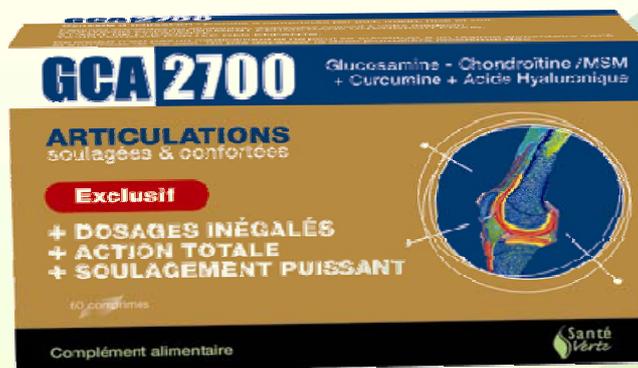


Dossier Scientifique

GCA 2700



Novembre 2008

GCA 2700

Riche en :

- Glucosamine sulfate
- Chondroïtine sulfate
- MSM (Méthyl Sulfonyl Méthane)
- Griffe du diable (*Hapagophytum procumbens*)
- Acide hyaluronique
- Curcumine

Propriétés :

- Participe à la synthèse de collagène, d'acide hyaluronique, des protéoglycanes
- Prévient l'arthrite inflammatoire
- Participe à la diminution de l'activité inflammatoire
- Aide à diminuer les symptômes liés à l'arthrose
- Prévient l'apparition de lésions arthrosiques
- Aide au maintien de l'intégrité du cartilage, de la mobilité et de la flexibilité des articulations
- Participe au soulagement des douleurs articulaires

Applications :

- Arthrose
- Arthrite
- Douleurs articulaires

SOMMAIRE

Partie I : données administratives et résumé du dossier

I.1. Renseignements administratifs	page 1
I.2. Résumé des caractéristiques du produit	page 1
I.3. Etiquetage et notice	page 1

Partie II : documentation scientifique

<u>II.1. La Glucosamine Sulfate</u>	page 3
II.1.1. Aspect général	page 3
II.1.2. Propriétés	page 3
II.1.3. Etudes cliniques	page 4
II.1.3.1. Glucosamine sulfate et arthrose	page 4
II.1.3.2. Glucosamine sulfate et effet anti-inflammatoire	page 4
II.1.5. Effets indésirables et contre-indications	page 5
<u>II.2. La Chondroïtine sulfate</u>	page 5
II.2.1. Aspect général	page 5
II.2.2. Propriétés	page 5
II.2.3. Etudes cliniques	page 6
II.2.3.1. Chondroïtine et arthrose	page 6
II.2.3.2. Chondroïtine et effet anti-inflammatoire	page 7
II.2.3.3. Association Glucosamine sulfate et Chondroïtine Sulfate	page 7
II.2.4. Effets indésirables – Contre-indications	page 8
<u>II.3. Le MSM</u>	page 8
II.3.1. Aspect général	page 8
II.3.2. Propriétés	page 8
II.3.3. Etudes cliniques	page 9
II.3.4. Effets indésirables – Contre-indications	page 9
<u>II.4. La Griffe du Diable (Hapagophytum procumbens)</u>	page 9
II.4.1. Élément de botanique	page 9
II.4.2. Propriétés	page 9
II.4.3. Etudes cliniques	page 10
II.4.4. Effets indésirables – Contre-indications	page 10
<u>II.5. L'acide hyaluronique</u>	page 10
II.5.1. Aspect général	page 10
II.5.2. Propriétés	page 11
II.5.3. Etudes cliniques	page 11
II.5.4. Effets indésirables – Contre-indications	page 11
<u>II.6. Le Curcuma</u>	page 12
II.6.1. Éléments de botanique	page 12
II.6.2. Constituants chimiques	page 12
II.6.3. Propriétés	page 12
II.6.4. Etudes cliniques	page 13
II.6.4.1. Propriétés anti-inflammatoires	page 13
II.6.5. Effets indésirables – Contre-indications	page 13
<u>Partie III : méthode de préparation du produit fini</u>	page 13
<u>Bibliographie</u>	page 14

Partie I : données administratives et résumé du dossier

I.1. Renseignements administratifs

Responsable de la mise sur le marché et de la commercialisation

SANTE VERTE Ltd.

