renseigné</i>
Effets indésirables	<i>Non renseigné</i>			

Tableau 25 : Synthèse des compléments alimentaires contenant du zinc inscrit au Vidal 2012. GS : Glucosamine (sulfate). CI : Contre-Indications, G&A : Grossesse et Allaitement, IM : Interactions Médicamenteuses.

### 3.3. Les autres ingrédients actifs dans les compléments alimentaires du Vidal 2012

Comme annoncé au début de cette troisième partie, d'autres ingrédients que ceux traités précédemment entrent dans la composition d'au moins deux compléments alimentaires (cf. en jaune sur la Figure 48). Ces ingrédients sont :

- pour les substances : le Méthyl Sulfonyl Méthane (MSM) ;
- pour les vitamines : la vitamine D3 ;
- pour les minéraux : le manganèse, le sélénium et le calcium ;
- pour les plantes : le curcuma, l'ortie et la reine-des-prés.

Ils n'ont pas été traités précédemment parce que les informations concernant leur utilisation dans l'arthrose sont moindres (manganèse, sélénium, vitamine D3 et calcium) ou parce que leur occurrence dans les compléments alimentaires est faible (curcuma, MSM, reine-des-prés et ortie).

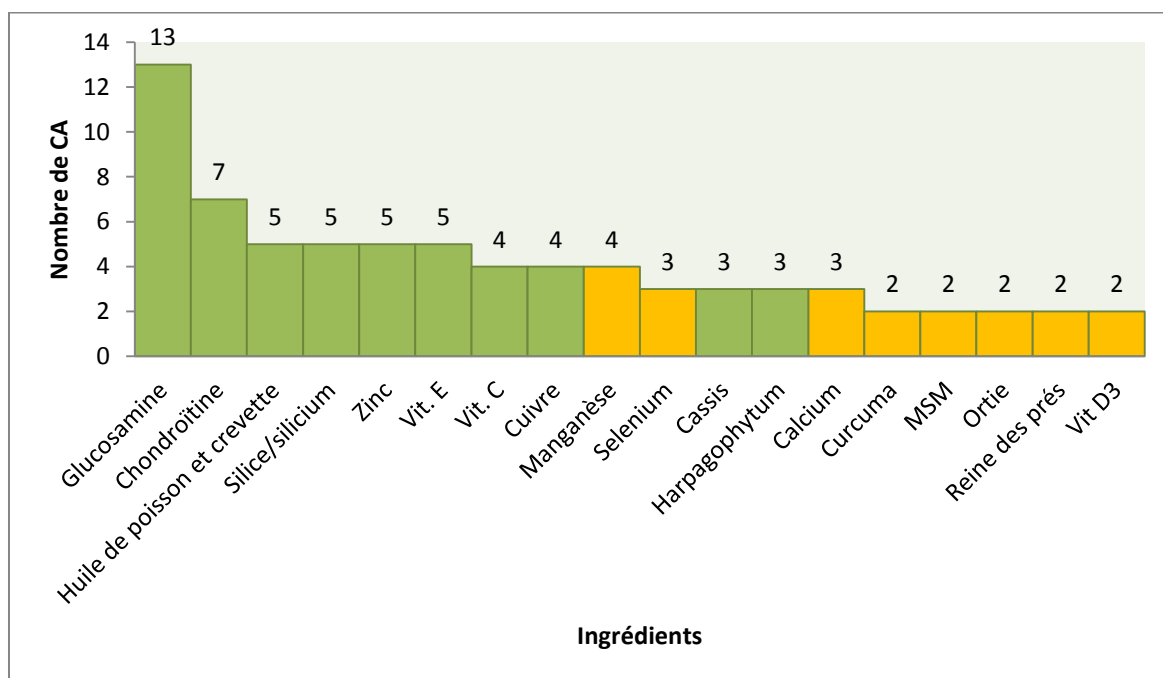


Figure 48 : les autres ingrédients entrant dans la composition de plus de deux compléments alimentaires du Vidal 2012

### 3.3.1. Le Méthyl Sulfonyle Méthane (MSM)

Le MSM est un composé soufré présent en petites quantités dans de nombreux aliments (lait, œuf, piment, oignon, prêle, fruits de mer...). Il est obtenu par synthèse chimique à partir de la pulpe de bois (oxydation de la lignine de pin) (141).

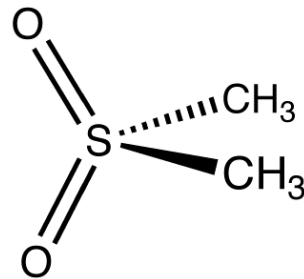


Figure 49 : Structure du MSM<sup>43</sup>

- **Propriétés :**

Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé mais il agirait comme donneur de soufre et contribuerait ainsi à maintenir en bon état les tissus conjonctifs de l'organisme (142). Son application dans l'arthrose résulte de son utilisation en médecine vétérinaire pour traiter les troubles articulaires des chevaux et des chiens. Il a été mis en évidence que les articulations atteintes d'arthrose présentaient un faible taux de soufre (142) et que la dégénérescence du cartilage diminuait lors d'une supplémentation en MSM (144).

Apparu sur le marché de la complémentation à la fin des années 90, le MSM fait partie de ces nouvelles substances de plus en plus utilisées dans la formulation des compléments alimentaires à visée articulaire. En effet, le MSM a fait ses preuves aux Etats-Unis puisque deux essais cliniques de bonne qualité ont montré son efficacité dans le soulagement des douleurs et l'amélioration des mouvements articulaires au cours de l'arthrose (144) (145). Une étude clinique a également montré l'efficacité d'une supplémentation en MSM en association avec de la glucosamine dans le soulagement des symptômes liés à l'arthrose (147).

---

<sup>43</sup> Image tirée du site : <http://www.joint-muscle-relief.com/MSM.html>, consulté le 25/11/2012.

- **Dose recommandée :**

La dose recommandée est de 1,5 g par jour en deux ou trois prises et peut être augmentée jusqu'à 6 g si nécessaire (doses utilisées dans les essais cliniques). Le MSM étant considéré comme un ingrédient nouveau au niveau de l'EFSA, il n'existe pas encore de doses limites, ni d'ANC au niveau national. Dans les deux compléments alimentaires du Vidal 2012 contenant du MSM en association avec d'autres ingrédients actifs (Chondrosteo +<sup>®</sup> : plus GS, CS, harpagophytum, reine-des-prés, cassis feuilles, pousse de bambou, calcium, manganèse et cuivre ; Rhumadol<sup>®</sup> : plus GS et cassis feuilles) les doses quotidiennes conseillées vont de 225 à 2000 mg (cf. Annexe 11).

- **Mise en garde et précautions d'emploi :**

La prise de MSM est généralement bien tolérée mais quelques effets indésirables ont été signalés tels que des maux de tête, des nausées, des diarrhées et des ballonnements. Une supplémentation en MSM est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement, au cours d'une chimiothérapie et en cas de troubles rénaux (142).

- **Allégation :**

Il n'existe pas d'allégation santé pour le MSM. Une demande visant les allégations « santé des articulations » et « soutien des articulations » pour le MSM seul ou en association avec la glucosamine (chlorhydrate) a été rejetée en 2009 par l'EFSA. Le motif reste le même que pour les autres substances : son efficacité n'est pas prouvée dans la population générale, non malade, applicable en nutrition santé (148).

### **3.3.2. La vitamine D3**

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui existe sous plusieurs formes dont la forme D2 ou ergocalciférol, produite par les végétaux, et la forme D3 ou cholécalciférol, d'origine animale. La vitamine D3 est également produite par notre organisme au niveau de la peau sous l'action des rayons ultraviolets B (UVB). Elle se retrouve dans les poissons gras (sardine, maquereau, hareng...), les foies de poisson et les huiles qui en sont extraites (huile de foie de morue), ainsi que dans les jaunes d'œuf. Dans le commerce, certains produits laitiers sont enrichis en vitamine D (149).

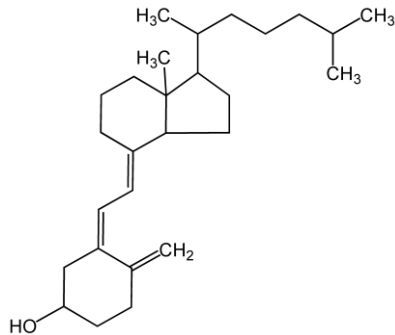


Figure 50 : Vitamine D3 ou cholécalférol<sup>44</sup>

- **Propriétés :**

La vitamine D est essentielle au métabolisme du calcium et du phosphore. Elle augmente leur absorption intestinale et diminue leur élimination urinaire, favorisant ainsi la minéralisation des os (149). Elle est donc utilisée dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose, en association avec le calcium, du rachitisme et l'ostéomalacie (maladies dues à un déficit en vitamine D et provoquant des anomalies du développement osseux). En effet, dans le domaine thérapeutique, de nombreuses études ont montré une augmentation de la densité osseuse ainsi qu'une diminution du risque de fracture chez des sujets de plus de 50 ans, notamment chez des femmes post-ménopausées, recevant de la vitamine D (149) (151). Son application dans les compléments alimentaires à visée articulaire fait donc suite à cet effet reminéralisant osseux. La densité osseuse joue un rôle important dans le maintien du squelette et donc dans la conservation des articulations. De plus, les compléments alimentaires utilisés dans l'arthrose ciblent une population âgée, souvent carencée en vitamine D. La vitamine D participe au bon fonctionnement des muscles et à la bonne coordination des mouvements et au bon fonctionnement du système immunitaire. Elle réduirait le risque de maladies cardiovasculaires, du diabète de type 2 et de certains cancers (colo-rectal).

- **Dose recommandée** (152):

Les ANC sont de 200 UI par jour soit 5 µg pour l'adulte. Ils sont plus importants chez les personnes âgées de plus de 75 ans : 10 à 15 µg par jour. Les résultats de l'étude INCA 2 ont montré un apport insuffisant en vitamine D dans la population générale (2,56 µg, cf. Annexe

<sup>44</sup> Image tirée du site : <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cholecalciferol.png>, consulté le 25/11/2012.

3). Une supplémentation d'au moins 8 µg de vitamine D peut donc être conseillée chez les personnes de plus de 75 ans. Cependant, les compléments alimentaires doivent contenir au maximum 5 µg de vitamine D (dose journalière maximale). L'EFSA a fixé la limite maximale (UL) d'apport en vitamine D à 50 µg par jour. Dans les deux compléments alimentaires contenant de la vitamine D3 du Vidal 2012 en association avec d'autres ingrédients actifs (Osteocalm® : plus hydrolysate de protéines de poisson (Promerim®), calcium, vitamine C (acérola) et zinc ; et Synotabs® : plus GS, CS, vitamine C, calcium et manganèse, cf. Annexe 11), les doses conseillées vont de 1,7 à 5 µg par jour.

- **Mise en garde et précautions d'emploi :**

La vitamine D s'accumule dans l'organisme et peut provoquer des nausées, des maux de tête, des douleurs musculaires, des troubles du rythme cardiaque et des dépôts de calcium dans les reins, les vaisseaux, le cœur et les poumons. Ces effets indésirables sont rares et apparaissent lorsque l'apport quotidien dépasse 50 000 UI soit 1,25 g (153).

- **Allégation :**

L'EFSA a autorisé les allégations suivantes pour la vitamine D en lien indirecte avec les articulations (16):

- « contribue au maintien d'une ossature normale » ;
- « contribue à l'absorption et à l'utilisation normales du calcium et du phosphore » ;
- « contribue à une calcémie normale » ;
- et « contribue au maintien d'une fonction musculaire normale ».

### **3.3.3. Le manganèse, le sélénium et le calcium**

- ✓ **Le manganèse :**

Le manganèse ou Mn est un oligoélément essentiel pour la synthèse des cartilages, des protéines de la coagulation sanguine et de l'enveloppe des cellules nerveuses (myéline). On en trouve dans l'ananas, les myrtilles, le thé, les noix, le gingembre, les céréales complètes, les légumes verts et le son (154).

- **Propriétés :**

Le manganèse est indispensable à l'action de la superoxyde dismutase (SOD), décrite précédemment (cf. propriétés du cuivre 3.2.4.2.2.), et participe donc à la lutte contre les radicaux libres destructeurs. Il est également impliqué dans la biosynthèse des glycosaminoglycanes et protéoglycanes, en tant que cofacteur enzymatique (144). Le manganèse est donc facilement intégré dans la formulation des compléments alimentaires à visée articulaire et toujours en association avec d'autres substances, comme la glucosamine et la chondroïtine. Certains de ces compléments alimentaires ont montré un effet bénéfique dans le soulagement des douleurs articulaires (155) (155).

- **Dose recommandée :**

Les ANC pour le manganèse sont de 2 mg par jour et sont largement couverts par une alimentation équilibrée. La dose journalière maximale pour un complément alimentaire est de 3,5 mg (cf. Annexe 2). Dans les quatre compléments alimentaires du Vidal 2012 contenant du manganèse (Chondrosteo +<sup>®</sup>, Kinésamine<sup>®</sup>, Lero RHU<sup>®</sup> et Synotabs<sup>®</sup>, cf. Annexe 11), les doses conseillées vont de 0,5 à 3,5 mg par jour. Dans ces compléments alimentaires le manganèse est associé à d'autres ingrédients actifs : GS, CS, MSM, harpagophytum, reine-des-prés, cassis, pousses de bambou, silice, calcium, cuivre, sélénium, zinc, vitamines B5, B6, E, C et D3.

- **Mises en garde et précautions d'emploi :**

Une supplémentation en manganèse n'est pas recommandée chez des personnes souffrant de troubles hépatiques à cause du risque d'accumulation au niveau du cerveau. Cela peut provoquer des symptômes similaires à ceux de la maladie de Parkinson.

- **Allégation :**

Actuellement, trois allégations en lien indirect avec les troubles articulaires sont autorisées (16) :

- « contribue au maintien d'une ossature normale »,
- « contribue à la formation normale des tissus conjonctifs »
- et « contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif ».



## ✓ **Le sélénium :**

Le sélénium ou Se est un oligoélément qui possède des propriétés antioxydantes. Il est souvent associé à la vitamine E et est présent en grande quantité dans les noix du Brésil. Les poissons et les fruits de mer en contiennent également (157).

- **Propriétés :**

Le sélénium permet de former la glutathion peroxydase (en association avec la vitamine E) qui est une enzyme qui protège les cellules contre le stress oxydatif. Comme le manganèse, il participe à la biosynthèse des protéoglycanes (144) et réduirait la production des médiateurs pro-inflammatoires IL-1 et TNF- $\alpha$  (157). Enfin, le sélénium semble jouer un rôle important dans les défenses immunitaires et le fonctionnement de la thyroïde (159).

- **Dose recommandée :**

Les ANC chez l'adulte et le sujet âgé de plus de 75 ans sont de 50 à 60  $\mu\text{g}$  par jour. L'ANSES autorise une teneur maximale pour les compléments alimentaires de 50  $\mu\text{g}$  (en dose journalière). Les doses conseillées par les trois compléments alimentaires contenant du sélénium en association avec d'autres ingrédients (Chondro-Aid Fort<sup>®</sup> : plus GS, CS et vitamine E ; Cicatendon<sup>®</sup> : plus spiruline, GS, ginseng rouge, prêle, zinc, fer et vitamine E ; et Lero RHU<sup>®</sup> : plus huile de poisson, vitamine E, zinc, vitamines B5 et B6, manganèse et cuivre ; cf. Annexe 11) vont de 25 à 55  $\mu\text{g}$  par jour. Pour l'un d'entre eux (Cicatendon<sup>®</sup>), la teneur maximale autorisée n'est pas respectée au vue de la réglementation française (55  $\mu\text{g}$  au lieu de 50  $\mu\text{g}$ ).

- **Mises en garde et précautions d'emploi :**

Un apport excessif en sélénium peut être toxique et peut entraîner une fragilité des phanères (cheveux cassants, ongles friables et striés), une haleine aigre, une fatigue et une tendance à faciliter l'infection de la peau (dose supérieure à 1 mg par jour). Une supplémentation en sélénium est déconseillée chez les personnes souffrant de goître (maladie de la glande thyroïde) (157).

