

Y-a t'il une place pour les compléments alimentaires dans le traitement de l'arthrose



Thierry Conrozier

Lyon

&

CH de Belfort-Montbéliard

Conflits d'intérêts

- **Antéis**
 - **Cryonic Médical**
 - **Genzyme**
 - **Labrha**
 - **Rottapharm**
 - **Smith & Nephew**
-

Recommandations de l'EULAR



Reco 1: Il est nécessaire d'associer des traitements

- **pharmacologiques**
- **non pharmacologiques**

Reco 2: Le traitement doit être individualisé selon:

- **l'intensité de la douleur et du handicap**
 - **les facteurs de risque locaux et généraux (âge, maladies associées)**
 - **les signes inflammatoires locaux**
 - **le degré des lésions**
-

Perte pondérale

Orthèses

Kinésithérapie

Physiothérapie

Cures thermales

Education thérapeutique

Acupuncture

Tai -Chi

**Mesures non
pharmacologiques**

Paracétamol

Coxibs

AINS

Opiïdes

Capsaïcine



Glucosamine S/OH

Chondroïtine S

Diacérhéine

IAS

Corticoïdes IA

Acide hyaluronique IA



**Mesures
pharmacologiques**

L'arthrose étant une maladie bénigne

Ne mettant pas en jeu le pronostic vital

**Dont l'évolution spontanée est le plus souvent
favorable**



**le rapport bénéfice-risque du
traitement doit être favorable**

L'arthrose touche essentiellement des sujets âgés et/ou fragiles

- **40% d'hypertension artérielle,**
- **37% d'altération de la fonction rénale,**
- **11% de diabète,**
- **86.6% de patients à risque digestif**
 - **22.3% à haut risque**

Médecines alternatives: Rationnel

Les traitements dits “alternatifs”

- **Nutraceutiques**
 - **Phytothérapie**
-

Le concept de “NUTRACEUTIQUE”:

Alicaments

Compléments alimentaires

directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006

« 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... ».

Le concept de “NUTRACEUTIQUE”:

Alicaments

Compléments alimentaires

directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006

« commercialisés sous forme de doses, telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules, les sachets de poudre, les ampoules de liquide, et les autres formes analogues de préparations destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

Pas d'A.M.M.

L'industriel est responsable de la conformité des mises sur le marché avec les normes en vigueur, de la sécurité et de la non-tromperie du consommateur.

Une **allégation est dite **de santé** quand elle met en exergue un lien entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé.**

- **Une allégation 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**
 - **Elle **ne peut pas comporter de mention thérapeutique** indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit**
-

Compléments alimentaires

- **Acides gras N-3 poly-insaturés**
 - **Hydrolysats de collagène**
 - **Polyphénols**
 - **Cuivre**
 - **Vitamines C et E**
 - **Selenium**
-

Rationnel

- **Les n-3 PUFAs: acide linoléïque et eicosapenténoïque**
Se substituent à l'acide arachidonique → moindre production de PGE2: Effet anti-inflammatoire
- **In Vitro (chondrocytes bovins):**
 - Réduction ADAMTS-4 et 5, MMP3 et 13, COX-2mRNA induits par IL1- β
- **In vivo:**
 - 2 études vétérinaires randomisées en faveur d'un régime riche en n-3 PUFAs
 - 2 études cliniques humaines : résultats discordants