Unit E / Foster Road
Ashford Business Park
Sevington, Ashford
Kent, TN24 0SH

Tél. : 44 (0) 1233 504 444

Fax : 44 (0) 1233 504 450

www.sante-verte.com

I.2. Résumé des caractéristiques du produit

La glucosamine et la chondroïtine sulfate sont deux substances chondroprotectrices au pouvoir structuromodulateur et anti-inflammatoire participant à la réduction des lésions arthrosiques. Ce mélange est complété par la présence de MSM, de Griffes du Diable, d'acide hyaluronique et de curcumine afin d'élargir le spectre d'action de GCA 2700, lui permettant ainsi d'avoir une action efficace et rapide sur l'ensemble des douleurs articulaires, quelque soit leur origine.

En aucun cas les renseignements donnés ne peuvent se substituer à un avis médical et chaque utilisateur est tenu responsable de ses propres actes, de sa santé et de sa sécurité.

I.3. Etiquetage

Pour 3 comprimés :

Sulfate de glucosamine standardisé à 95% 1500 mg
Sulfate de chondroïtine standardisé à 90% 1200 mg
MSM 300 mg
Curcuma (*Curcuma longa*) standardisé à 95%
de curcumine 157,89 mg
Griffe du diable (*Harpagophytum procumbens*)
standardisé à 3% d'Harpagosides 105 mg
Acide hyaluronique 21 mg

Ingrédients : Sulfate de glucosamine sulfate, de chondroïtine, MSM (Méthylsulfonylméthane),

extrait sec de Curcuma (*Curcuma longa*) à 95% de curcumine, extrait de racine de Griffes du diable (*Harpagophytum procumbens*) à 3% d'harpagosides, antiagglomérant : phosphate tricalcique, agents de charge : stéarate de magnésium cellulose microcristalline, agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, acide stéarique, dioxyde de titane ; acide hyaluronique.

Conseils d'utilisation : 3 comprimés par jour matin, midi et soir.

Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Ce produit n'est pas un médicament et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et à un mode de vie sain.

Maintenir soigneusement fermé dans un endroit frais, à l'abri de l'humidité.

Tenir hors de portée des enfants.

Femmes enceintes et allaitantes, demander conseil à votre médecin.

Référence : PHSV053

Partie II : documentation scientifique

L'**arthrose** est la maladie articulaire la plus répandue et la plus fréquente. Les premiers symptômes apparaissent généralement à partir de 40-50 ans, mais la maladie commence souvent bien plus tôt dans la vie. Elle touche 13 % de la population générale dont 70 % de la population âgée de plus de 65 ans. L'arthrose évolue de manière chronique avec l'âge dont elle est considérée comme l'un des principaux symptômes.

Or, elle se caractérise par une dégénérescence du cartilage qui est différente d'un simple processus de vieillissement. Les lésions arthrosiques du cartilage articulaire sont la conséquence d'un déséquilibre entre les mécanismes de la chondroformation (formation du cartilage) et ceux de la chondrolyse (dégradation du cartilage).

Cette pathologie est caractérisée par la douleur, mécanique et diurne et la difficulté à effectuer des mouvements articulaires.

Au niveau de l'articulation en elle même, la surface du cartilage se fissure, s'effrite et finit par disparaître. Ensuite, des excroissances osseuses se forment et nuisent aux mouvements.

L'arthrose est donc bien une dégénérescence du cartilage des articulations sans infection ni inflammation particulière. Cette dégénérescence conduit à une destruction plus ou moins rapide du cartilage qui enrobe l'extrémité des os. Anatomiquement, cette destruction s'accompagne d'une prolifération osseuse sous le cartilage.

De même, l'**arthrite** est une inflammation aiguë ou chronique des articulations dont l'origine peut être rhumatoïdale ou infectieuse. Il ne désigne pas la pathologie répertoriée sous le nom d'arthrose mais un signe clinique d'une des nombreuses maladies articulaires.