- **Allégation :**

Il n'existe aucune allégation concernant directement les articulations. Cependant, l'EFSA a autorisé l'allégation suivante : « *contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif* » (16).

✓ **Le calcium :**

C'est le minéral le plus abondant de l'organisme (plus d'un kilogramme) et qui se concentre essentiellement au niveau des os et des dents. On le retrouve dans les eaux minérales, les fromages à pâte dure, le lait et autres produits laitiers, les poissons en conserve avec leurs arêtes, les légumes secs, les graines, les noix, le cassis, l'orange,... Il se présente sous forme de sels dans les compléments alimentaires : carbonate de calcium, citrate de calcium ou gluconate de calcium (160).

- **Propriétés :**

Le calcium assure la formation osseuse et participe au bon fonctionnement nerveux, musculaire et cardiaque. En effet, il permet la contraction des muscles et son déficit peut donc entraîner des crampes ou des troubles du rythme cardiaque (le cœur étant un muscle). Au niveau du système nerveux central, le calcium intervient dans l'influx nerveux en facilitant l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur qui participe à la mémoire et à l'apprentissage (161). En thérapeutique, le calcium est utilisé en prévention des fractures chez les personnes âgées et dans le traitement de l'ostéoporose, notamment en association avec la vitamine D. La prise de calcium durant 2 ans freine la perte osseuse chez des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose (161). Dans le domaine de la supplémentation, on observe la même chose pour un apport quotidien de 1200 mg de calcium chez des hommes âgés en bonne santé (162). Ces propriétés expliquent ainsi l'intégration du calcium dans la formulation des compléments alimentaires pour les articulations, qui visent un public âgé au squelette fragilisé par la perte de la densité osseuse.

- **Dose recommandée :**

Les ANC sont de 900 mg par jour pour les adultes (hommes et femmes) et de 1200 mg par jour pour les femmes de plus de 55 ans et les hommes de plus de 65 ans (selon l'ANSES) (164). L'étude INCA2 a montré que l'apport en calcium dans la population française par les

aliments est suffisante (plus de 900 mg, cf. Annexe 3). Les compléments alimentaires sont autorisés à apporter jusqu'à 800 mg par jour de calcium (cf. Annexe 4). Ceux présents dans le Vidal 2012 et indiqués dans les articulations (Chondrosteo +<sup>®</sup>, Osteocalm<sup>®</sup> et Synotabs<sup>®</sup>, cf. Annexe 11) apportent entre 100 et 370 mg de calcium par jour. Dans ces compléments alimentaires, le calcium est toujours associé à d'autres ingrédients actifs : GS, CS, MSM, harpagophytum, reine-des-prés, cassis, pousses de bambou, silice, manganèse, cuivre, hydrolysate de protéines de poisson (Promérim<sup>®</sup>), sélénium, zinc, vitamines B5, B6, E, C et D3.

- **Mises en garde et précautions d'emploi :**

Une supplémentation en calcium peut occasionner des troubles digestifs (douleurs gastriques, constipation, éructations...). Elle est contre-indiquée en cas d'hypercalcémie et peut interagir avec certains antibiotiques (quinolones et cyclines), des traitements contre l'ostéoporose (bisphosphonates) et les hormones thyroïdiennes. Ces médicaments doivent être pris deux heures avant ou après un supplément de calcium (165).

- **Allégation :**

De nombreuses allégations ont été validées par l'EFSA pour le calcium, mais aucune ne concerne directement le fonctionnement articulaire. Celles qui peuvent avoir un lien avec les articulations sont :

- « est nécessaire au maintien d'une ossature normale »,
- et « contribue à une fonction musculaire normale ».

### **3.3.4. Le curcuma, l'ortie et la reine-des-prés**

Le curcuma, l'ortie et la reine-des-prés sont présentées dans le Tableau 26 (page suivante). Ce tableau expose les molécules responsables de l'activité de la plante, les propriétés, les doses pour lesquelles un effet anti-arthrosique a été montré et les doses recommandées par les compléments alimentaires à visée articulaire du Vidal 2012. Les mises en garde et précautions d'emploi y sont également renseignées, ainsi que les indications thérapeutiques pour chaque plante.

	CURCUMA	ORTIE	REINE DES PRES
Nom latin	<i>Curcuma longa</i> ou <i>Curcuma domestica</i>	<i>Urtica dioïca</i> , <i>Urtica urens</i>	<i>Filipendula ulmaria</i>
Famille	Zingiberaceae	Urticaceae	Rosaceae
Partie utilisée	rhizome	Parties aériennes, feuilles	Fleurs, sommités fleuries
Molécules actives	Curcuminoïdes (dont curcumine) et HE	Sels minéraux (calcium, potassium,...), acide silicique, amines biogènes (histamines et sérotonine), dérivés phénoliques et acides gras insaturés.	Flavonoïdes, dérivés salicylés et phénoliques
Propriétés	- cholagogue/cholérétique, - antioxydantes, - anti-inflammatoire (166) : <i>aussi efficace que l'ibuprofène (800 mg/j) chez des personnes souffrant d'arthrose (166)</i> ; - anti-cancéreuse : <i>inhiberait la prolifération des cellules cancéreuses (168)</i> , plusieurs études sont en cours.	- astringentes, - selon l'ESCOP : anti-inflammatoire, diurétique, hypotenseur, hyperglycémique et analgésique.	- selon l'ESCOP : anti-microbienne, anti-inflammatoire, immunomodulatrice, anticoagulante, effet protecteur gastrique et intestinal.
Doses recommandées pour l'arthrose	Selon les essais cliniques qui ont montré un soulagement des symptômes (166) (169) : - <u>extrait normalisé en curcuminoïdes (à 95 %)</u> : 200 à 400 mg 3 fois/j - <u>poudre de plante</u> : 2 g/j <b>Pas de dose recommandée en nutrition santé</b>	En phytothérapie, selon l'HMPC de l'EMA et l'ESCOP : - extrait hydroalcoolique : 536 mg 2 fois/j, - poudre de plante : 2 à 4 g par prise 3 à 6 fois/j <b>Pas de dose recommandée en nutrition santé</b>	En phytothérapie, selon l'HMPC de l'EMA : - poudre de plante : 250 à 1500 mg/j divisé en 2 à 3 prises (500 mg maximum par prise) <b>Pas de dose recommandée en nutrition santé</b>
Doses recommandées par les CA	Extrait sec : 300 mg/j Forme inconnue : 96 à 288 mg/j	Extrait sec : 150 mg/j Forme inconnue : 1,125 à 3.375 mg/j	Forme inconnue : 123 à 300 mg/j
Mises en garde et précautions d'emploi	- contre-indiqué en cas d'obstruction ou de calculs biliaires ; - Personne sous anti-inflammatoires (AINS ou corticoïdes) : risque de potentialisation des effets ; - Déconseillé chez des personnes sous chimiothérapie, pendant la grossesse et l'allaitement (170).	- administration sous surveillance chez les sujets diabétiques et hypotendus ; - personne sous anti-inflammatoires (AINS ou corticoïdes) : risque de potentialisation des effets - non recommandé chez l'enfant de moins de 12 ans et pendant la grossesse et l'allaitement (171).	- contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux salicylés ; - administration sous surveillance chez les sujets sous anticoagulants - personne sous anti-inflammatoires (AINS ou corticoïdes) : risque de potentialisation des effets - déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.
Statut en France	Inscrit à la pharmacopée européenne mais Hors monopole pharmaceutique sous forme de poudre ou en l'état	Inscrit à la pharmacopée européenne mais hors monopole pharmaceutique en l'état	Inscrit à la pharmacopée européenne mais hors monopole pharmaceutique en l'état
Indications dans le domaine thérapeutique	Traditionnellement utilisée pour le soulagement des symptômes liés à la dyspepsie (HMPC de l'EMA)	Traditionnellement utilisée pour le soulagement des douleurs articulaires mineures et pour augmenter l'élimination urinaire en tant qu'adjuvant dans les troubles urinaires mineurs (HMPC de l'EMA).	Traditionnellement utilisée dans le traitement du rhume et dans le soulagement des douleurs articulaires mineures (HMPC de l'EMA)

Tableau 26 : Description des autres plantes contenues dans les compléments alimentaires du Vidal 2012.

L'ortie (*Urtica dioïca* et *Urtica urens*) et la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*) font parties des plantes médicinales traditionnellement utilisées dans le traitement des douleurs rhumatismales (cf. Figure 51). Leurs propriétés anti-inflammatoires sont reconnues par l'ESCOR, d'où leur utilisation dans l'arthrose (cf. Tableau 26, p 172). Elles peuvent entrer dans la composition à la fois des médicaments à base de plante et des compléments alimentaires, puisqu'elles sont sorties du monopole pharmaceutique.

Chacune de ces plantes est présente dans deux compléments alimentaires à visée articulaire du Vidal 2012 (Algicuvre® et Chondrosteo +® pour la reine-des-prés, Dexsil® et Phytalgic® pour l'ortie) où elles sont toujours associées à d'autres ingrédients actifs (pour la reine-des-prés : GS, CS, cuivre, MSM, harpagophytum, cassis, pousses de bambou, calcium et manganèse ; pour l'ortie : acide orthosilicique, huile de poisson, zinc et vitamine E).

Dans ce contexte, la frontière entre compléments alimentaires et médicaments à base de plante n'est pas claire. Les compléments alimentaires ne sont pas censés contenir des plantes aux propriétés pharmacologiques et destinées à l'usage thérapeutique (selon le décret 2006-352 du 20 mars 2006 (4)). Or, les fabricants utilisent la reine-des-prés et l'ortie dans la formulation de leur complément alimentaire et, parfois, certains revendiquent indirectement les effets thérapeutiques de ces plantes (« riche en dérivés salicylés » pour l'Algicuvre®, cf. Annexe 11). Néanmoins, en pratique, les doses utilisées dans les compléments alimentaires sont loin des doses thérapeutiques, comme on peut l'observer pour l'ortie dans le Tableau 26.

L'ortie est également utilisée en application locale (feuilles), directement sur les articulations douloureuses. Cet usage externe semble soulager efficacement les douleurs (171).



Figure 51 : La reine-des-prés, *Filipendula ulmaria* (1)<sup>45</sup>, et l'ortie, *Urtica dioïca* (2)<sup>46</sup>.

<sup>45</sup> Image tirée du site : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Filipendula\\_ulmaria1.jpg](http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Filipendula_ulmaria1.jpg), consulté le 02/12/2012.

<sup>46</sup> Image tirée du site : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Ortie1.jpg>, consulté le 2/12/2012.

Le curcuma (*Curcuma longa*) est considérée à la fois comme une plante alimentaire et comme une plante médicinale. Elle fait également partie des plantes sorties du monopole pharmaceutique. Dans l'alimentation, le curcuma est une épice et entre dans la composition du curry et du colombo avec d'autres épices.

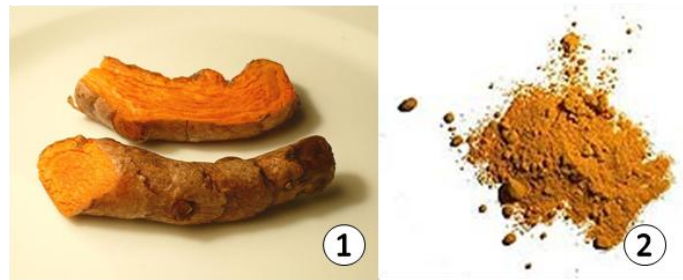


Figure 52 : Le curcuma (*Curcuma longa*) : racine (1) et poudre de racine séchée (2)<sup>47</sup>

Les scientifiques portent un très grand intérêt pour cette plante qui semblerait présenter une activité anticancéreuse (168) (cf. Tableau 26, p 172). En ce qui concerne son utilisation dans l'arthrose, elle est due à ses propriétés anti-inflammatoires (cf. Tableau 26, p 172). Une étude clinique a montré une efficacité similaire à l'ibuprofène des extraits de curcuma chez des personnes souffrant de gonarthrose (166).

Deux compléments alimentaires à visée articulaire du Vidal 2012 contiennent du curcuma en association avec d'autres ingrédients actifs (Ainat<sup>®</sup> : plus harpagophytum et bromélaïne, et Kotor articulations<sup>®</sup> : plus vitamines E et C, huile de lin, huile de poisson, poivre et romarin). Les doses recommandées sont nettement plus faibles que les doses utilisées dans les essais cliniques, qui touchent le domaine thérapeutique. Il n'existe pas d'allégation concernant l'amélioration de la fonction articulaire pour le curcuma, les essais cliniques ayant porté sur une population malade, exclue du domaine de la nutrition santé.

L'utilisation du curcuma, de l'ortie et de la reine-des-prés n'est pas sans risque, comme en témoignent les mises en garde et précautions d'emploi du Tableau 26. Même si celles-ci ne se vérifient qu'aux doses thérapeutiques, les consommateurs doivent être informés de ces risques pour plus de vigilance. Le pharmacien a donc encore une fois un rôle important à jouer dans le conseil à apporter à son client.

---

<sup>47</sup> Images tirées du site : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Curcuma\\_longa](http://fr.wikipedia.org/wiki/Curcuma_longa), consulté le 2/12/2012.

### 3.4. La réalité du terrain

Les compléments alimentaires vendus à l'officine ne sont pas tous inscrits au Vidal. En réalité, beaucoup de pharmaciens d'officine sélectionnent les compléments alimentaires en fonction des délégués médicaux. Dans le monde officinal, Arkopharma, Phytéa et Merck Médication Familiale font partis les leaders du marché français (cf. Tableau 27). Ces deux laboratoires issus du monde pharmaceutique bénéficient d'une forte crédibilité scientifique sur le créneau des compléments alimentaires.

Laboratoires	Parts de Marché en pharmacie en 2007
Arkopharma	17 %
Phytéa	9 %
Merck MF	7 %
Oenobiol	6 %
Forté Pharma	6 %
Oméga Pharma	5 %
Plantes et Médecine Pierre Fabre	3 %

Tableau 27 : Laboratoires présents sur le marché du complément alimentaire en pharmacie en 2007<sup>48</sup>

La majorité des laboratoires dépêchent leurs représentants pour informer les pharmaciens d'officine, mais également les médecins généralistes et les spécialistes (notamment les rhumatologues pour le sujet qui nous concerne), sur leurs compléments alimentaires. C'est pourquoi un grand nombre d'entre eux ne voit pas l'utilité d'inscrire leurs compléments alimentaires au Vidal (ce qui engendre des coûts supplémentaires à leurs yeux inutiles).

Ainsi, ceux inscrits au Vidal 2012 dans le domaine d'application des articulations ne sont pas forcément représentatifs du marché. Néanmoins, les ingrédients utilisés restent les mêmes : la glucosamine, la chondroïtine, les vitamines E et C, le cuivre, le zinc... avec une tendance actuelle pour les oméga-3 (huile de poisson et de crevettes). La vente de compléments alimentaires à base de glucosamine ou de chondroïtine est assez difficile puisqu'il existe des

<sup>48</sup> Tableau tiré de Actif's Magazine, Mai-Juin-Juillet 2008, volume 9.

médicaments remboursables, décrits dans la partie 2, qui contiennent ces mêmes substances.

Le choix du pharmacien sur les compléments alimentaires à visée articulaire se fait en fonction des informations fournies par les laboratoires, des négociations commerciales, des données du marché et de la demande des patients.

Dans le domaine des articulations, Phytea et EA-Pharma revendiquent être les leaders du marché en 2011, avec leurs compléments alimentaires respectifs Phytalgic® (huile de poisson, extrait de feuilles d'ortie, zinc et vitamine E) et Chondrosteo +® (GS, CS, MSM, harpagophytum, reine-des-prés, feuilles de cassis, extrait de pousses de bambou, calcium, manganèse et cuivre). Ces produits, inscrits dans le Vidal 2012, sont bien connus du grand public grâce aux mises en place de campagnes publicitaires (dont des sites internet dédiés). Ils ont également fait l'objet d'études cliniques (Phytalgic®) ou d'enquêtes de satisfaction (Chondrosteo +®) qui ont données des résultats très positifs sur le soulagement de la douleur (173). En France, le laboratoire Labrha est spécialisé dans le développement de compléments alimentaires destinés à la rhumatologie et est reconnu par de nombreux rhumatologues. Leurs compléments alimentaires sont moins connus du grand public mais ils figurent au Vidal 2012 (Ainat®, Algicuire®, Arthrofon®, Cicatendon® et Cuivramine®, cf. Annexe 11).