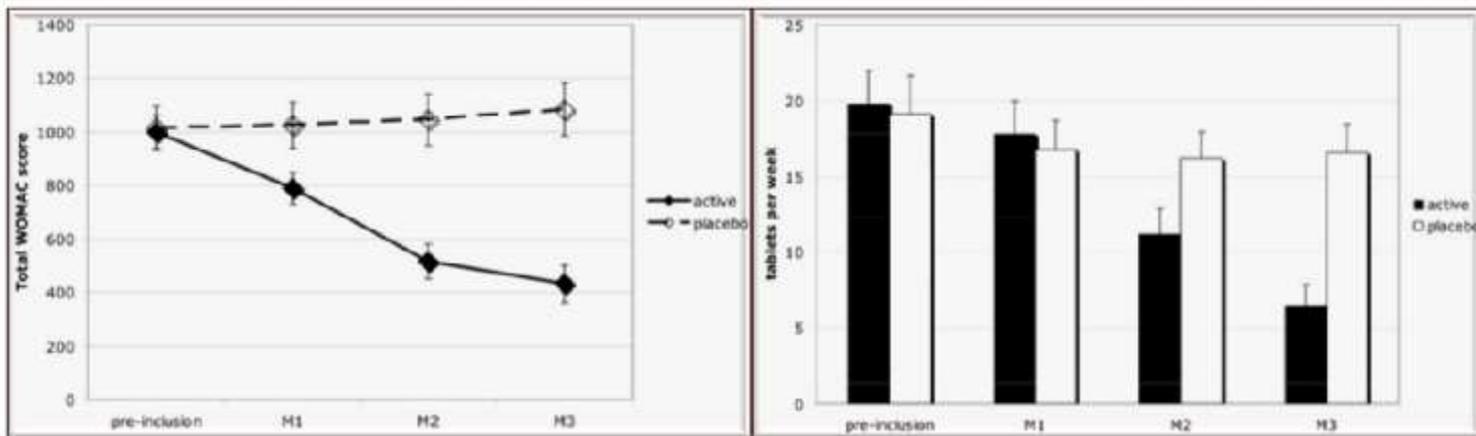
Acides gras N-3 poly-insaturés

Arthritis Res Ther. 2009;11(6): R192.

Phytalgic, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial.

Jacquet A, Girodet PO, Pariente A, Forest K, Mallet L, Moore N.

- **81 patients, arthrose genou et hanche, suivi 3 mois,**
- **Critère principal: consommation d'antalgiques**
- **Critères secondaires: Consommation d'AINS, WOMAC**



Acides gras N-3 poly-insaturés

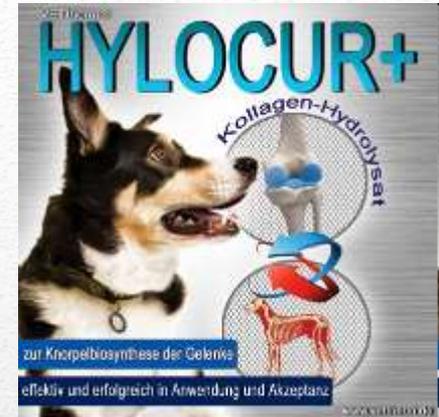
Rationnel

Les HC sont obtenus par hydrolyse de tissus animaux riche en collagène

- Riches en proline et glycine
- Bonne absorption intestinale et tropisme articulaire

- **In Vitro (chondrocytes):**
 - Stimulent la synthèse de collagène de type II et de PGs

- **In vivo chez l'animal:**
 - 2 études chez la souris en effet d'un effet chondroprotecteur



Hydrolysats de collagène

24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. Clark et al. Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1485-96.

- 146 sportifs traitées par 25 ml/j de HC- Alpha (10 g) ou placebo
- A 6 mois: Amélioration significative vs placebo de tous les paramètres (p < 0.001)

Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. McAlindon TE, et al K. Osteoarthritis Cartilage. 2011

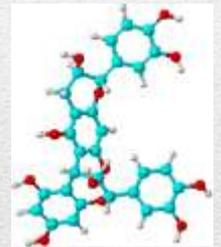
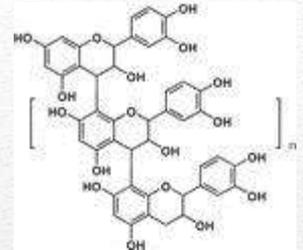
- 30 gonarthroses traitées par CH ou placebo
- dGEMRIC à J0, S24, S 48: Temps de relaxation T1 à S24 et 48

Résultats: Différence significative à S24 en faveur des HC suggérant une augmentation du contenu du cartilage tibial en PGs.

Hydrolysats de collagène

Rationnel

- **Les polyphénols possèdent un effet anti oxydant puissant.**
- **Leurs effets sur la prévention des maladies dégénératives passe par une modulation du stress oxydatif.**
 - **Epigallocatechine-3-gallate (EGCG)**
 - **Resveratrol**
 - **Diferuloylmethane (curcumine)**
 - **Phytoestrogènes (Genistein)**



Polyphénols

Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol. The SVOS (San Valentino Osteo-arthrosis Study). Evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. Belcaro et al. Phytother Res. 2008 Apr;22(4):518-23.