Près de 10% de la population, quelque soit le pays, est touchée par l'arthrite.

Bien que les causes soient multiples, l'arthrite peut avoir pour conséquence ultime :

- la détérioration des surfaces articulaires,
- la perte progressive de la fonction articulaire.

L'arthrite septique fait volontiers et de manière caractéristique, le lit d'une détérioration rapide, parfois très rapide, des cartilages articulaires, tandis que l'arthrose, surtout primitive, est avant tout la marque d'une détérioration lente, parfois très lente.

La **glucosamine**, principal monomère des glycosaminoglycanes (acide hyaluronique, kératane et héparane sulfate) et le **chondroïtine sulfate** ont des effets à la fois structuromodulateurs (ils agissent sur la structure du cartilage) et anti-inflammatoires (pour limiter les douleurs et soulager les symptômes). Cette association Glucosamine/chondroïtine représente donc l'allié idéal pour combattre et soulager les pathologies comme l'arthrose qui atteignent les articulations.

Le GCA 2700 comprend dans sa formulation de la glucosamine et de la chondroïtine en quantité suffisante pour une efficacité sans pareil, mais intègre aussi du **MSM** (Méthyl sulfonyle méthane), de l'extrait de **Griffe du Diable** (*Hapagophytum procumbens*), de l'**acide hyaluronique** ainsi que de l'extrait de **Curcuma** ou Safran des Indes (*Curcuma longa*).

Le MSM est traditionnellement reconnu pour soulager les douleurs dues à l'arthrose tout comme l'extrait de Griffe du Diable.

L'acide hyaluronique est un des composants majeurs de la matrice extracellulaire (notamment du liquide synovial des articulations plus couramment appelé « liquide articulaire ») et permet à ce milieu de conserver son hydratation ce qui a comme conséquence de lubrifier les articulations et ainsi jouer un rôle de coussin protégeant le cartilage et les articulations dans leur ensemble des stress mécaniques.

L'extrait de Curcuma est traditionnellement reconnu pour son action anti-inflammatoire. L'association de tout de ces composants permet donc de cibler, protéger et soulager rapidement et efficacement l'ensemble des maladies articulaires même les plus sévères.

II.1. La Glucosamine Sulfate

II.1.1. Aspect général

Données générales		
Nom	Glucosamine sulfate	Le glucosamine sulfate est le principal monomère des glycosaminoglycanes (acide hyaluronique, kératane et héparane sulfate).
Autres noms	2-amino-2-desoxy-D-glucose sulfate (sel) D-glucosamine sulfate Chlorhydrate de glucosamine N-acétyl-glucosamine	
Masse moléculaire	179,17 g/mol	Elle est fabriquée de manière endogène chez l'homme, mais on la retrouve aussi dans la chitine des crustacées et des poissons ainsi que chez les articulations des bovins d'où elle provient le plus souvent.
Formule chimique	$C_6H_{13}NO_5$	De manière générale, la glucosamine du commerce est synthétisée en laboratoire à partir de la chitine extraite de la carapace des crustacés (crevettes, langoustines, crabes, homards).
Origine	Endogène, crustacés, poissons, bovins, etc.	

homards). Elle se présente généralement sous la forme de sulfate de glucosamine, mais on en trouve également sous la forme de chlorhydrate de glucosamine et de N-acétyl-glucosamine (NAG).

La glucosamine sulfate résulte de l'association de glucose et d'un acide aminé : la glutamine. La glucosamine ainsi produite joue un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité du cartilage de toutes les articulations.

II.1.2. Propriétés

En raison d'une déficience métabolique ou en conséquence du processus de vieillissement, l'organisme ne produit plus de glucosamine en quantité suffisante, les cartilages se mettent à dégénérer et l'arthrose s'installe.