A l'officine, le manque d'informations sur l'efficacité et la qualité des compléments alimentaires peut parfois rendre difficile le conseil de ce type de produit aux patients. Il n'existe à l'heure actuelle aucune banque de données fiables pour les compléments alimentaires disponible à l'officine.

Consciente du manque d'informations concernant certains ingrédients actifs utilisées dans les compléments alimentaires, la société Vidal a sorti en 2010 « Le guide des compléments alimentaires Vidal ». Cet ouvrage renseigne, après expertise scientifique, sur l'efficacité et la toxicité de plus de 200 ingrédients. Il peut s'avérer être une bonne source d'informations à l'officine.

Quelques sites internet proposent des « monographies » d'ingrédients actifs qui peuvent également aidés le pharmacien d'officine dans ses conseils ou face à des demandes de renseignements sur des compléments alimentaires, tels que [www.passeportsante.net](http://www.passeportsante.net) (site



canadien) et [www.nutrition-expertise.fr](http://www.nutrition-expertise.fr). Ces sites sont certifiés, ils respectent les principes du code de conduite HON (Health on the Net), c'est-à-dire, apporter une information médicale de confiance (174). De plus, la majorité des industriels du secteur possède un site web officiel qui peut s'avérer être essentiel dans la recherche de la composition du complément alimentaire en question.

Enfin, certains laboratoires proposent des journées de formations ou des conférences animées par des experts scientifiques indépendants en nutrition santé.

### 3.5. Discussion

Ces recherches menées sur l'efficacité des ingrédients les plus utilisés dans les compléments alimentaires à visée articulaire du Vidal 2012 ont permis de montrer le possible intérêt d'une supplémentation pour quelques ingrédients. En effet, l'association glucosamine et chondroïtine, substances également utilisées en thérapeutique, a prouvé son efficacité, spécialement chez des personnes souffrant de gonarthrose et présentant des douleurs modérées à sévères. Les huiles de poisson et de crevette (Krill) riches en oméga-3 peuvent également se révéler intéressantes, compte tenu de leurs effets anti-inflammatoires. Ils peuvent être facilement conseillés chez des personnes présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (obésité et hypercholestérolémie). Il faut veiller à ce que ces compléments alimentaires précisent la teneur en EPA et DHA et contiennent en plus des ingrédients antioxydants tels que de la vitamine E, la vitamine A, le sélénium ou le zinc. Les vitamines E et C ont également un intérêt à être conseillées au cours de l'arthrose du fait de leurs propriétés antioxydantes et donc de leur effet protecteur cellulaire. Elles agiraient ainsi sur le ralentissement de la dégénérescence articulaire. La vitamine C est d'ailleurs le seul ingrédient ayant obtenu une allégation relative aux articulations (« *contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des cartilages* »). L'utilisation seule des vitamines E et C n'aurait pas grand intérêt mais dans la formulation de mélanges plus complexes, cela s'avérerait plus judicieux. L'effet de synergie d'action serait mis en avant. Parmi les minéraux, le cuivre reste le plus prometteur puisque son efficacité a été démontrée cliniquement. En ce qui concerne les plantes, l'harpagophyton a prouvé son efficacité dans les douleurs arthrosiques et les études sur le curcuma sont encourageantes. Le MSM est également prometteur et est beaucoup conseillé, outre-atlantique, en association avec la glucosamine ou la chondroïtine.

Comparés aux médicaments, les compléments alimentaires utilisés dans l'arthrose contiennent de nombreuses substances qui peuvent agir en synergie. Ils présentent peu d'effets indésirables et permettent de diminuer les prises d'anti-inflammatoires, parfois mal tolérés.

# Conclusion

Ce travail sur les compléments alimentaires à visée articulaire a permis de conclure sur l'intérêt que peut présenter leur consommation chez des personnes souffrant d'arthrose. En effet, les compléments alimentaires représentent une alternative aux médicaments parfois mal tolérés. En ce qui concerne leur qualité souvent remise en question, la majorité des laboratoires visant le marché officinal a adhéré à des principes de qualité et de sécurité (charte SYNADIET). Face à l'évolution de la réglementation et principalement à la reconnaissance du bénéfice santé via les allégations, les études cliniques se développent. Désormais les industriels du secteur qui veulent obtenir une allégation de santé doivent apporter des preuves scientifiques poussées. Toutefois, beaucoup d'ingrédients tels que la glucosamine, le curcuma, le Méthyl Sulfonyl Méthane (MSM) et le cuivre, ont déjà prouvé leur efficacité mais sur des populations souffrant d'arthrose, non transposables en nutrition santé. Il faudrait alors mettre en place des études cliniques visant la population générale ou une catégorie de population (âge, sexe...), non malade ou présentant un risque de maladie (âge supérieur à 55 ans, par exemple). Mais cela est très compliqué, sachant que beaucoup d'études cliniques évaluent l'intensité de la douleur à partir de questionnaires, ce qui est difficilement réalisable chez une personne en bonne santé et qui par définition ne souffre pas.

Actuellement, seule la vitamine C a obtenue une allégation santé relative aux articulations : « *contribue à la formation normale de collagène pour assurer la fonction normale des cartilages* ». Toutes les autres allégations ont été rejetées et les fabricants ont jusqu'au 14 décembre 2012 pour retirer des emballages et des notices, les allégations préalablement inscrites sur leurs compléments alimentaires.

Aujourd'hui, les personnes prennent conscience de l'effet bénéfique d'une alimentation saine et équilibrée sur la santé. La nutrition santé représente l'avenir et les compléments alimentaires ont ici leur place.

A l'officine, le pharmacien n'a pas toujours toutes les informations pour conseiller au mieux dans le domaine de la nutraceutique. Les sources d'informations claires et précises sur les

compléments alimentaires manquent. Comme en témoigne ce travail, le Vidal qui représente une source à la disposition de la majorité des officines, ne suffit pas à renseigner sur les effets scientifiquement établis et les risques encourus. Heureusement, le pharmacien, de par ses connaissances acquises en formation, peut facilement transposer, les indications thérapeutiques d'un principe actif, par ailleurs utilisé dans un médicament, au domaine du complément alimentaire, après s'être assuré que la forme chimique, la quantité et la dose proposées sont bien corrélables. Néanmoins, ceci peut représenter une certaine gymnastique et prendre un certain temps comme le témoigne le travail de cette thèse. Par ailleurs, pour des actifs non utilisés dans le domaine médical, le pharmacien d'officine doit alors entreprendre des recherches personnelles approfondies et constantes, pour connaître les bénéfices et les risques que peut apporter la consommation de certains ingrédients actifs.

Acteur de la promotion de la Santé, le pharmacien d'officine joue un rôle indéniable dans la prévention et l'accompagnement des maladies telles que l'arthrose. Il possède les compétences requises en matière de sécurité d'utilisation des compléments alimentaires, sans oublier les possibles interactions de certains ingrédients avec des médicaments. Tout ceci justifie que ces compléments alimentaires soient vendus en pharmacie, où le consommateur trouvera un conseil éclairé. Le pharmacien pourra également rappeler qu'une alimentation saine et équilibrée, enrichie en oméga-3, et l'exercice physique régulier participent également au bon fonctionnement des articulations.

Ainsi, le complément alimentaire à visée articulaire et relevant de la réglementation des aliments a toute sa place à être conseillé à l'officine, pour les bénéfices santé qu'il peut apporter pour des personnes risquant de souffrir ou souffrant déjà d'arthrose.

# ANNEXE 1 : Extrait de la liste des 148 plantes médicinales hors du monopole pharmaceutique

## Extrait de l'Article D4211-11

Modifié par Décret n°2008-841 du 22 août 2008 - art. 1

Les plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée qui figurent dans la liste suivante peuvent, sous la forme que la liste précise, être vendues par des personnes autres que les pharmaciens :

NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES et synonymes	FAMILLE	PARTIES UTILISÉES de la plante	FORMES de préparation
Acacia à gomme.	Acacia senegal (L.) Willd. et autres espèces d'acacias d'origine africaine.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme arabique.	En l'état, en poudre, extrait sec aqueux
Ache des marais.	Apium graveolens L.	Apiaceae	Souche radicante.	En l'état, en poudre
Achillée millefeuille. Millefeuille.	Achillea millefolium L.	Asteraceae	Sommité fleurie.	En l'état
Agar-agar.	Gelidium sp., Euchema sp., Gracilaria sp.	Rhodophyceae	Mucilage = gélose.	En l'état, en poudre
Ail.	Allium sativum L.	Liliaceae	Bulbe.	En l'état, en poudre
Airelle myrtille. Voir Myrtille.				
Ajowan.	Carum copticum Benth. et Hook. f. (= Psychotis ajowan DC.).	Apiaceae	Fruit.	En l'état, en poudre
Carvi. Cumin des prés.	Carum carvi L.	Apiaceae	Fruit.	En l'état, en poudre
Cassissier. Groseiller noir.	Ribes nigrum L.	Grossulariaceae	Feuille, fruit.	En l'état
Centaurée (petite).	Centaurium erythraea Raf. (= Erythraea centaurium [L.] Persoon) (= C. minus Moench) (= C. umbellatum Gilib.).	Gentianaceae	Sommité fleurie.	En l'état
Courge. Potiron.	Cucurbita maxima Lam.	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
Criste marine. Perce-pierre.	Crithmum maritimum L..	Apiaceae	Partie aérienne.	En l'état
Cumin des prés. Voir Carvi.				
Curcuma long.	Curcuma domestica Vahl (= C. longa L.).	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Réglisse.	Glycyrrhiza glabra L.	Fabaceae	Partie souterraine.	En l'état, en poudre, extrait sec aqueux
Reine-des-prés. Ulmaire.	Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (= Spiraea ulmaria L.).	Rosaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Romarin.	Rosmarinus officinalis L.	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Ronce.	Rubus sp.	Rosaceae	Feuille.	En l'état

 Plantes médicinales utilisées dans les compléments alimentaires pour les articulations

## ANNEXE 2 : Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) des vitamines et des minéraux selon l'ANSES

Population / vitamine	C mg	B1 mg	B2 mg	B3 mg	B5 mg	B6 mg	B8 µg	B9 µg	B12 µg	A µg	E mg	D µg	K µg
Nourrissons	50	0.2	0.4	3	2	0.3	6	70	0.5	350	4	20-25	5-10
1-3 ans	60	0.4	0.8	6	2.5	0.6	12	100	0.8	400	6	10	15
4-6 ans	75	0.6	1	8	3	0.8	20	150	1.1	450	7.5	5	20
7-9 ans	90	0.8	1.3	9	3.5	1	25	200	1.4	500	9	5	30
10-12 ans	100	1	1.4 G 1.3 F	10	4	1.3	35	250	1.9	550	11	5	40
13-15 ans (G)	110	1.3	1.6	13	4.5	1.6	45	300	2.3	700	12	5	45
13-15 ans (F)	110	1.1	1.4	11	4.5	1.5	45	300	2.3	600	12	5	45
16-19 ans (G)	110	1.3	1.6	14	5	1.8	50	330	2.4	800	12	5	65
16-19 ans (F)	110	1.1	1.5	11	5	1.5	50	300	2.4	600	12	5	65
Hommes adultes	110	1.3	1.6	14	5	1.8	50	330	2.4	800	12	5	45
Femmes adultes	110	1.1	1.5	11	5	1.5	50	300	2.4	600	12	5	45
Personnes âgées > 75 ans	120	1.2	1.6	14 H 11 F	5	2.2	60	330-400	3	700 H 600 F	20-50	10-15	70
Femmes enceintes	120	1.8	1.6	16	5	2	50	400	2.6	700 (3e t)	12	10	45
Femmes allaitantes	130	1.8	1.8	15	7	2	55	400	2.8	950	12	10	45

Population / Minéraux	Calcium (mg)	Phosphore (mg)	Magnésium (mg)	Fer (mg)	Zinc (mg)	Cuivre (mg)	Fluor (mg)	Iode (µg)	Sélénium (µg)	Chrome (µg)
1-3 ans	500	360	80	7	6	0.8	0.5	80	20	25
4-6 ans	700	450	130	7	7	1	0.8	90	30	35
7-9 ans	900	600	200	8	9	1.2	1.2	120	40	40
10-12 ans	1200	830	280	10	12	1.5	1.5	150	45	45
13-15 ans (G)	1200	830	410	13	13	1.5	2	150	50	50
13-15 ans (F)	1200	800	370	16	10	1.5	2	150	50	50
16-19 ans (G)	1200	800	410	13	13	1.5	2	150	50	580
16-19 ans (F)	1200	800	370	16	10	1.5	2	150	50	50
Hommes adultes	900	750	420	9	12	2	2.5	150	60	65
Femmes adultes	900	750	360	16	10	1.5	2	150	50	55
Hommes >65 ans	1200	750	420	9	11	1.5	2.5	150	70	70
Femmes >65 ans	1200	800	360	9	11	1.5	2	150	60	60
Femmes enceintes 3e trimestre	1000	800	400	30	14	2	2	200	60	60
Femmes allaitantes	1000	850	390	10	19	2	2	200	60	55
Personnes âgées > 75 ans	1200	800	400	10	12	1.5	2	150	60	-

G : Garçon, F : Fille

## ANNEXE 3 : Tableau de synthèse des teneurs maximales d'enrichissement et doses journalières maximales proposées en tenant compte des données d'apport (INCA 2) et des limites de sécurité (UL).

(selon l'avis de l'AFSSA du 3 juillet 2009, saisine n°2007-SA-0315, relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse.)

	Apport nutritionnel total journalier (INCA2)		Valeurs nutritionnelles de références		Teneur maximale estimée	
	Apport moyen	95 <sup>ème</sup> percentile	ANC <sup>27</sup>	UL (SCF)	compléments alimentaires (dose journalière)	enrichissement des aliments courants (/100 kcal)
Rétinol (µg)	704,5	2389	800/800	3000	800	0
Vitamine D (µg)	2,56	5,48	5	50	5	3
Vitamine E (mg)	11,63	22,06	12	300	30	1,5
Vitamine K (µg)			45		25	0
Vitamine B <sub>1</sub> (mg)	1,23	1,96	1,3/1,1			100
Vitamine B <sub>2</sub> (mg)	1,87	2,94	1,6/1,5			40
Vitamine B <sub>3</sub> (mg)	19,29	30,96	14/11	(a) 900, (b) 10	-	-
Vitamine B <sub>5</sub> (mg)	5,63	8,53	5			200
Vitamine B <sub>6</sub> (mg)	1,74	2,78	1,8/1,5	25	1,2	5,4
Vitamine B <sub>8</sub> (µg)			50			0,9
Vitamine B <sub>9</sub> (µg)	289,4	466,1	330/300	1000	200	30
Vitamine B <sub>12</sub> (µg)	5,81	14,54	2,4			2
Vitamine C (mg)	92,8	194,6	110		180	9
Béta-carotène (mg)	3332,9	7307,2			7	0
Calcium (mg)	913,1	1487,5	900	2500	800	43
Magnésium (mg)	291,7	457,8	420/360		300	0
Fer (mg)	13,12	21,22	9/16		14	0
Cuivre (mg)	1,46	2,78	2/1,5	5	2	0
Iode (µg)	119,5	187,4	150	600	150	20 (c)
Zinc (mg)	10,69	17,28	12/10	25	2,25	0
Manganèse (mg)	2,92	5,11			3,5	0
Sodium (mg)	2967,4	4872,1				non justifié
Potassium (mg)	2979,7	4416,5				1000
Sélénium (µg)	53,7	87,3	60/50	300	50	9
Chrome (µg)			65/55		25 (d)	0
Molybdène (µg)				600	150	0
Fluor (mg)			2,5/2	7	0	non justifié (e)
Chlore (mg)						non justifié
Phosphore (mg)	1265,3	1915,3	750		250	0
Nickel						non justifié
Bore						non justifié
Vanadium						non justifié
Etain						non justifié
Silicium					700 (f)	0

(a) Nicotinamide, (b) acide nicotinique, (c) teneur exprimée en µg/g de sel de table et/ou en µg /100 g de produits de panification, (d) sous forme de chlorure de chrome et sulfate de chrome, (e) hors denrées déjà enrichies : sel de table et gommes à mâcher, (f) sous forme de dioxyde de silicium, (-) Impossible de statuer

## ANNEXE 4 : Quantités maximales (en dose quotidienne) à prendre en compte pour les minéraux et les vitamines par les compléments alimentaires

(selon l'avis de l'AFSSA du 3 juillet 2009, saisine n°2007-SA-0315, relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse.)