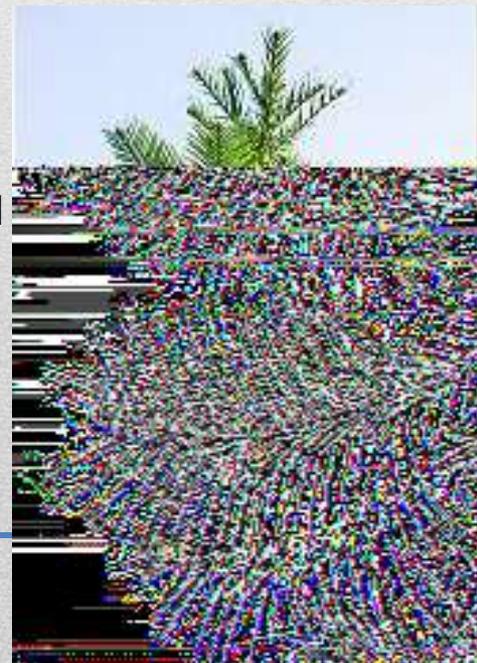
- **156 gonarthroses traitées par Pycnogénol ou placebo.**
- **A 3 mois:**
 - **WOMAC diminué de 56% versus 9.6% ($p < 0.05$)**
 - **Amélioration significative vs placebo pour distance parcourue et consommation d'antalgiques.**

Variations in C-reactive protein, plasma free radicals and fibrinogen values in patients with osteoarthritis treated with Pycnogenol.

Belcaro G et al. Redox Rep. 2008;13::271-6.

- **135 gonarthroses traitées par Pycnogénol ou placebo.**
- **A 3 mois:**
 - **Diminution de la CRP de 3.6 à 1.1 mg/l dans le groupe Pycnogenol ($p < 0.001$) inchangée dans le groupe placebo (3.9 vs 3.6 mg/l)**
 - **Réduction de ROS de 70.1% dans le groupe Pycnogenol inchangée dans le groupe placebo**

Polyphénols



Rationnel

- Le cuivre est un **antioxydant** par le fait qu'il est un élément essentiel du fonctionnement de la **superoxyde dismutase (SOD)**
- La SOD est l'enzyme qui catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène.
- La **SOD est diminuée dès les stades précoces de l'arthrose** .
- Les radicaux libres oxygénés ont un rôle majeur à la fois dans les processus de **dégradation du cartilage** et ceux de **l'acide hyaluronique** du liquide synovial.
- Les besoins journaliers en Cuivre sont de 1,5 à 3 mg chez l'adulte et ne sont pas couverts par l'alimentation

Cuivre

- **C. Richard-Miceli, B. Mazières and M. Dougados,**
- **Évaluation du cuivre dans le traitement symptomatique de la gonarthrose.**
- **Réflexions Rhumatologiques 28 (2000), pp. 3–6.**

- **Seule étude clinique dans l'arthrose**
 - **Prospective, contrôlée, randomisée, en double insu et contre placebo.**
 - **Gonarthroses traitées par granions* de cuivre 0,9 mg /j (n = 102) vs placebo (n = 109).**

 - **Durée 4 mois. Le critère principal de jugement est la douleur à l'effort. L'analyse est faite en intention de traitement.**

 - **Résultats:**
 - **amélioration significative en faveur du cuivre à j30 (p = 0,02).**
 - **Cette différence n'est plus significative ensuite.**

Cuivre

***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.**

Bracelets de cuivre

Richmond SJ et al.

Therapeutic effects of magnetic and copper bracelets in osteoarthritis: a randomised placebo-controlled crossover trial.

Complement Ther Med. 2009;17:249-56.

- **Etude clinique prospective, contrôlée, randomisée, en double insu et cross over vs placebo.**
 - **Arthrose genou, hanche ou main**
 - **4 cycles successifs de 4 semaines chacun**
 - **Bracelet magnétique,**
 - **Bracelet partiellement démagnétisé,**
 - **Bracelet démagnétisé,**
 - **Bracelet de cuivre.**
- **Résultats : Aucune différence entre les bracelets**



Cuivre

Etude comparative, in vitro, des effets de la glucosamine sulfate et du cuivramine sur la lignée chondrocytaire C-20/A4
Approche moléculaire, impact des ROS générés par Nox4

F. Rousset, B. Lardy, L. Grange, F. Morel (OARSI 2012)

	Effet	Glucosamine	Gingembre	Cuivre	GS+Gg+Cu
ADAMTS5	inhibition	++	-	-	++
MMP 1	inhibition	-	+	+	+
Activité Nox-4	inhibition	-	++	++	++
HO-1	stimulation	+	-	+	+++
Apoptose	inhibition	+	-	-	+
Caspase 3	inhibition	++	-	+	++