La glucosamine sulfate est donc utilisée pour le soulagement des symptômes des maladies articulaires (comme l'arthrose) ainsi que pour ralentir leur évolution. Elle a plusieurs effets permettant de contrer l'apparition de l'arthrose : elle retarde la dégradation des cartilages, stimule la fabrication des cellules composant ces derniers et possède un effet anti-inflammatoire. [1], [2]

Selon l'état des recherches en cours, cette molécule aurait comme capacités structuromodulatrices :

- d'augmenter de manière dose dépendante la synthèse des protéoglycanes (combinaison d'une protéine et d'un glycosaminoglycane, ce sont les composants essentiels de la matrice extracellulaire et permettent de conserver une bonne hydratation) par les chondrocytes (cellules du cartilage)
- d'augmenter la synthèse de collagène de type II par les chondrocytes,
- d'inhiber l'activité de la collagénase (enzyme destructrice du collagène),
- d'inhiber l'effet de l'Interleukine-1 (agent inflammatoire),
- de prévenir l'arthrite inflammatoire iatrogène,
- de protéger contre les dommages du cartilage liés aux anti-inflammatoires et aux corticostéroïdes,
- et de stimuler la production synoviale d'acide hyaluronique.

De même, elle possède des activités anti-inflammatoires, en effet elle :

- possède un effet presque équivalent à l'acide acétylsalicylique (Aspirine®),
- a un effet 50 à 300 fois plus faible que l'indométacine (anti-inflammatoire non stéroïdien),
- a une toxicité 1000 à 2000 fois plus faible que l'indométacine,
- stabilise les membranes,
- inhibe le largage des enzymes protéolytiques dans les tissus,
- diminue l'activité de la phospholipase A2,
- réduit la production du radical superoxyde par les macrophages,
- inhibe le largage des enzymes protéolytiques dans les tissus,
- abaisse la production des enzymes lysosomiales,
- permet de réduire de 2,7 fois les doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

II.1.3 Etudes cliniques

II.1.3.1. Glucosamine sulfate et arthrose

L'efficacité de la glucosamine sur l'arthrose est étudiée depuis les années 60. Les premières études cliniques effectuées sur la glucosamine ont été publiées en Allemagne en 1965 [3] et 1969 [4] et en France en 1971 [5].

En 1980, deux études [6,7] ont évalué à court terme (30 jours) le sulfate de glucosamine (1500 mg/j) sur 100 patients (en double aveugle et contre placebo). La prise de glucosamine a permis de réduire le score des symptômes, la douleur articulaire, la sensibilité et le gonflement et d'élever l'amplitude de mobilisation.

Une étude belge en double aveugle, publiée en janvier 2001 dans le Lancet [8], évaluait l'effet à long terme (3 ans) du sulfate de glucosamine (1500 mg/j) versus placebo chez 212 patients atteints d'arthrose du genou. Dans le groupe placebo, l'espace articulaire se réduisait progressivement (- 0,31 mm), témoignant d'une aggravation de l'arthrose, tandis que dans le groupe sous glucosamine, la perte d'espace n'était pas significative (- 0,06 mm). L'index d'atteinte arthrosique des Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) s'aggravait légèrement sous placebo, tandis qu'il était amélioré avec la glucosamine.

Ces dernières années, la glucosamine a fait l'objet de plusieurs méta-analyses et synthèses concluant à son efficacité pour soulager les symptômes de l'arthrose légère à modérée. Les auteurs de la plus récente méta-analyse (avril 2005) ont scruté 20 essais à double insu avec placebo ayant porté en tout sur 2 570 sujets⁶ et sont arrivés aux mêmes conclusions. [16-18]

II.1.3.2. Glucosamine sulfate et effet anti-inflammatoire

Les autres études en double aveugle ont évalué le sulfate de glucosamine versus un anti-inflammatoire non stéroïdien.