Minéraux	Modèles	ERNA-EPHM	Bfr	Réglementation française arrêté 9 mai 2006
Calcium (mg)		1500*	500	800
Cuivre (mg)		2-	0	2
Fer (mg)		20*	0	14
Iode (µg)		200*	100	150
Magnésium (mg)		250	250	300
Manganèse (mg)		2	0	3,5
Phosphore (mg)		1250	250	450
Potassium (mg)		-	500	80
Sélénium (µg)		200	30	50
Sodium (mg)		-	0	
Zinc (mg)		15	2,25	15

Vitamines	Modèles	ERNA-EPHM	Bfr	Réglementation française arrêté 9 mai 2006
Vitamine A totale (µg)		1000*	400	800
Bétabcarotène (µg)		7*	2	-
Vitamine B <sub>1</sub> -thiamine (mg)		-	4	4,2
Vitamine B <sub>2</sub> -riboflavine (mg)		-	4,5	4,8
Vitamine B <sub>3</sub> -niacine (mg)		820	17	54
Vitamine B <sub>5</sub> -acide pantothénique (mg)		-	18	18
Vitamine B <sub>6</sub> -pyridoxine (mg)		93*	5,4	2
Vitamine B <sub>9</sub> -acide folique (µg)		600	400	200
Vitamine B <sub>12</sub> (µg)		-	9*	3
Vitamine C (mg)		1750	225	180
Vitamine D (µg)		35	5	5
Vitamine E (mg)		970*	15	30

\*Lorsque plusieurs valeurs ont été proposées, la plus élevée a été retenue

ERNA-EPHM : European Responsible Nutrition Alliance (alliance européenne responsable de la nutrition) - European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (Fédération européenne des associations des producteurs de produits de santé) ; Bfr : Federal Institute for Risk Assessment (Allemagne) (Institut fédéral pour l'évaluation des risques).



**ANNEXE 5 : Extrait du Règlement (CE) n° 1924/2006 du  
Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006,  
concernant les allégations nutritionnelles et de santé  
portant sur les denrées alimentaires : articles 13, 14 et 15.**

## Article 13

**Allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles**

1. Les allégations de santé qui décrivent ou mentionnent:
- le rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, dans le développement et dans les fonctions de l'organisme; ou
  - les fonctions psychologiques et comportementales; ou
  - sans préjudice de la directive 96/8/CE, l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire,

et qui sont indiquées dans la liste prévue au paragraphe 3 peuvent être faites sans être soumises aux procédures établies aux articles 15 à 19, si elles:

- reposent sur des preuves scientifiques généralement admises; et
- sont bien comprises par le consommateur moyen.

2. Au plus tard le 31 janvier 2008, les États membres fournissent à la Commission des listes des allégations visées au paragraphe 1 ainsi que les conditions qui leur sont applicables et les références aux justifications scientifiques pertinentes.

3. Après consultation de l'Autorité, la Commission adopte, conformément à la procédure visée à l'article 25, paragraphe 2, une liste communautaire des allégations autorisées visées au paragraphe 1, ainsi que toutes les conditions nécessaires pour l'utilisation de ces allégations, au plus tard le 31 janvier 2010.

4. Toute modification de la liste visée au paragraphe 3, basée sur des preuves scientifiques généralement admises, est adoptée selon la procédure visée à l'article 25, paragraphe 2, après consultation de l'Autorité, à l'initiative de la Commission ou à la suite d'une demande présentée par un État membre.

5. Tout ajout d'allégations à la liste visée au paragraphe 3 qui est basé sur des preuves scientifiques nouvellement établies et/ou contient une demande de protection des données relevant de la propriété exclusive du demandeur est adopté suivant la procédure établie à l'article 18, à l'exception des allégations se rapportant au développement et à la santé infantiles, qui sont soumises à autorisation conformément à la procédure prévue aux articles 15, 16, 17 et 19.

## Article 14

**Allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie et allégations se rapportant au développement et à la santé infantiles**

1. Nonobstant l'article 2, paragraphe 1, point b), de la directive 2000/13/CE, des allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie et des allégations se rapportant au développement et à la santé infantiles peuvent être faites si elles ont été

autorisées conformément à la procédure prévue aux articles 15, 16, 17 et 19 du présent règlement aux fins d'inscription sur une liste communautaire des allégations autorisées, accompagnées de toutes les conditions nécessaires pour l'utilisation de ces allégations.

2. Outre les exigences générales du présent règlement et les exigences spécifiques du paragraphe 1, l'étiquetage ou, à défaut d'étiquetage, la présentation ou la publicité comporte également, en cas d'allégation relative à la réduction d'un risque de maladie, une mention indiquant que la maladie à laquelle l'allégation fait référence tient à de multiples facteurs de risque et que la modification de l'un de ces facteurs peut ou non avoir un effet bénéfique.

## Article 15

**Demande d'autorisation**

1. Dans le cas où il est fait référence au présent article, une demande d'autorisation est introduite conformément aux paragraphes suivants.

2. La demande est envoyée à l'autorité nationale compétente d'un État membre.

a) L'autorité nationale compétente:

- accuse réception de la demande par écrit dans les quatorze jours suivant sa réception. L'accusé de réception mentionne la date de réception de la demande;
- informe l'Autorité sans délai; et
- met la demande ainsi que tout renseignement complémentaire fourni par le demandeur à la disposition de l'Autorité.

b) L'Autorité:

- informe sans délai les autres États membres et la Commission de l'introduction de la demande et met celle-ci ainsi que tout renseignement complémentaire fourni par le demandeur à leur disposition;
- met à la disposition du public le résumé de la demande visé au paragraphe 3, point g).

3. La demande inclut les éléments suivants:

- le nom et l'adresse du demandeur;
- le nutriment ou la substance autre, ou la denrée alimentaire ou la catégorie de denrées alimentaires, qui fera l'objet de l'allégation de santé et ses caractéristiques particulières;
- une copie des études, y compris des études indépendantes ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs, s'il en existe, qui ont été réalisées au sujet de l'allégation de santé et toute autre documentation disponible prouvant que l'allégation de santé répond aux critères définis dans le présent règlement;
- s'il y a lieu, une indication des informations qui devraient être considérées comme relevant de la propriété exclusive du demandeur, accompagnée d'une justification vérifiable;

- e) une copie d'autres études scientifiques pertinentes pour l'allégation de santé concernée;
- f) une proposition de libellé de l'allégation de santé faisant l'objet de la demande d'autorisation, y compris, le cas échéant, les conditions spécifiques d'utilisation;
- g) un résumé de la demande.

4. Après avoir consulté l'Autorité, la Commission établit, selon la procédure visée à l'article 25, paragraphe 2, les règles de mise en œuvre du présent article, y compris des règles concernant la préparation et la présentation de la demande.

5. La Commission, en coopération étroite avec l'Autorité, fournit les conseils et outils techniques appropriés pour aider les exploitants du secteur alimentaire, en particulier les PME, à préparer et à présenter la demande d'évaluation scientifique.

#### Article 16

##### Avis de l'Autorité

1. L'Autorité rend son avis dans un délai de cinq mois suivant la date de réception d'une demande valable. Chaque fois que l'Autorité invite le demandeur à fournir des renseignements complémentaires, comme le prévoit le paragraphe 2, ce délai est prorogé d'un maximum de deux mois à compter de la date de réception des renseignements requis du demandeur.

2. L'Autorité ou une autorité nationale compétente agissant par l'intermédiaire de l'Autorité peut, s'il y a lieu, inviter le demandeur à compléter les renseignements accompagnant sa demande dans un délai donné.

3. Pour élaborer son avis, l'Autorité vérifie:

- a) si l'allégation de santé se fonde sur des preuves scientifiques;
- b) si le libellé de l'allégation de santé répond aux critères énoncés dans le présent règlement.

4. S'il est favorable à l'autorisation de l'allégation de santé, l'avis inclut les renseignements suivants:

- a) le nom et l'adresse du demandeur;
- b) le nutriment ou la substance autre, la denrée alimentaire ou la catégorie de denrées alimentaires qui fera l'objet de l'allégation de santé et ses caractéristiques particulières;
- c) une proposition de libellé pour l'allégation de santé, y compris, le cas échéant, les conditions spécifiques d'utilisation;
- d) le cas échéant, les conditions d'utilisation de la denrée alimentaire ou les restrictions à cette utilisation et/ou une mention ou un avertissement supplémentaire qui devrait accompagner l'allégation de santé dans l'étiquetage et la publicité.

5. L'Autorité transmet à la Commission, aux États membres et au demandeur son avis accompagné d'un rapport contenant une évaluation de l'allégation de santé et exposant les motifs de son avis ainsi que les informations sur lesquelles l'avis est fondé.

6. Conformément à l'article 38, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 178/2002, l'Autorité rend son avis public.

Le demandeur ou toute autre personne peut formuler des observations auprès de la Commission dans les trente jours qui suivent cette publication.

#### Article 17

##### Autorisation communautaire

1. Dans les deux mois qui suivent la réception de l'avis de l'Autorité, la Commission soumet au comité visé à l'article 23, paragraphe 2, un projet de décision sur les listes des allégations de santé autorisées, en tenant compte de l'avis de l'Autorité, de toutes les dispositions applicables de la législation communautaire ainsi que d'autres facteurs légitimes et pertinents pour la question à l'examen. Lorsque le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'Autorité, la Commission en fournit les raisons.

2. Tout projet de décision visant à modifier les listes des allégations de santé autorisées comprend les éléments visés à l'article 16, paragraphe 4.

3. La décision définitive sur la demande est adoptée conformément à la procédure visée à l'article 25, paragraphe 2.

4. La Commission informe sans délai le demandeur de la décision prise et publie les renseignements relatifs à la décision au Journal officiel de l'Union européenne.

5. Les allégations de santé figurant sur les listes prévues aux articles 13 et 14 peuvent être utilisées, conformément aux conditions qui leur sont applicables, par tout exploitant du secteur alimentaire si leur emploi n'est pas restreint conformément aux dispositions de l'article 21.

6. L'octroi d'une autorisation ne dégage nullement un exploitant du secteur alimentaire de sa responsabilité civile et pénale générale en ce qui concerne la denrée alimentaire en question.

#### Article 18

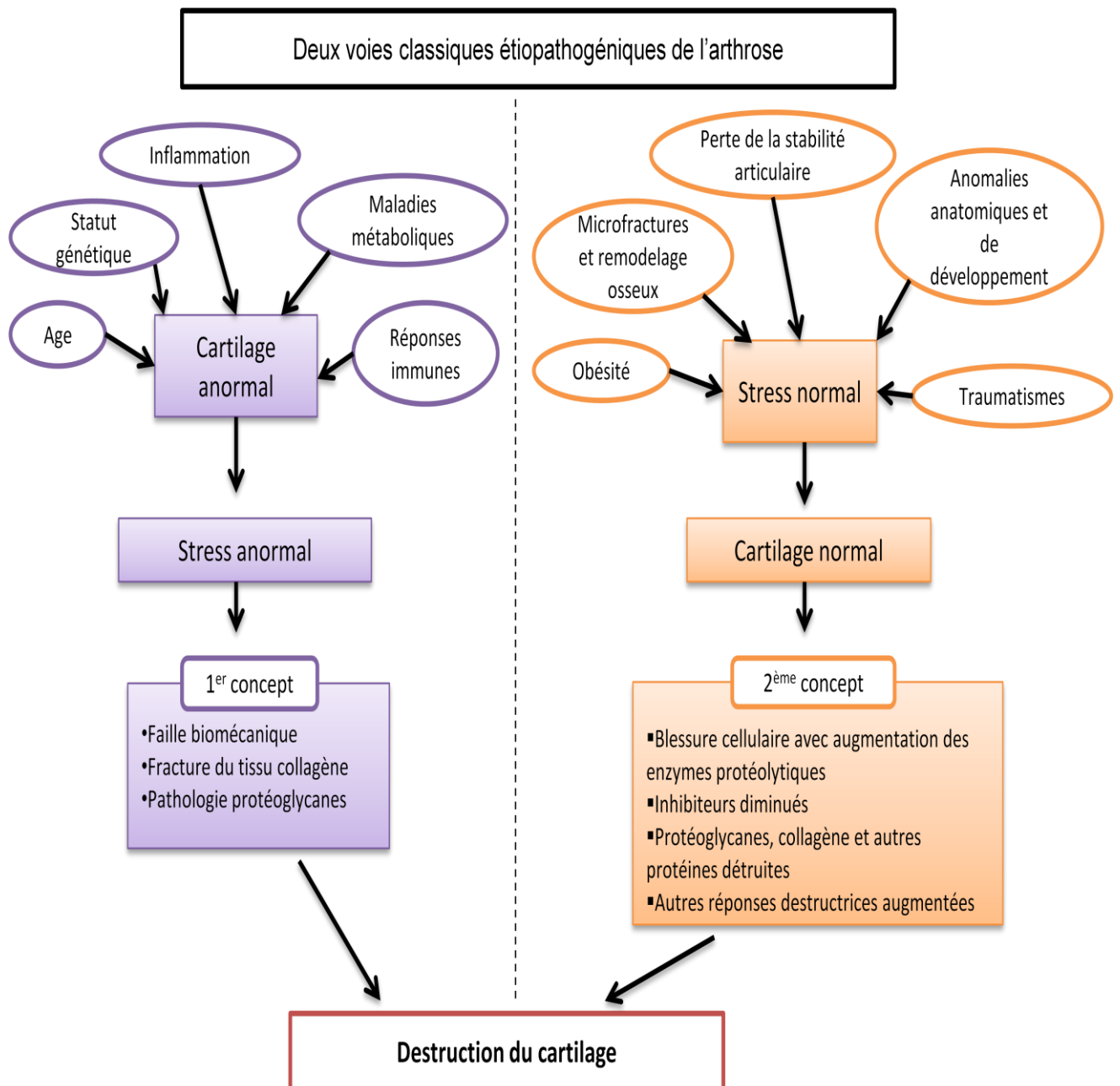
##### Allégations visées à l'article 13, paragraphe 5

1. Un exploitant du secteur alimentaire souhaitant utiliser une allégation de santé non incluse dans la liste prévue à l'article 13, paragraphe 3, peut solliciter l'inclusion de cette allégation dans la liste.

2. La demande d'inclusion est présentée à l'autorité nationale compétente d'un État membre, laquelle en accuse réception par écrit dans les quatorze jours suivant sa réception. L'accusé de réception mentionne la date de réception de la demande. La demande inclut les données mentionnées à l'article 15, paragraphe 3, ainsi que les motifs de la demande.