PHYTOTHERAPIE

- **Harpagophytum**
 - **Gingembre**
 - **Curcuma**
 - **Bromélaïne**
 - **Uncaria tomentosa and Uncaria guianensis**
 - **Boswellia serrata...**
-

PHYTOTHERAPIE

“Traiter par les plantes”

Un produit sera qualifié de **médicament** s'il est présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

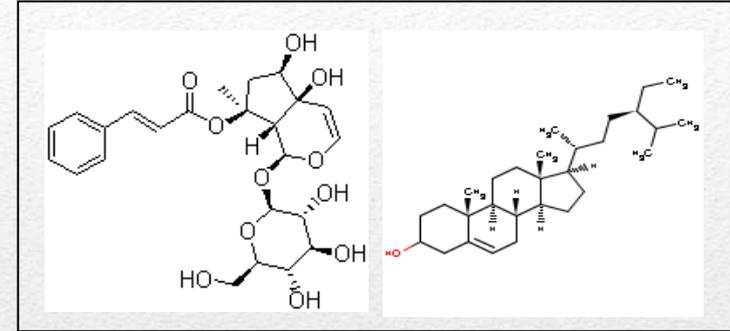
- **Il s'agira donc d'un médicament du seul fait de sa présentation, alors même que le produit n'aurait pas effectivement les propriétés qu'il annonce.**
 - **Un produit sera qualifié de médicament quand celui-ci pourra être utilisé chez l'homme ou l'animal ou leur être administré en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.**
-

Aussi appelé « griffes du diable »

Est utilisé traditionnellement pour traiter les douleurs articulaires

l'HP est composé de 2 principes actifs:

- **L'harpagoside**
- **Le β -sitosterol (22:23-dihydro-stigmasterol)**



Expérimentalement:

- **les extraits d'HP réduisent la production par les chondrocytes de MMP-1, MMP-3, et MMP-9 induite par l'IL1 β .**
- **Le stigmasterol s'oppose aux effets de l'IL-1 sur les chondrocytes humains (réduction de MMP-3 et 13 mRNA, ADAMTS-4 mRNA et PGE2).**

Harpagophytum procumbens



Nombreuses études cliniques

- **HP > PBO dans la lombalgie chronique (suivi de 3 mois)**
- **HP non < Rofecoxib 12.5 mg**
- **HP non < 0 à la diacérhéine dans la poussée de gonarthrose**
 - **Tolérance HP > Dia**
- **Tolérance HP bonne à long terme**
- **Méta-analyse / 12 études:**
 - **HP=PBO si harpagoside \leq 30 mg**
 - **HP > PBO si harpagoside > 60 mg**
 - **HP (> 60 mg) = AINS faibles**

Nécessité d'études contrôlées de bonne qualité

Harpagophytum

Utilisé en médecine traditionnelle chinoise, japonaise et ayurvédique pour ses facultés anti-inflammatoires:

Effet anti-inflammatoire et anti-arthrosique démontré in vitro:

- **Inhibition des effets de l'IL1- β**

- **Inhibition de la PGE2,**

- **Inhibition du NO**

- **Inhibition de la Cox-2**

- **Inhibition du NF- κ B**

Gingembre

Efficacité clinique

Etude prospective, randomisée comparant des extraits de gingembre (Zingiber officinale +Alpinia galanga) 255 mg x2/j et placebo chez 227 gonarthroses* .

•A S6, les extraits de gingembre > placebo

•réponse OARSI: 63 vs 50% ; P =0.048

•douleur à la marche: 5.1 mm versus 8.7 mm; P = 0.016

•Douleur station debout: 24.5 mm versus 16.4 mm; P = 0.005

Etude prospective, randomisée en cross over comparant extraits de gingembre 170 mg x3/j, Ibuprofène 1200 mg/j et placebo chez 56 gonarthroses .**

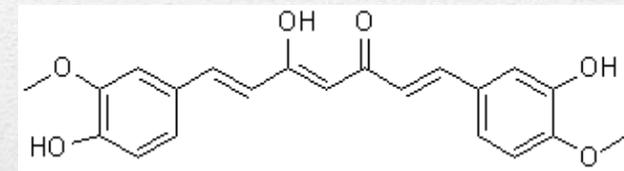
•A S3, gingembre > placebo

•A S3, S6, S9 Ibuprofene > gingembre

Utilisé en médecine traditionnelle chinoise, japonaise et ayurvédique pour ses facultés anti-inflammatoires.