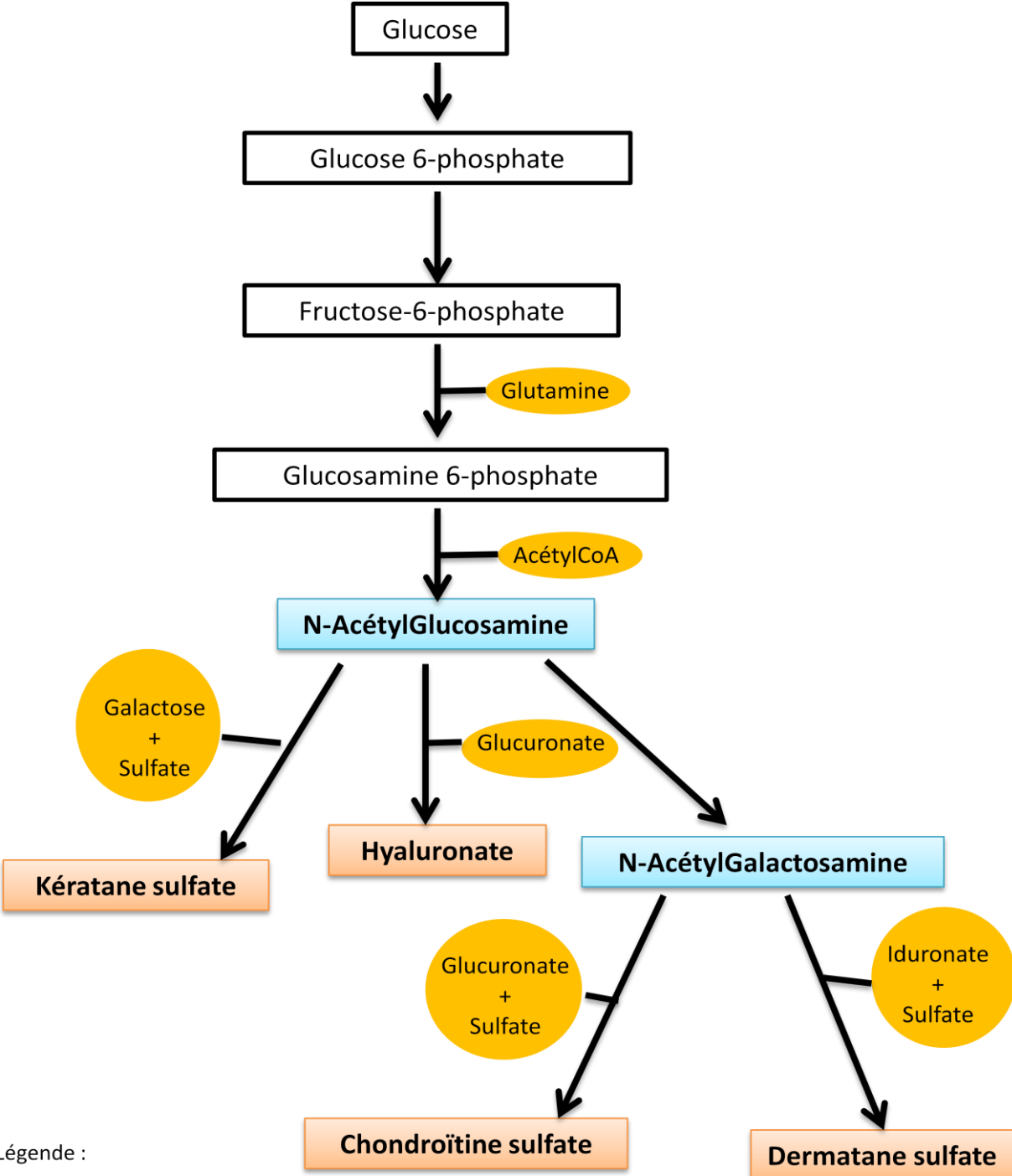
## ANNEXE 6 : Etiopathologies de l'arthrose

(schéma tiré du livre de Baron, D. L'arthrose : de la clinique au traitement. Paris : Med'com, 2011. 9782354030629)



# ANNEXE 7 : Biosynthèse des glycosaminoglycanes (GAG)

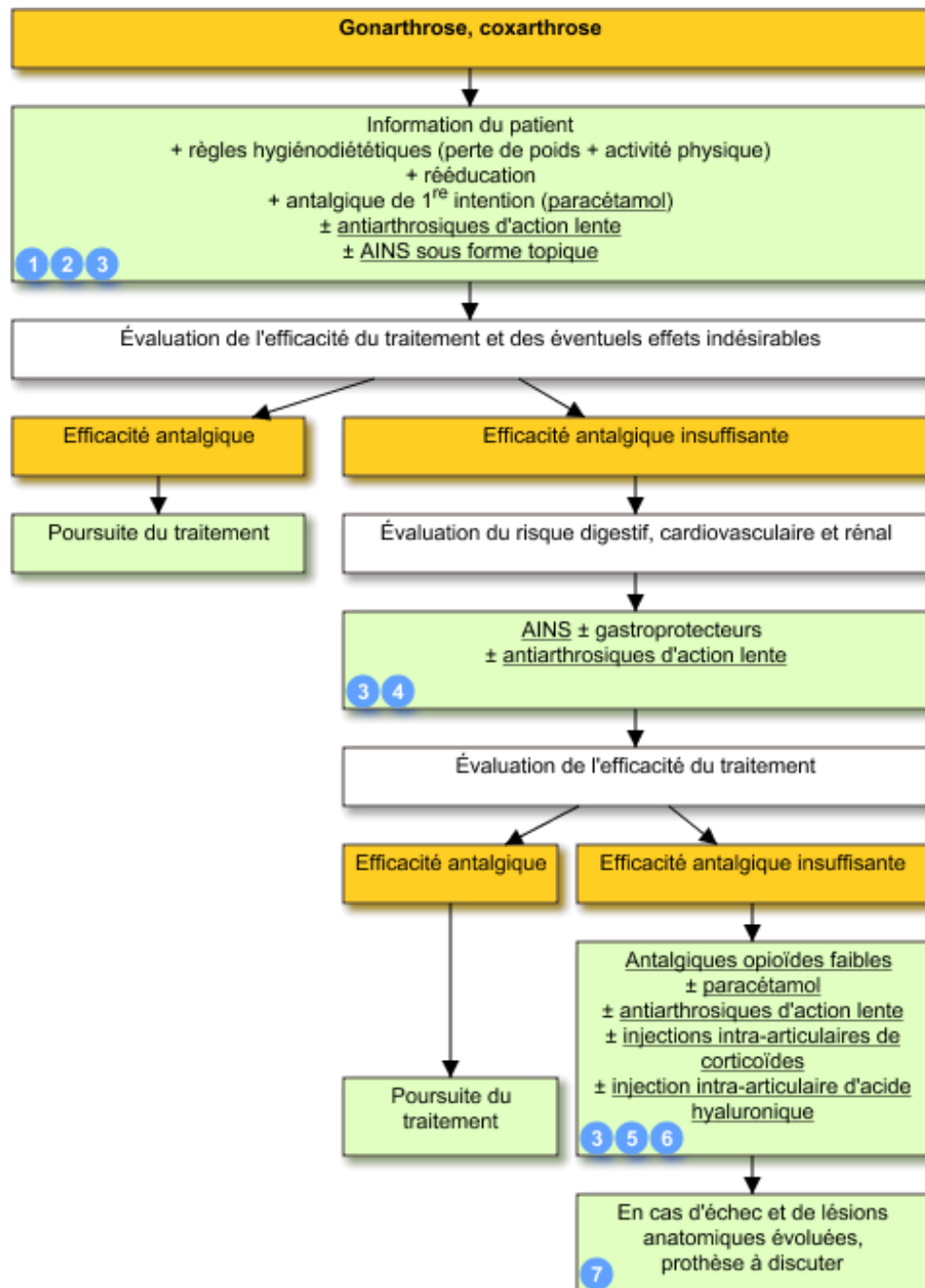
## BIOSYNTHESE DES GAG



Légende :

- Hexosamine
- GAG (GlycosAminoGlycane)

## ANNEXE 8 : Stratégie thérapeutique de la coxarthrose et gonarthrose selon le VIDAL Recos



## ANNEXE 9 : Questionnaire à l'attention des patients souffrant d'arthrose

### Questionnaire à l'attention des patients souffrant d'arthrose

- 1) Sexe :  F  M
- 2) Age :.....
- 3) Depuis combien de temps souffrez-vous d'arthrose ?  
.....
- 4) Avez-vous un traitement anti-arthrosique prescrit par le médecin ?  
 Oui (continuez question 5)  Non (allez directement question 10)
- 5) Si oui, que prenez-vous ?  
 Anti-inflammatoire (Célébrex<sup>®</sup>, Arcoxia<sup>®</sup>, Cartrex<sup>®</sup>,...)  
 Anti-douleur (paracétamol, paracétamol codéiné...)  
 Chondrosulf<sup>®</sup>, Structum<sup>®</sup> (chondroïtine sulfate)  
 Flexea<sup>®</sup>, Dolenio<sup>®</sup>, Osaflexan<sup>®</sup>, Structoflex<sup>®</sup>, Voltaflex<sup>®</sup> (glucosamine sulfate)  
 Piasclédine<sup>®</sup> (insaponifiables d'avocat et de soja)  
 Extranase<sup>®</sup> (bromélaïnes)  
 Art<sup>®</sup> 50, Zondar<sup>®</sup>50 (diacéréine)  
 Autres : .....
- 6) Depuis combien de temps le prenez-vous ?  
.....
- 7) Votre traitement actuel vous soulage-t-il ?  
 Pas du tout  Un peu  Moyennement  Beaucoup  Nette amélioration
- 8) Si oui, au bout de combien de temps avez-vous senti un effet ?  
 < 2 semaines  entre 2 semaines et 2 mois  > 2 mois

9) Avez-vous présenté des effets secondaires au traitement ?

Oui, précisez :.....

Non

10) Prenez-vous ou avez-vous déjà pris des compléments alimentaires pour soulager vos douleurs articulaires ?

Oui

Non

• Si non, aviez-vous connaissance de l'existence de compléments alimentaires utilisés dans les troubles articulaires ?

Oui

Non

• Si oui, de quel(s) complément(s) alimentaire(s) s'agit-il ?

.....

11) Qui vous l'(les)a conseillé ?

Médecin

Entourage (famille, amis...)

Pharmacien

Presse, internet, télévision

Kinésithérapeute/ostéopathe

Autre :.....

12) Depuis combien de temps le(s) prenez-vous ou pendant combien de temps en avez-vous pris (dans ce cas, précédez la réponse de la mention « arrêt ») ?

.....

13) Vos douleurs sont-elles soulagées depuis que vous prenez ce(s) complément(s) alimentaire(s) ?

Pas du tout

Un peu

Moyennement

Beaucoup

Nette amélioration

14) Si oui, au bout de combien de temps avez-vous ressenti un effet ?

< 2 semaines

entre 2 semaines et 2 mois

> 2 mois

15) A quelle fréquence le(s) prenez-vous ou l'(les) avez-vous pris ?

Tous les jours

Par cures, précisez :

En cas de crise

Nombre de jours/cure :.....

Combien de cures/an :.....



16) Avez-vous présenté des effets secondaires suite à la prise de ce(s) complément(s) alimentaire(s) ?

Oui, précisez : .....

Non

17) Où achetez-vous ce(s) complément(s) alimentaires ?

Pharmacie

Internet

Grande surface

Autre : .....

Magasin diététique, bio

18) Prenez-vous d'autres médicaments régulièrement pour traiter d'autres maladies ?

Non

Oui, précisez le nom des médicaments :

.....

.....

Merci pour votre participation.

Cachet de l'officine :



## **ANNEXE 10 : Résultats des questionnaires à l'attention des patients souffrant d'arthrose**

## RESULTATS DU QUESTIONNAIRE A L'ATTENTION DES PATIENTS SOUFFRANT D'ARTHROSE

	Sexe	Age	Ancienneté de l'arthrose (année)	Traitement anti-arthrosique prescrit par le médecin	Ancienneté du traitement anti-arthrosique	Soulagement de la douleur	Délai de l'effet antidouleur	Effets secondaires au traitement	Prise de complément alimentaire	Autres traitement
1	H	60	3	IAS	3 ans	nette amélioration	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Lansoprazole, Valsartan/HCT
2	H	56	25	IAS	10 ans	moyennement	> 2 mois	non	non	Prunier d'Afrique ( <i>Pygeum africanum</i> )
3	H	49	0,5	IAS	3 mois	nette amélioration	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	non
4	F	55	5	IAS	2 mois	un peu	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Amiloride/HCT
5	F	60	17	AINS, Antalgique, Chondroïtine, Glucosamine	4 ans	nette amélioration	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Levothyroxine, Alfacalcidol
6	H	59	10	AINS, Antalgique	en cas de crise	beaucoup	< 2 semaines	non	non	Atorvastatine
7	F	66	3	Chondroïtine	1,5 ans	moyennement	> 2 mois	non	non	Périndopril
8	F	69	8	IAS, Homéopathie	5 ans	beaucoup	> 2 mois	non	non	Simvastatine
9	F	83	10	Antalgique, IAS	10 ans	moyennement	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Meteospasmyl®, Raubasine/Dihydroergocristine, Calcium/Vit. D3, HCT, Acide ibandronique
10	F	53	8	AINS, Antalgique	en cas de crise	beaucoup	< 2 semaines	non	non	non
11	F	79	11	IAS	10 ans	nette amélioration	< 2 semaines	non	non	non
12	F	54	15	Antalgique	1 an	un peu	< 2 semaines	non	non	Ramipril/HCT, Alprazolam, Metformine, Tétrazépam

13	F	79	20	Antalgique, chondroïtine	20 ans	nette amélioration	> 2 mois	non	non	Calcium/Vit. D3, Risedronate, Celluvisc®
14	F	73	30	AINS, Antalgique	18 ans	moyennement	< 2 semaines	non	non	Fenofibrate, Allopurinol, Lorazépam
15	H	56	7	IAS	6 ans	nette amélioration	> 2 mois	non	non	Prunier d'Afrique, Terbinafine
16	F	59	20	Antalgique, IAS	12 ans	beaucoup	> 2 mois	non	non	Venlafaxine
17	F	78	10	Antalgique, IAS	10 ans	nette amélioration	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Bisoprolol, Acide alendronique, Calcium/Vit.D3, Acétylsalicylate de lysine, Lévothyroxine
18	F	64	10	Glucosamine	2 ans	moyennement	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Lévothyroxine, Amlodipine
19	F	55	8	AINS, IAS	en cas de crise	un peu	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Nébivolol, Estradiol, Esomeprazole, Sels de fer, Gluconate de zinc, Elevit b9®
20	F	63	4	IAS	3 ans	beaucoup	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Simvastatine, Lévothyroxine
21	F	74	5	Antalgique, Chondroïtine	2 ans	un peu	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	Bisoprolol
22	F	65	30	AINS, Antalgique, Chondroïtine, Diclofénac gel (AINS voie locale)	25 ans	un peu	< 2 semaines	oui : douleurs gastriques	non	Glimepiride, Metformine/Sitagliptine, Pantoprazole, Indapamide, Lévocétirizine, Chlorure de potassium, Tianeptine, Alprazolam
23	F	61	6	Antalgique	5 ans	moyennement	entre 2 semaines et 2 mois	non	non	non
24	H	70	3	AINS, Antalgique, injections d'AH	3 ans	moyennement	< 2 semaines	non	non	Enalapril, Simvastatine, Lacrilfluid®
25	H	86	20	Antalgique, IAS	10 ans	moyennement	entre 2 semaines et 2 mois	non	oui	Ramipril, , Cromedil®, Vitalux®, Solacy®
26	F	65	5						oui	Risedronate, Simvastatine

27	F	56	20	AINS, Antalgique, Cure thermale	1 an	moyennement	< 2 semaines	oui : douleurs gastriques	non	Lévothyroxine, Alprazolam
28	F	78	0,6	AINS, Antalgique, Chondroïtine, injection d'AH	7 mois	un peu	entre 2 semaines et 2 mois	oui : sécheresse, sommolence (codéine)	non	Atorvastatine
29	H	67	18	AINS	en cas de crise	moyennement	< 2 semaines	non	oui	non
30	F	75	30	Antalgique, IAS	10 ans	moyennement	> 2 mois	non	non	Valsartan/HCT, Trimétazidine, Nordazépam, Euphytose®
31	F	73	19	Antalgique, Chondroïtine	6 ans	moyennement	< 2 semaines	oui : constipation	non	Pravastatine, Lévothyroxine
32	H	55	10						oui	non

AH : Acide Hyaluronique ; AINS : AntiInflammatoire Non Stéroïdien ; HCT : Hydrochlorothiazide ; IAS : Insaponifiables d'Avocat et de Soja ; Vit. D3 : Vitamine D3.

**ANNEXE 11 : Tableau résumé des compléments alimentaires indiqués pour les articulations inscrits au Vidal 2012**

Complément alimentaire forme galénique (Laboratoire)	Composition : substances actives (par unité)	Allégations/Propriétés	Conseils d'utilisation	Précaution d'emploi	Coût journalier moyen (en €)
<b>AINAT Douleurs</b> gélules (LABRHA)	curcuma 48 mg, harpagophytum 360 mg, bromélaïne 147 mg.	<b>Favorise la souplesse et la mobilité articulaires et musculotendineuses</b>	Atteinte aiguë : 6 gélules/j pendant 10 jours ; Atteinte chronique : 2 à 3 gélules/j pendant 1 à 6 mois	Non renseigné	2,25
<b>ALGICUIVRE</b> comprimés pelliculés sécables (DISSOLVUROL)	glucosamine sulfate 375 mg, chondroïtine sulfate 100 mg, reine-des-Prés 75 mg, cuivre 250 µg.	<b>Contribue à améliorer le confort articulaire, notamment au cours de l'arthrose.</b> La glucosamine joue un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du cartilage. La chondroïtine est un constituant essentiel du cartilage. Elle est présente aussi dans les os, la peau, la cornée ou la membrane des artères. Elle contribue à la formation, l'entretien et l'intégrité du cartilage. La reine-des-prés est une plante vivace de la famille des rosaceae. Elle est riche en dérivés salicylés. Le cuivre est un oligoélément essentiel à la synthèse du collagène et est traditionnellement utilisé pour améliorer le confort articulaire.	2 à 4 comprimés/j en 1 à 2 prises	Ne doit pas se substituer à une alimentation diversifiée, Ne pas dépasser la dose journalière recommandée, tenir hors de la portée des enfants	0,50
<b>ARTHROBIANE</b> comprimés (PILEJE)	glucosamine sulfate 300 mg, chondroïtine sulfate 200 mg, extrait de galanga ( <i>Alpinia officinarum Hance</i> ).	<b>Gênes articulaires.</b> Contribue à ralentir la dégradation du cartilage et améliore la souplesse des articulations ; de par son effet rémanent, contribue à soulager les articulations au-delà de l'arrêt de la complémentation.	4 comprimés/j pendant 1 à 2 mois, à renouveler	Non renseigné	1,25
<b>ARTHROFON</b> gélules (LABRHA)	Sulfate de D-glucosamine 2 kcl 750 mg	<b>Favorise la souplesse et la mobilité des articulations.</b> La glucosamine est l'ose structurant des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique du cartilage articulaire. Elle contribue au mécanisme naturel de protection du cartilage.	2 gélules en 1 seule prise, à n'importe quel moment de la journée, pendant au minimum 6 mois	Non renseigné	0,40
<b>CHONDRO-AID FORT</b> gélules (ARKOPHARMA)	chlorhydrate de glucosamine 375 mg, chondroïtine sulfate 300 mg, vitamine E 2,5 mg, sélénium 12,5 µg.	<b>Contribue au soutien du cartilage pour retrouver confort et mobilité articulaire.</b> La glucosamine et la chondroïtine interviennent de façon naturelle dans la synthèse du cartilage et dans la lubrification des articulations.	4 gélules/j à répartir dans la journée, de préférence au moment des repas. Les effets bénéfiques ne sont pas immédiats, c'est pourquoi il est nécessaire de poursuivre l'utilisation pendant plusieurs mois.	Non renseigné	Non renseigné

<b>CHONDROSTEO+</b> <i>Comprimés</i> (EQUILIBRE ATTITUDE EA-PHARMA)	glucosamine HCl végétale 375 mg, chondroïtine sulfate 50 mg, MéthylSulfonylMéthane (MSM) 75 mg, harpagophytum (extrait) 48,75 mg dont harpagosides 1,95 mg, reine-des-prés 41 mg, cassis (feuilles) 34 mg, pousses de bambou (extrait) 34 mg dont silice mg 13,5 mg carbonate de calcium 52,5 mg, calcium 40 mg manganèse 875 µg cuivre 500 µg	Protection et bien-être articulaire : <b>favorise l'assouplissement des articulations, contribue à calmer et à apaiser les articulations, aide à renforcer le capital osseux</b>	3 comprimés/j à prendre pendant le repas, en 1 ou 2 prises, avec un grand verre d'eau. Il est possible de prendre 4 comprimés/j en cas de besoin. A utiliser en programme minimum d'1 mois et à renouveler si nécessaire.	Ne pas dépasser la dose recommandée. Il est conseillé de consommer ce complément alimentaire dans le cadre d'une alimentation variée.	Non renseigné
<b>CICATENDON</b> <i>Gélules</i> (LABRHA)	spiruline 220 mg, sulfate de glucosamine 70 mg, ginseng rouge 50 mg, prêle plante 10 mg, zinc 7,5 mg, fer 7 mg, vitamine E 5 mg, sélénium 27,5 µg.	<b>Aide à renforcer les tendons. Favorise la souplesse et la mobilité musculotendineuse et articulaire</b>	2 gélules/j, pendant 3 à 6 mois	Non renseigné	0,82
<b>CUIVRAMINE</b> <i>Comprimés</i> (LABRHA)	sulfate de D-glucosamine 2kcl 750 mg, gingembre 50 mg, cuivre 1 mg.	<b>Favorise la souplesse et la mobilité des articulations.</b> La glucosamine est l'ose structurant des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique du cartilage articulaire. Elle contribue au mécanisme naturel de protection du cartilage. Le cuivre est un oligoélément indispensable aux réactions enzymatiques du tissu cartilagineux. Par son action sur la superoxyde dismutase, il exerce un effet antioxydant. Le gingembre inhibe la synthèse de facteurs pro-inflammatoires.	2 comprimés en 1 seule prise, à n'importe quel moment de la journée, pendant un minimum de 6 mois.	Non renseigné	0,97
<b>DEXSIL silicium bio-activated</b> <i>solution buvable</i> (DEXSIL)	eau purifiée, acide orthosilicique stabilisé par de la choline (108,5 mg), <i>Urtica dioica</i> (1,125 mg).	<b>Flexibilité des articulations, jambes légères, beauté de la peau, des cheveux et des ongles.</b>	Avant 50 ans : 1 bouchon doseur (environ 15 ml) le matin à jeun. Après 50 ans : 3 bouchons doseurs (environ 45 ml) le matin à jeun durant 1 semaine (effet starter), puis 1 bouchon doseur le matin à jeun.	Non renseigné	Non renseigné



<b>FLEXIMAX</b> <i>sachets-sticks</i> (PIERRE FABRE MÉDICAMENT département NATURACTIVE)	sulfate de glucosamine 750 mg, sulfate de chondroïtine 600 mg, extrait sec d'harpagophytum 50 mg, acide hyaluronique 5 mg.	<b>Aide à retarder la dégénérescence articulaire et à préserver l'intégrité du cartilage.</b>	Prendre 1 à 2 sachets- sticks/j Diluer le contenu dans un verre d'eau. Durée conseillée : 3 mois. Renouvelable si nécessaire.	Réservé à l'adulte. Ne pas utiliser pendant la grossesse et en période d'allaitement. Tenir hors de la portée des jeunes enfants. Respecter la dose journalière recommandée.	Non renseigné
<b>FLEX-TONIC</b> <i>Comprimés</i> (SYNERGIA)	vitamine C 60 mg, UC-II® 40 mg dont collagène non dénaturé de type II natif 10 mg, silice 10 mg dont silicium 4,6 mg.	<b>Participe à la réduction de la douleur et de l'inflammation articulaire. Contribue à renforcer le cartilage et à améliorer la mobilité et la flexibilité articulaires.</b>	1 seul comprimé le soir au coucher. Une prise continue est conseillée	Déconseillé aux personnes allergiques à l'un des constituants	0,60
<b>GLUCARTHROZ 750</b> <i>comprimés</i> (BRYSSICA)	glucosamine sulfate 750 mg, extrait sec de cassis feuilles 20 mg.	<b>Protection et apaisement des articulations. Souplesse et mobilité articulaires.</b>	2 comprimés/j pendant 3 mois minimum.	Non renseigné	Non renseigné
<b>KINESAMINE</b> <i>Comprimés pelliculés</i> (MONIN-CHANTEAUD)	sulfate de glucosamine 375 mg, gluconate de zinc, silice colloïdale, gluconate de manganèse.	Complément alimentaire à base de glucosamine, soufre, manganèse, zinc et silicium, à visée nutritive articulaire.	2 comprimés matin et soir.	Déconseillé aux personnes allergiques aux crustacés. Ne pas dépasser la dose journalière indiquée. Seule une alimentation diversifiée assure un bon équilibre nutritionnel. Kinésamine ne doit être utilisé qu'en complément de l'alimentation habituelle.	Non renseigné
<b>KOTOR ARTICULATIONS</b> <i>Capsules molles</i> (KOTOR Pharma)	extrait sec de <i>Curcuma longa</i> 75 mg, vitamine E naturelle 1,25 mg, vitamine C naturelle (extrait sec d'acérola) et acide ascorbique 7,5 mg, huile de lin 230 mg (dont ALA 140 mg), huile de poisson 188 mg (dont EPA 30 mg et DHA 20,5 mg), extrait de poivre 1 mg, extrait de romarin 1 mg.	Apporte l'essentiel <b>pour soulager et retrouver un confort articulaire</b> : doigts, épaules, genoux, cervicales...	2 capsules matin et soir (ou 2 le matin et 2 à midi), au moment des repas, pendant 1 mois, renouvelable. Peut être associé aux antalgiques, anti-inflammatoires et myorelaxants.	N'est pas recommandé aux enfants de moins de 15 ans, aux personnes atteintes de problèmes biliaires et aux femmes enceintes.	Non renseigné
<b>LERO RHU</b> <i>Capsules</i> (LERO)	huile de poissons sauvages riche à 60 % en EPA naturel (oméga 3) 400 mg, vitamine E 15 mg, zinc 7,5 mg, vitamine B5 1 mg, vitamine B6 1 mg, manganèse 0,5 mg, cuivre 0,25 mg, sélénium 25 µg.	Confort articulaire. Mobilité.	1 à 2 capsules le matin, au milieu d'un repas. Cure de 3 à 4 mois, renouvelable.	Non renseigné	Non renseigné

<b>NOVALGIC</b> <i>Capsules</i> (OENOBIOLO)	extrait de krill 150 mg, huile de colza (diluante).	Articulations sensibles. Contient un actif 100 % d'origine marine contenant des phospholipides d'oméga 3 : l'extrait de krill, originaire de l'Antarctique. Actif testé scientifiquement, <b>aide à diminuer la sensibilité articulaire et la raideur, et contribue à améliorer la mobilité.</b>	2 capsules/j en 1 seule prise au cours d'un repas, de préférence le matin, pendant 1 mois. A renouveler si nécessaire. Sans arrière-goût.	Contient un extrait de crustacés et peut contenir des traces de poissons et d'iode. Susceptible d'allonger le temps de saignement (oméga 3). En cas de traitement anti-coagulant, demander conseil au médecin avant d'utiliser ce produit.	Non renseigné
<b>OEMINE ARTRO HARPAGO</b> <i>Gélules</i> (PHYTOBIOLAB)	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
<b>OEMINE KRILL</b> <i>Capsules</i> (PHYTOBIOLAB)	huile de crevette polaire	Antioxydant, riche en oméga 3-6-9, sous forme de phospholipides assimilables.	1 capsule par jour pendant 3 mois	Non renseigné	Non renseigné
<b>OEMINE silicium marin</b> <i>Capsules</i> (PHYTOBIOLAB)	silice végétale, glucosamine, chondroïtine	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
<b>OSTEOCALM</b> <i>Comprimés pelliculés</i> (DIELEN)	hydrolysate de protéines de poisson riche en collagène hydrolysé (Promerim®) 215 mg, carbonate de calcium, calcium marin (lithothamne) et phosphate de calcium 125 mg, vitamine C naturelle (acerola) 8 mg, gluconate de zinc 3,7 mg, vitamine D3 naturelle 2,5 µg.	<b>Aide à soulager les articulations sensibles et préserve l'os et le cartilage.</b> Associe le collagène hydrolysé, le calcium et les vitamines D et C pour renforcer le capital osseux et cartilagineux.	Articulations sensibles : 2 comprimés/j pendant 1 semaine, renouvelable. Préservation de l'os et du cartilage : 1 comprimé/j en cure de 1 à 3 mois. A prendre de préférence avant le repas.	Ne pas dépasser la dose recommandée. Forme non adaptée à l'enfant.	0,64
<b>PHYTALGIC</b> <i>Capsules (et sirop sans sucre)</i> (PHYTEA)	huile de poissons sauvages des mers froides 450 mg, extrait sec de feuilles d'ortie 50 mg, zinc 5 mg, vitamine E naturelle 3,33 mg.	<b>Vise à apaiser les gênes articulaires et redonner souplesse aux mouvements.</b> Actifs marins et végétaux aux propriétés apaisantes et protectrices.	3 capsules/j : 1 le matin et 2 le soir, de préférence au cours des repas, avec un verre d'eau. Pendant 3 mois minimum. Peut être pris en continu toute l'année, si besoin.	Déconseillé en cas d'allergie au poisson ou au soja.	Non renseigné
<b>RHUMADOL</b> <i>Sachets-sticks</i> (PIERRE FABRE MEDICAMENT département NATURACTIVE)	méthylsulfonylméthane 2000 mg, glucosamine sulfate 1500 mg, extrait de feuilles de cassis ( <i>Ribes nigrum L.</i> ) 200 mg.	<b>Aide à soulager les articulations sensibles et à améliorer la mobilité articulaire.</b> Contribue à améliorer la qualité de vie des personnes concernées. Rhumadol a fait l'objet de deux études cliniques qui ont permis de valider son efficacité.	1 sachet-stick/j, à diluer dans un verre d'eau. Utilisation conseillée pendant 3 mois. A renouveler si nécessaire.	Ne pas dépasser les quantités journalières recommandées. Tenir hors de portée des jeunes enfants.	Non renseigné

<p><b>SYNOTABS</b> Comprimés pelliculés (CROMA)</p>	<p>sulfate de glucosamine chlorure dissodium (extrait de crustacés) 500mg, chondroïtine sulfate (extrait de poisson) 175 mg, vitamine C 33,5 mg, vitamine D3 0,85 µg, calcium 100 mg, manganèse 1 mg.</p>	<p><b>Contribue de façon naturelle au bon fonctionnement des articulations et renforce la protection du cartilage articulaire.</b> <b>Participe à améliorer flexibilité et mobilité.</b> La glucosamine, composant de base entrant dans la structure du cartilage, est un nutriment essentiel des articulations saines et favorise la régénération du tissu cartilagineux. La chondroïtine, constituant naturel du cartilage, permet d'assurer la rétention de l'eau dans ce tissu, ce qui contribue à l'élasticité des articulations. Le calcium joue un rôle déterminant dans le maintien de la structure et la solidité des os. La vitamine D favorise l'absorption du calcium et contribue ainsi à la solidité des os. La vitamine C et le manganèse possèdent des propriétés antioxydantes et aident ainsi à lutter contre le vieillissement cellulaire en neutralisant les radicaux libres.</p>	<p>2 comprimés/j à avaler avec un grand verre d'eau, au moment des repas. Prise au long terme nécessaire pour obtenir les effets bénéfiques sur le maintien de la structure du cartilage et des os.</p>	<p>Pour les personnes sensibles indispositions gastro-intestinales possibles (rares). Allergies aux crustacés. Ne dispense pas d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain. Déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement. Contre-indiqué chez les jeunes enfants.</p>	<p>Non renseigné</p>
---	---	---	---	---	----------------------

# Bibliographie

1. **Nutriform'**. Quand la mécanique fait mal. *Nutriform' : le bimestriel des compléments alimentaires*. Avril-Mai 2010, 41, pp. 38-43.
2. **SYNADIET**. Les chiffres clés du marché. *Synadiet*. [En ligne] [Citation : 15 10 2012.] [http://www.synadiet.fr/FR/complements\\_alimentaires/chiffres\\_cles\\_marche.asp](http://www.synadiet.fr/FR/complements_alimentaires/chiffres_cles_marche.asp).
3. **Commission Européenne**. Directive 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires. [En ligne] 2002. [Citation : 20 Janvier 2012.] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002L0046:20060421:FR:PDF>.
4. **Etat français**. Décret 2006-352 relatif aux compléments alimentaires. *Legifrance*. [En ligne] Mars 2006. [Citation : 24 Avril 2012.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341&categorieLien=cid>.
5. **Code de la Santé Publique (CSP)**. Article D4211-11. *Legifrance*. [En ligne] Août 2008. [Citation : 24 Avril 2012.] [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=65F947F7EF44FDAFBBFAEDBE7E1902B2.tpdjo03v\\_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000019377852&dateTexte=20120508&categorieLien=id#LEGIARTI000019377852](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=65F947F7EF44FDAFBBFAEDBE7E1902B2.tpdjo03v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000019377852&dateTexte=20120508&categorieLien=id#LEGIARTI000019377852),
6. **Vidal**. *Le guide des compléments alimentaires*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 294. ISBN 978-2-85091-166-8.
7. **ANSES**. Apports Nutritionnels Conseillés. *ANSES*. [En ligne] [Citation : 25 novembre 2012.] <http://www.anses.fr/PNR701.htm>.
8. **AFSSA**. *Rapport de l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 2006-2007*. Nancy : Parimage, 2009. pp. 138-50.
9. **Europa**. Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale. *Europa, synthèse de la législation de l'UE*. [En ligne] Juillet 2007. [Citation : 7 Février 2012.] [http://europa.eu/legislation\\_summaries/food\\_safety/general\\_provisions/f80502\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/food_safety/general_provisions/f80502_fr.htm).
10. **Commission Européenne**. Règlement (CE) n°1170/2009 de la Commission du 30 novembre 2009 modifiant la directive 2002/46/CE et le règlement (CE) n° 1925/2006. *EUR-Lex, l'accès aux droits de l'Union Européenne*. [En ligne] [Citation : 24 Avril 2012.] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:314:0036:0042:FR:PDF>.
11. —. Rapport au Conseil et Parlement européens du 5 décembre 2008 concernant l'utilisation des substances autres que les vitamines et minéraux dans les compléments alimentaires. *EUR-Lex, l'accès au droit de l'Union Européenne*. [En ligne] 2008. [Citation : 24 Avril 2012.] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52008DC0824:FR:NOT>.
12. **ANSES**. Que sont les compléments alimentaires ? *ANSES*. [En ligne] [Citation : 19 Mars 2012.] <http://www.anses.fr/PN9201.htm>.
13. —. Les allégations. *ANSES*. [En ligne] [Citation : 16 Mai 2012.] <http://www.anses.fr/PN0501.htm>.