Effet anti-inflammatoire et anti-arthrosique puissant de la curcumine, démontré in vitro (12 études):

- **Inhibition de la dégradation du cartilage induite par IL1- β , TNF et LPS**
- **Inhibition de la production de MMP-3, MMP-13 et MMP-9**
- **Restauration de la synthèse de collagène et de GAGs,**
- **Inhibition de PGE2, NO, IL-6, IL-8**
- **Inhibition de la Cox-2, et du iNOS**
- **Effet antiapoptotique sur les chondrocytes**
- **Effet pro-apoptotique sur les cellules d'adhésion synoviales**



Curcuma

1 seule étude contrôlée

Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis.

Kuptniratsaikul V et al. J Altern Complement Med. 2009 ;15:891-7.

107 gonarthroses randomisées pour recevoir

- **Ibuprofène: 800 mg /j**
- **Curcuma: 2 g/j**

Durée 6 semaines

Résultats:

Amélioration similaire dans les 2 groupes pour tous les critères d'évaluation

Curcuma



Extrait aqueux de graines et d'ananas immature contenant de nombreux enzymes protéolytiques

Effets anti-inflammatoires, anti-oedémateux, analgésiques, anti-thrombotiques et fibrinolytiques

Neuf études dans la gonarthrose (270-1890 mg/j)

- 7 études vs diclofenac (Bro>ou= Diclo)
- 2 études vs placebo (Bro=PBO)
- Dans 2 études vs diclofenac: tolérance Bro<Diclo

Nécessité d'études bien construites pour conclure

Bromélaïne



A 32-week randomized, placebo-controlled clinical evaluation of RA-11, an Ayurvedic drug, on osteoarthritis of the knees.

Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D. J Clin Rheumatol. 2004 Oct;10(5):236-45.

Etude contrôlée, randomisée.

358 gonarthrose suivies 32 semaines

Médicament Ayurvedique (*Withania somnifera*, *Boswellia serrata*, *Zingiber officinale*, et *Curcuma longa*) versus placebo

28 sorties d'essai

Résultats:

Ayurvedique > PBO pour tous les critères (douleur, WOMAC)

Mélange de plantes



Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study.

Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, Gandage SG, Patwardhan B. J Ethnopharmacol. 1991 ;33(1-2):91-5.

Etude contrôlée, randomisée.

42 gonarthrose suivies 12 semaines

Mélange Curcuma, Boswellia serrata, zinc *versus* placebo

Résultats:

Traitement > PBO pour les critères douleur et fonction

Mélange de plantes



A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relevant relief of pain in patients with osteoarthritis: Results of an observational survey in daily practice conditions, *Alternative Therapies in Health and Medicine*

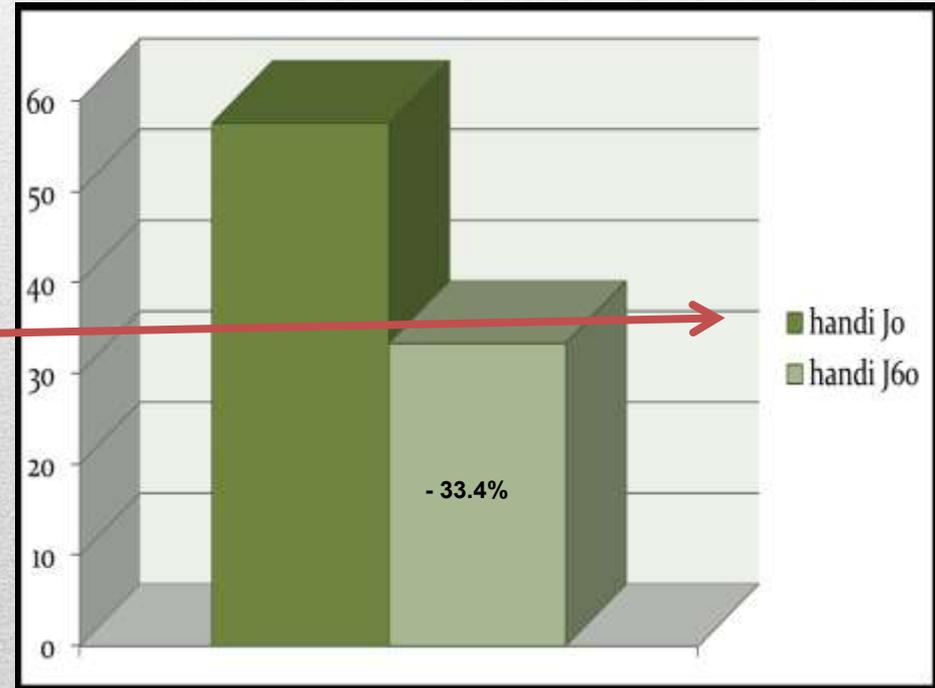
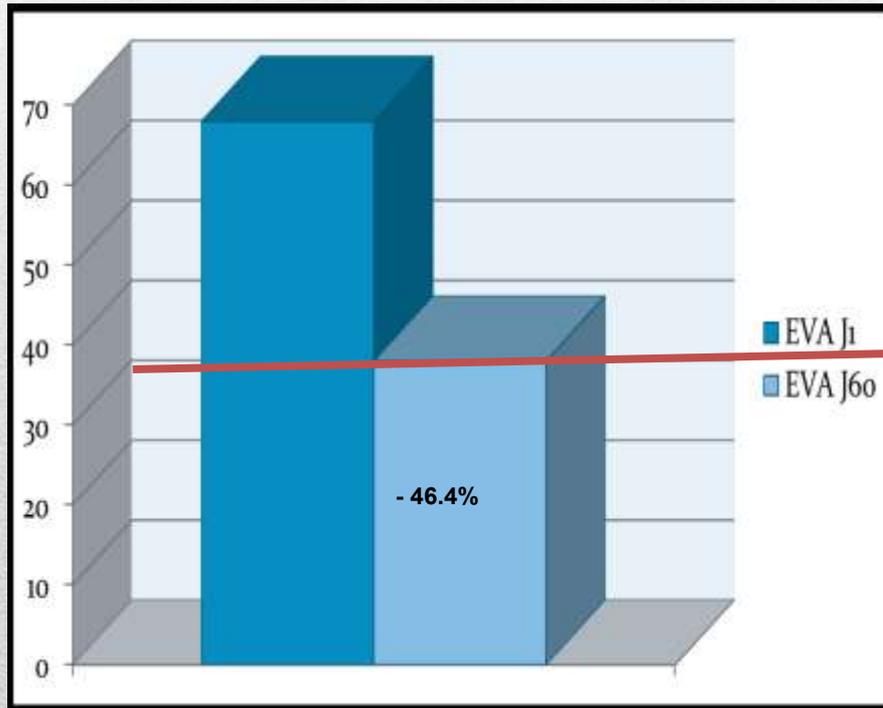
- **Etude prospective, destinée à évaluer le caractère pertinent de l'amélioration chez 45 arthroses des MI traitées par un complexe associant :**
 - **Harpagophytum,**
 - **Bromélaïne,**
 - **Curcuma**

 - **Comparaison de la répons clinique à J60 avec:**
 - **Patient Acceptable Symptom State (PASS)**
 - **Minimum Clinically Important Improvement (MCI)**
-

	PASS	MCII
PAIN On VAS	35.0 mm	-15.3 mm -32%

	Pain baseline on VAS (SD)	Pain End-point on VAS (SD)	Baseline-End-point (SD) %
PAIN	68.0 [18.2]	37.8 [25.9]	-31.1 [20.2] -46.4%

A complex of three natural anti-inflammatory agents provides relevant relief of pain in patients with osteoarthritis: Results of an observational survey in daily practice conditions,, *Alternative Therapies in Health and Medicine*



Conclusions-1



Société Française de Rhumatologie
Section Arthrose

- **Les traitements dits « alternatifs » ont certainement leur place dans l'arsenal thérapeutique de l'arthrose .**
 - **Ils ont, pour certains, un effet bénéfique sur la douleur, dont le caractère modéré est contrebalancé par une excellente tolérance.**
-

Conclusions -2



- **L'harpagophytum procumbens (>50 mg d'harpagoside) et les polyphénols sont ceux dont le niveau de preuve apparaît le plus élevé.**
 - **Les polyphénols -en particulier la curcumine- ont un effet potentiellement chondroprotecteur.**
-



- **Toutefois ni la posologie, ni la forme galénique, ni la durée des traitements n'est clairement définie.**
 - **Des études contrôlées bien conduites méritent d'être réalisées afin de répondre aux multiples questions encore non résolues.**
-

**Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E.
Osteoarthritis Cartilage. 2011 Jan;19(1):1-21.**

Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? - a narrative review from the lessons taken with five products.

MERCI