14. **Union Européenne.** Règlement (CE) N° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 20 décembre 2006, concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. *EUR-Lex, l'accès au droit de l'Union Européenne*. [En ligne] Décembre 2006. [Citation : 16 Mai 2012.] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:012:0003:0018:FR:PDF>.
15. **FAO et OMS.** *Codex Alimentarius, Etiquetage des denrées alimentaires, Directives pour l'emploi des allégations relatives à la nutrition et à la santé*. Rome : FAO et OMS, 2007. pp. 33-9. Vol. 5. 97789252058403.
16. **Commission Européenne.** Règlement (UE) N°432/2012 du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie [...]. *EUR-Lex, l'accès au droit de l'Union Européenne*. [En ligne] Mai 2012. [Citation : 19 Septembre 2012.] <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF>.
17. **European Federation of Associations of Health Product Manufacturers.** Quality guide for food supplements. *EHPM*. [En ligne] Novembre 2007. [Citation : 20 Septembre 2012.] <http://www.ehpm.org/pdfs/8990EHPM%20Report%20for%20web.pdf>. 9789081250511.
18. **Eveillard, T et Bardin, A.** *Mieux vivre avec l'arthrose*. s.l. : Hachette livre, 2005. p. 13. 2012371035.
19. **Le pen, C, Reygrobellet, C, Gerentes, I et al.** Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France. Etude COART France. *Revue du Rhumatisme*. Décembre 2005, Vol. 12, 72, pp. 1326-30.
20. **Lesitedelarthrose.** Tout savoir sur l'arthrose, chiffres clés. *Lesitedelarthrose*. [En ligne] [Citation : 20 Mai 2012.] <http://www.lesitedelarthrose.com/tout-savoir-sur-l-arthrose/chiffres-cles.html>.
21. **Baron, D.** *L'arthrose : de la clinique au traitement*. Paris : Med'Com, 2011. 9782354030629.
22. **Van Saase, JL, Van Roonde, LK, Cats, A et al.** Epidemiology of osteoarthritis : Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. Avril 1989, Vol. 48, 4, pp. 271-80.
23. **O'Neil, TW, McCloskey, EV, Kanis, JA et al.** The distribution, determinants and clinical correlate of vertebral osteophytosis : a population based survey. *J Rheumatol*. Avril 1999, Vol. 4, 26, pp. 842-8.
24. **Loeuille, D.** XVIIème journée scientifique du GRIO. Arthrose et Os sous-chondral mythe ou réalité ? *GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose)*. [En ligne] Janvier 2004. [Citation : 13 Juillet 2012.] <http://www.grio.org/documents/journee-scientifique-17-370-1276692075.pdf>.
25. **LABRHA, Laboratoire de Rhumatologie Appliquée.** Place de la glucosamine dans le cartilage. *LABRHA*. [En ligne] [Citation : 6 Juin 2012.] <http://www.labrha.com/glucosamine-place-dans-le-cartilage-articulaire.aspx>.
26. **Chevalier, X.** Physiopathogenesis of osteoarthritis : the arthritis cartilage. *Presse Med*. Janvier 1998, Vol. 2, 27, pp. 81-7.

27. **Caron, JP, Fernandez, JC, Martel-Pelletier, J et al.** Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum.* Septembre 1996, Vol. 9, 39, pp. 1535-44.
28. **Taskiran, D, Stefanovic-Racic, M, Georgescu, H et al.** Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. *Biochem Biophys Res Commun.* Avril 1994, Vol. 200, 1, pp. 142-8.
29. **Lotz, M.** The role of nitric oxide in articular cartilage damage. *Rheum Dis Clin North Am.* Mai 1999, Vol. 25, 2, pp. 269-82.
30. **Adatia, A, Rainsford, KD, Kean, WF et al.** Osteoarthritis of the knee and hip. Part II : therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. *J Pharm Pharmacol.* Mai 2012, Vol. 64, 5, pp. 626-36.
31. **MacAlindon, TE, La Valley, MP, Gulin, JP et al.** Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis : a systematic quality assessment and metanalysis. *JAMA.* Mars 2000, Vol. 283, 11, pp. 1469-75.
32. **Leeb, B, Schweitzer, H, Montag, K et al.** A meta-analysis of chondroitin sulphate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000, Vol. 27, 1, pp. 205-11.
33. **Richy, F, Bruyere, O, Ethgen, O et al.** Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis : a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med.* Juillet 2003, Vol. 163, 13, pp. 1514-22.
34. **Richette, P et Bardin, T.** Structure-modifying agents for osteoarthritis : an update. *Joint Bone Spine.* Janvier 2004, Vol. 71, 1, pp. 18-23.
35. **Vidal.** *Vidal 2012 : le dictionnaire.* 88. s.l. : Vidal, 2012. pp. 174-5. 2850912026.
36. **Felisaz, N, Boumediene, K, Ghayor, C et al.** Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage.* Mai 1999, Vol. 7, 3, pp. 255-64.
37. **Dougados, M, Nguyen, M, Berdah, L et al.** Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis : ECODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum.* Novembre 2001, Vol. 44, 11, pp. 2539-47.
38. **Bietrix, J.** Utilisation des nutraceutiques dans la gestion de l'arthrose du cheval. Etude bibliographique. *Thèse.* Lyon : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 2004. pp. 117-22.
39. **Mauviel, A, Daireaux, M, Hartmann, DJ et al.** Effets des insaponifiables d'avocat/soja (IAS) sur la production de collagène par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblastes dermiques. *Revue du Rhumatisme.* 1989, Vol. 56, 2, pp. 207-11.
40. **Henrotin, YE, Labasse, AH, Jaspar, JM et al.** Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol.* 1998, Vol. 17, 1, pp. 31-39.
41. **Henrotin, YE, Sanchez, C, Deberg, MA et al.** Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol.* Août 2003, Vol. 30, 8, pp. 1825-34.

42. **Maheu, E, Maziere, B, Valat, JP et al.** Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow. *Arthritis Rheum.* Janvier 1998, Vol. 41, 1, pp. 81-91.
43. **Appelboom, T, Schuermans, J, Verbruggen, G et al.** Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol.* 2001, Vol. 30, 4, pp. 242-7.
44. **Vidal.** *Vidal 2012 : Le Dictionnaire.* 88. s.l. : Vidal, 2012. p. 1762. 2850912026.
45. —. *Vidal 2012 : Le Dictionnaire.* 88. 2012. p. 425 et 2146. 2850912026.
46. **Jackson, CG, Plaas, AH, Sandy, JD et al.** The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage.* Mars 2010, Vol. 18, 3, pp. 297-302.
47. **Vidal.** *Vidal 2012 : Le Dictionnaire - Glucosamine.* 88. s.l. : Vidal, 2012. pp 656-2514. 2850912026.
48. **Persinia, S, Roda, E, Rovalti, LC et al.** Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage.* Décembre 2005, Vol. 13, 12, pp. 1041-9.
49. **Persinia, S, Rotini, R, Trisolino, G et al.** Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage.* Juillet 2007, Vol. 15, 7, pp. 764-72.
50. **Dorosz, P, Vital Durand, D et Le Jeune, C.** *DOROSZ : guide pratique des médicaments 2012.* s.l. : Maloine, 2011. 2224032951.
51. **Vidal.** Reco "gonarthrose, coxarthrose". *VidalRecos : l'essentiel sur les recommandations thérapeutiques.* [En ligne] 2012. [Citation : 15 Août 2012.] [http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1586&titre=Gonarthrose\\_coxarthrose](http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php?url=login&idfiche=1586&titre=Gonarthrose_coxarthrose).
52. **Lippiello, L, Woodward, J, Karpaman, R et al.** In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Orthop Relat Res.* Décembre 2000, 381, pp. 229-40.
53. **Noyszewski, EA, Wroblewski, K, Dodge, GR et al.** Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. *Arthritis Rheum.* Mai 2001, Vol. 44, 5, pp. 1089-95.
54. **Shikhman, AR, Kuhn, K, Alaeddine, N et al.** N-acetylglucosamine prevents IL-1 beta-mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol.* Avril 2001, Vol. 166, 8, pp. 5155-60.
55. **Jang, BC, Sung, SH, Park, JG et al.** Glucosamine hydrochloride specifically inhibits COX-2 N-glycosylation and by increasing COX-2 protein turnover in a proteasome-dependent manner. *J Biol Chem.* Septembre 2007, Vol. 282, 38, pp. 27622-32.
56. **Chan, PS, Caron, JP et Orth, MW.** Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin-1-beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. *J Rheumatol.* Juillet 2006, Vol. 33, 7, pp. 1329-40.



57. **Tiku, ML, Narla, H, Jain, M et al.** Glucosamine prevents in vitro collagen degradation in chondrocytes by inhibiting advanced lipoxidation reactions and protein oxidation. *Arthritis Res Ther.* 2007, Vol. 9, 4, p. R76.
58. **Dodge, GR et Jimenez, SA.** Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* Juin 2003, Vol. 11, 6, pp. 424-32.
59. **Wang, SX, Lavery, S, Dumitri, M et al.** The effects of glucosamine hydrochloride on subchondral bone changes in an animal model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* Mai 2007, Vol. 56, 5, pp. 1537-48.
60. **Clegg, DO, Reda, DJ, Harris, CL et al.** Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* Février 2006, Vol. 354, 8, pp. 795-808.
61. **Sawitzke, AD, Shi, H, Finco, MF et al.** Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee : 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis.* Août 2010, Vol. 69, 8, pp. 1459-64.
62. **Wandel, S, Jüni, P, Tendal, B et al.** Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee : network meta-analysis. *BMJ.* Septembre 2010, Vol. 341, p. c4675.
63. **Towheed, TE, Maxwell, L, Anastassiades, TP et al.** Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* Avril 2005, 2, p. CD002946.
64. **Herrero-Beaumont, G, Ivorra, JA, Del Carmen Trabado, M et al.** Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms : a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* Février 2007, Vol. 56, 2, pp. 555-67.
65. **EFSA.** Technical report of EFSA. [En ligne] Août 2012. [Citation : 29 Août 2012.] Response to comments on the Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on the scientific substantiation of a health claim related to glucosamine and maintenance of normal joint cartilage.  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/doc/328e.pdf>.
66. **PasseportSanté.net.** Glucosamine. *passeportsante.net.* [En ligne] [Citation : 20 Juillet 2012.]  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=glucosamine\\_ps#P76\\_9715](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=glucosamine_ps#P76_9715).
67. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Glucosamine.* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 196. 9782850911668.
68. **Villacis, J, Rice, TR, Bucci, LR et al.** Do shrimp-allergic individuals tolerate shrimp-derived glucosamine ? *Clin Exp Allergy.* Novembre 2006, Vol. 36, 11, pp. 1457-61.
69. **Simon, RR, Marks, V, Leeds, AR et al.** A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal dans diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev.* Janvier 2011, Vol. 27, 1, pp. 14-27.

70. **Knudsen, JF et Sokol, GH.** Potential glucosamin-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio : case report and review of the litterature and MedWatch database. *Pharmacotherapy*. Avril 2008, Vol. 28, 4, pp. 540-8.
71. **Sherman, AL, Ojeda-Correal, G et Mena, J.** Use of glucosamine and chondroitin in persons with osteoarthritis. *PM R*. Mai 2012, Vol. 4, pp. S110-6.
72. **Chan, PS, Caron, JP et Orth, MW.** Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on bovine cartilage explants under long-term culture conditions. *Am J Vet Res*. Juillet 2007, Vol. 68, 7, pp. 709-15.
73. **Ronca, P, Palmieri, L, Panicucci, P et al.** Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis cartilage*. 1998, Vol. 6, Suppl A, pp. 14-21.
74. **Hochberg, MC.** Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis : an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. Juin 2010, Vol. 18, Supp 1, pp. S28-31.
75. **Reichenbach, S, Sterchi, R, Scherer, M et al.** Meta-analysis : chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. Avril 2007, Vol. 146, 8, pp. 580-90.
76. **PasseportSanté.net.** Chondroïtine. *passeportsante.net*. [En ligne] [Citation : 8 Août 2012.]  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=chondroitine\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=chondroitine_ps).
77. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Chondroïtine sulfate*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 166. 9782850911668.
78. —. *Le guide des compléments alimentaires - Oméga-3 des huiles de poisson*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 221. 9782850911668.
79. **PasseportSanté.net.** Krill (huile). *passeportsante.net*. [En ligne] [Citation : 12 Novembre 2012.]  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=krill\\_huile\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=krill_huile_ps).
80. **Konrad Biesalski, H et Grimm, P.** *Atlas de poche de nutrition*. 4e éd. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2010. pp. 82-112.
81. **Curtay, JP.** *Nutrithérapie : bases scientifiques et pratique médicale*. Embourg : Testez Edition, 2008. pp. 135-46. 9782874610523.
82. **Curtis, CL, Rees, SG, Little, CB et al.** Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum*. Juin 2002, Vol. 46, 6, pp. 1544-33.
83. **Kiecolt-Glaser, JK, Belury, MA, Andridge, R et al.** Omega 3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults : a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*. Août 2012, Vol. 26, 6, pp. 988-95.

84. **Moreau, M, Troncy, E, Del Castillo, JR et al.** Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Pubmed*. [En ligne] Juillet 2012. [Citation : 28 Août 2012.]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Effects%20of%20feeding%20a%20high%20omega-3%20fatty%20acids%20diet%20in%20dogs%20with%20naturally%20occurring%20osteoarthritis..>
85. **Corbee, RJ, Barnier, MM, Van de Lest, CH et al.** The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *Pubmed*. [En ligne] Août 2012. [Citation : 28 Août 2012.]  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=The%20effect%20of%20dietary%20long-chain%20omega-3%20fatty%20acid%20supplementation%20on%20owner's%20perception%20of%20behaviour%20and%20locomotion%20in%20cats%20with%20naturally%20occurring%20osteoarthritis..>
86. **Goldberg, RJ et Katz, J.** A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. Mai 2007, Vol. 129, 1-2, pp. 210-23.
87. **ANSES.** *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras, rapport d'expertise collective*. Maisons-Alfort : Editions scientifiques, 2011. Saisine n°2006-SA-0359.
88. **EFSA.** EFSA Journal :Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to EffEXT™ and “helps to support joint function by maintaining low levels of plasma C-reactive protein” pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA*. [En ligne] Septembre 2012. [Citation : 29 Octobre 2012.]  
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2889.htm>.
89. **PasseportSanté.net.** Omega-3 (huile de poisson). *passeportsante.net*. [En ligne] [Citation : 16 Septembre 2012.]  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=omega\\_3\\_huiles\\_poisson\\_ps#P168\\_26034](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=omega_3_huiles_poisson_ps#P168_26034).
90. **Nutraingredients.** EU science agency backs omega-3s up to 5g a day. *NUTRAingredients.com*. [En ligne] Juillet 2012. [Citation : 5 Septembre 2012.]  
[http://www.nutraingredients.com/Regulation/EU-science-agency-backs-omega-3s-up-to-5g-a-day?utm\\_source=copyright&utm\\_medium=OnSite&utm\\_campaign=copyright](http://www.nutraingredients.com/Regulation/EU-science-agency-backs-omega-3s-up-to-5g-a-day?utm_source=copyright&utm_medium=OnSite&utm_campaign=copyright).
91. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Vitamine E*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. pp. 279-80. 9782850911668.
92. **PaaseportSanté.net.** Vitamine E. *passeportsante.net*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2012.]  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine\\_e\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_e_ps).
93. **Canter, PH, Wider, B et Ernst, E.** The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis : a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology*. Août 2007, Vol. 46, 8, pp. 1223-33.

94. **Surapaneni, KM et Venkataramana, G.** Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis. *Indian J Med Sci.* Janvier 2007, Vol. 61, 1, pp. 9-14.
95. **Bhattacharya, I, Saxena, R et Gupta, V.** Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* Février 2012, Vol. 4, 1, pp. 11-9.
96. **Linus Pauling Institute.** Micronutrient Information Center - Vitamin E. *Linus Pauling Institute, Oregon State University.* [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2012.] <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminE/>.
97. **Miller, ER, Pastor-Barriuso, R, Dalal, D et al.** Meta-analysis : high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* Janvier 2005, Vol. 142, 1, pp. 37-46.
98. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Vitamine C.* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. pp. 275-6. 9782850911668.
99. **PasseportSanté.net.** Vitamine C. *passeportsante.net.* [En ligne] [Citation : 18 Septembre 2012.] [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine\\_c\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_c_ps).
100. **Pharmacorama.** L'acide ascorbique ou vitamine C. *Pharmacorama.* [En ligne] [Citation : 29 Septembre 2012.] <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitamines12.php>.
101. **Altindag, O, Erel, O, Aksoy, N et al.** Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* Février 2007, Vol. 27, 4, pp. 339-44.
102. **Clark, AG, Rohrbach, AL, Otterness, I et al.** The effect of ascorbic acid on cartilage metabolism in guinea pig articular cartilage explants. *Matrix Biol.* Mars 2002, Vol. 21, 2, pp. 175-184.
103. **McAlindon, TE, Jacques, P, Zhang, Y et al.** Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis ?. *Arthritis Rheum.* Avril 1996, Vol. 39, 4, pp. 648-56.
104. **Peregoy, J et Wilder, FV.** The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis : a longitudinal study. *Public Health Nutr.* Avril 2011, Vol. 14, 4, pp. 709-15.
105. **Bruneton, J.** *Phytothérapie : les données de l'évaluation.* Paris : Médicales internationales, 2002. pp. 101-7. 2743005580.
106. **Schulze-Tanzil, G, Hansen, C et Shakibaei, M.** Effect of Harpagophytum procumbens DC extract on matrix metalloproteinase in human chondrocytes in vitro. *Arzneimittelforschung.* 2004, Vol. 54, 4, pp. 213-20.
107. **Fiebich, BL, Munoz, E, Rose, T et al.** Molecular target of the antiinflammatory Harpagophytum procumbens (devil's claw) : inhibition of TNF-alpha and COX-2 gene expression by preventing activation of AP-1. *Phytother Res.* Juin 2012, Vol. 26, 6, pp. 806-11.

108. **Fiebich, BL, Heinrich, M, Hiller, KO et al.** Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHap 69. *Phytomedicine*. Janvier 2001, Vol. 8, 1, pp. 28-30.
109. **Jang, MH, Lim, S, Han, SM et al.** Harpagophytum procumbens suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929. *J Pharmacol Sci*. Novembre 2003, Vol. 93, 3, pp. 367-71.
110. **Uchida, S, Hirai, K, Hatanaka, J et al.** Antinociceptive effects of St John's worth, Harpagophytum procumbens extract and Grape seed proanthocyanidins extract in mice. *Biol Pharm Bull*. Février 2008, Vol. 31, 2, pp. 204-5.
111. **Garnier, JJ, Van Tulder, MW, Berman, BM et al.** Herbal medicine for low back pain. Cochrane Back Group. *the cochrane library*. [En ligne] Février 2010. [Citation : 22 Octobre 2012.] [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).
112. **Gagnier, JJ, Chrubasik, S et Manheimer, E.** Harpagophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain : a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. Septembre 2004, Vol. 4, p. 13.
113. **Wegener, T et Lüpke, NP.** Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC). *Phytother Res*. Décembre 2003, Vol. 17, 10, pp. 1165-72.
114. **MncWangi, N, Chen, W, Vermaak, I et al.** Devil's claw : a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of Harpagophytum procumbens. *J Ethnopharmacol*. Octobre 2012, Vol. 143, 3, pp. 755-71.
115. **Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).** Community herbal monograph on Harpagophytum procumbens D.C. and/or Harpagophytum zeyheri Decne, radix. *EMEA*. [En ligne] [Citation : 24 Octobre 2012.] [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059017.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059017.pdf).
116. **PasseportSanté.net.** Griffes du diable. *passeportsante.net*. [En ligne] [Citation : 8 Octobre 2012.] [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffe\\_diable\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffe_diable_ps).
117. **Raynaud, J.** *Prescription et conseil en phytothérapie - Cassis*. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2007. pp. 63-5. 9782743007664.
118. **Tabart, J, Franck, T, Kevers, C et al.** Antioxidant and antiinflammatory activities of Ribes nigrum extracts. *Food chemistry*. Avril 2012, Vol. 131, 4, pp. 1116-22.
119. **Gonzales, R, Ballester, I, Lopez-Posadas, R et al.** Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Avril 2011, Vol. 51, 4, pp. 331-62.
120. **Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).** Community herbal monograph on Ribes nigrum L, folium. *EMEA*. [En ligne] 2009. [Citation : 18 Octobre 2012.] [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018356.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018356.pdf).

121. **PasseportSanté.net.** Cassis. *passeportsante.net*. [En ligne] [Citation : 18 Octobre 2012.] [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=cassis\\_ps#P60\\_6237](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=cassis_ps#P60_6237).
122. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Silicium*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 256. 9782850911668.
123. **Silicium Espana Laboratoires SL.** Communiqué Silicium Espana. *Loic Le Ribault*. [En ligne] [Citation : 15 Octobre 2012.] <http://www.loic-le-ribault.ch/>.
124. **EFSA : Groupe sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments.** Avis scientifique : Monométhylsilanetriol ajouté aux compléments alimentaires à des fins. *Nutrigest*. [En ligne] Janvier 2009. [Citation : 21 Novembre 2012.] <http://www.nutrigest.ch/shop/pdfdoc/efsasiliciumorganique.pdf>.
125. **EFSA : groupe sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments.** Avis scientifique : Acide orthosilicique stabilisé par de la choline, ajouté à des fins nutritionnelles à des compléments alimentaires. *EFSA*. [En ligne] Janvier 2009. [Citation : 21 Novembre 2012.] [http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/ans\\_ej948\\_Cholin\\_stabilised\\_orthosilic\\_acid\\_sum\\_fr,0.pdf](http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/ans_ej948_Cholin_stabilised_orthosilic_acid_sum_fr,0.pdf).
126. **EFSA : Groupe sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments.** Silicate de calcium et dioxyde de silicium/ gel d'acide silicique ajoutés à des compléments alimentaires à des fins nutritionnelles . *EFSA*. [En ligne] Juin 2009. [Citation : 21 Novembre 2012.] [http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/ans\\_ej1132\\_Inorganic\\_silicon\\_sources\\_sum\\_fr.pdf](http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/ans_ej1132_Inorganic_silicon_sources_sum_fr.pdf).
127. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Cuivre*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 170. 9782850911668.
128. **LABRHA.** Arthrose et cuivre. *Labhra*. [En ligne] [Citation : 25 Novembre 2012.] <http://www.labrha.com/arthrose-et-cuivre.aspx>.
129. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Superoxyde dismutase (SOD)*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 258. 9782850911668.
130. **Héraud, F, Savineau, C et Harmand, MF.** Copper modulation of extracellular matrix synthesis by human articular chondrocytes. *Scand J Rheumatol*. 2002, Vol. 31, 5, pp. 279-84.
131. **Richard-Miceli, C, Mazières, B et Dougados, M.** Evaluation du cuivre dans le traitement symptomatique de la gonarthrose. *Réflexions Rhumatologiques*. 2000, Vol. 28, pp. 3-6.
132. **Commission Européenne.** Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper. *ec.europa.eu*. [En ligne] Mars 2003. [Citation : 21 Octobre 2012.] [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out176\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out176_en.pdf).
133. **Nutrition Expertise.** Le cuivre. *Nutrition Expertise, le site de la nutrition santé*. [En ligne] [Citation : 25 Novembre 2012.] <http://www.nutrition-expertise.fr/mineraux/cuivre.html>.
134. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Zinc*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 283. 9782850911668.
135. **PasseportSanté.** Zinc. *passeportsanté.net*. [En ligne] [Citation : 21 Octobre 2012.] [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=zinc\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=zinc_ps).

136. **Singh, M et Das, RR.** Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* Février 2011, 2, p. CD001364.
137. **Aged-Related Eye Disease Study Research Group.** A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no 8. *Arch Ophthalmol.* Octobre 2001, Vol. 119, 10, pp. 1417-36.
138. **Prasad, AS, Beck, FW, Bao, B et al.** Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly : effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* Mars 2007, Vol. 85, 3, pp. 837-44.
139. **Commission Européenne.** Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake of Level of Zinc. *ec.europa.* [En ligne] Mars 2003. [Citation : 21 Octobre 2012.] [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out177\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out177_en.pdf).
140. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Méthyl Sulfonyle Méthane (MSM).* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 217. 9782850911668.
141. **PasseportSanté.net.** MSM. *passeportsante.net.* [En ligne] [Citation : 25 Novembre 2012.] [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=msm\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=msm_ps).
142. **Rizzo, R, Grandolfo, M, Godeas, C et al.** Calcium, sulfur, and zinc distribution in normal and arthritic equine cartilage : a synchrotron radiation-induced X-ray emission (SRIXE) study. *J Exp Zool.* Septembre 1995, Vol. 273, 1, pp. 82-6.
143. **Lopez, HL.** Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II : focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. *PM R.* Mai 2012, Vol. 4, suppl 5, pp. S155-68.
144. **Kim, LS, Axelrod, LJ, Howard, P et al.** Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee : a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* Mars 2006, Vol. 14, 3, pp. 286-94.
145. **Brien, S, Prescott, P, Bashir, N et al.** Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* Novembre 2008, Vol. 16, 11, pp. 1277-88.
146. **Usha, PR et Naidu, MU.** Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combinations. *Clin Drug Invest.* 2004, Vol. 24, 6, pp. 353-63.
147. **EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).** Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to methylsulfonylmethane alone or in combination with glucosamine hydrochloride and maintenance of joints (ID 395, 1616, 1617) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *efsa.* [En ligne] Novembre 2009. [Citation : 25 Novembre 2012.] <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1268.htm>.
148. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Vitamine D (calciférols).* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. pp. 277-8. 9782850911668.
149. **Cranney, A, Horsley, T, O'Donnell, S et al.** Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess.* Août 2007, 158, pp. 1-235.
150. **Malabanan, AO et Holick, MF.** Vitamin D and bone health in postmenopausal women. *J Womens Health.* Mars 2003, Vol. 12, 2, pp. 151-6.

151. **Nutrition expertise.** La vitamine D. *Nutrition Expertise, le site de la nutrition santé.* [En ligne] [Citation : 28 Novembre 2012.] <http://nutrition-expertise.fr/vitamines/vitamine-d.html>.
152. **PasseportSanté.net.** Vitamine D. *passeportsante.net.* [En ligne] [Citation : 28 Novembre 2012.] [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine\\_d\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_d_ps).
153. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Manganèse.* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 213. 9782850911668.
154. **Das, AJ et 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.* Septembre 2000, Vol. 8, 5, pp. 343-50.
155. **Leffler, CT, Philippi, AF, Leffler, SG et al.** Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med.* Février 1999, Vol. 164, 2, pp. 85-91.
156. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Sélénium.* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. pp. 252-3. 9782850911668.
157. **Vieira, AT, Silveira, KD, Arruda, MC et al.** Treatment with Selemax(r), a selenium-enriched yeast, ameliorates experimental arthritis in rats and mice. *Br J Nutr.* Novembre 2012, Vol. 108, 10, pp. 1829-38.
158. **Nutrition Expertise.** Sélénium. *Nutrition Expertise, le site de la nutrition santé.* [En ligne] [Citation : 25 Novembre 2012.] <http://nutrition-expertise.fr/mineraux/selenium.html>.
159. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires - Calcium.* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. pp. 151-2. 9782850911668.
160. **Nutrition Expertise.** Calcium. *Nutrition Expertise.* [En ligne] [Citation : 20 Novembre 2012.] <http://nutrition-expertise.fr/mineraux/calcium.html>.
161. **Shea, B, Wells, G, Cranney, A et al.** Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, 1, p. CD004526.
162. **Reid, IR, Ames, R, Mason, B et al.** Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, non osteoporotic older men. *Arch Intern Med.* Novembre 2008, Vol. 168, 20, pp. 2276-82.
163. **ANSES.** Apports nutritionnels conseillés en calcium pour la population française. *ANSES.* [En ligne] [Citation : 28 Novembre 2012.] <http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauCalcium.pdf>.
164. **PasseportSanté.net.** Calcium. *passeportsante.net.* [En ligne] [Citation : 28 Novembre 2012.] [http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=calcium\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=calcium_ps).



165. **Jurenka, JS.** Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa : a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev.* Juin 2009, Vol. 14, 2, pp. 141-53.
166. **Kuptniratsaikul, V, Thanakhumtorn, S, Chinswangwatanakul, P et al.** Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med.* Août 2009, Vol. 15, 8, pp. 891-7.
167. **Lopez-Lazaro, M.** Anticancer and carcinogenic properties of curcumin : considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res.* Juin 2008, Vol. 52, suppl 1, pp. S103-27.
168. **Deodhar, SD, Sethi, R et Srimal, RC.** Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane). *Indian J Med Res.* Avril 1980, Vol. 71, pp. 632-4.
169. **PasseportSanté.net.** Curcuma. *passeportsante.net.* [En ligne] [Citation : 2 Décembre 2012.]  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma_ps).
170. —. Ortie. *passeportsante.net.* [En ligne] [Citation : 2 Décembre 2012.]  
[http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ortie\\_ps](http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=ortie_ps).
171. **Randall, C, Randall, H, Dobbs, F et al.** Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med.* Juin 2000, Vol. 93, 6, pp. 305-9.
172. **Nutriform'**. Articulations : en attendant de meilleurs lendemains. *Nutriform': le bimestriel des compléments alimentaires.* Décembre 2011, 51, pp. 32-4.
173. **HON.** Le HONcode, code de conduite pour les sites web de santé. *HON, Health on the Net.* [En ligne] [Citation : 3 Décembre 2012.] <http://www.hon.ch/HONcode/French/>.
174. **ANSES.** INCA 2. *ANSES.* [En ligne] [Citation : 25 Novembre 2012.]  
<http://www.anses.fr/PN8901.htm>.
175. **Nutriform'**. Quand la mécanique fait mal. *Nutriform': le bimestriel des compléments alimentaires.* Avril-Mai 2010, 41, pp. 38-43.
176. **Vidal.** *Le guide des compléments alimentaires.* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 256. 9782850911668.
177. —. *Le guide des compléments alimentaires - Vitamine B1 (thiamine).* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2008. p. 264. 9782850911668.