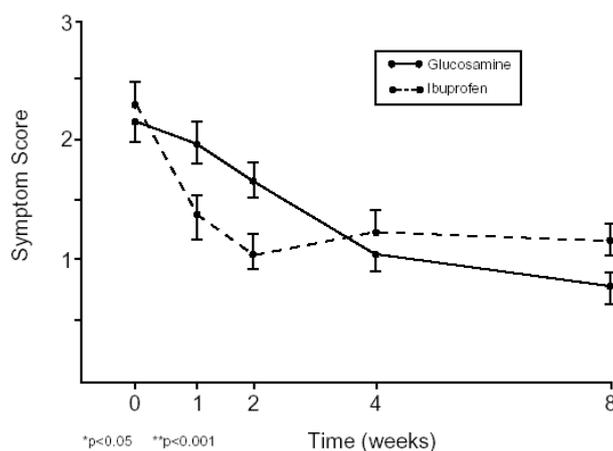
329 patients participant à l'étude avec le Piroxicam (9) ont été randomisés en 4 groupes : un groupe avec glucosamine seule (1500 mg/j), un groupe avec Piroxicam seul (20 mg), un groupe avec glucosamine + Piroxicam et un groupe avec placebo. L'indice algofonctionnel (évaluant la douleur et l'altération de la fonction de l'articulation) a été évalué au bout de 90 jours de traitement puis 60 jours après l'arrêt du traitement. L'effet thérapeutique était aussi rapide avec la glucosamine qu'avec le Piroxicam.

À la fin du traitement, la réduction moyenne de l'indice algofonctionnel était de 4,8 points pour la glucosamine seule, de 4,6 pour l'association glucosamine + Piroxicam, de 2,9 pour le Piroxicam seul et de 0,8 pour le placebo. 60 jours après l'arrêt du traitement, l'indice algofonctionnel s'élevait de 0,4 points pour la glucosamine et de 1,7 point pour le Piroxicam seul. L'effet de la glucosamine apparaît donc supérieur à celui de l'anti-inflammatoire.

Quatre études randomisées [10-13] en double aveugle ont évalué le sulfate de glucosamine (1500 mg/j) versus l'ibuprofène (1200 mg/j) pendant huit semaines sur au total 670 patients arthrosiques. Le sulfate de glucosamine se révèle, au bout de 4 semaines, aussi efficace voire plus efficace, sur la douleur et l'indice algofonctionnel avec trois fois moins d'effets secondaires que l'ibuprofène. La glucosamine présente un effet rémanent sur la douleur et l'œdème, c'est-à-dire que l'effet thérapeutique de la glucosamine perdure, même 2 semaines après l'arrêt du traitement, alors que celui de l'ibuprofène régresse.

Une autre étude en double aveugle, publiée en juin 2001 [14] compare la prise pendant 90 jours de sulfate de glucosamine (1500 mg/j) à celle d'ibuprofène (1200 mg/j) chez 45 patients atteints d'arthrose de la mâchoire. 71% des patients sous glucosamine et 61 % des patients sous Ibuprofène ont perçu une amélioration de leur état clinique. De plus, ceux ayant pris de la glucosamine avaient moins besoin d'antalgiques que ceux ayant pris de l'ibuprofène.

Dans le cadre d'une étude clinique ouverte sur 1208 patients [6] suivis par 252 cliniciens, le traitement par la glucosamine sulfate (1500 mg/j) a réduit la douleur au repos, à la station debout et à l'exercice jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du traitement. L'efficacité a été jugée supérieure aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens, bonne pour 59 % des cliniciens et suffisante pour 35 %.



Réduction des douleurs chez 40 patients souffrant d'arthrite au niveau du genou : étude randomisée en double aveugle ; certains patients reçoivent 50 mg/j de glucosamine, les autres 1200 mg/j d'ibuprofen [15].

Les résultats d'une étude en double aveugle contre placebo menée en janvier 2003 sur 46 sujets indiquent que la glucosamine (2 000 mg de chlorhydrate par jour) peut faire diminuer la douleur et améliorer la mobilité des personnes souffrant de douleurs aux genoux causées par une blessure aux cartilages ou à d'autres causes comme l'arthrose. [19]

II.1.5 Effets indésirables et contre-indications

Éviter durant la grossesse et l'allaitement en raison du manque de données toxicologiques. Généralement sans effet indésirable notable. Rarement, malaises gastro-intestinaux. Une augmentation de la dose de base (1 500 mg par jour) peut entraîner des selles molles.

II.2. La Chondroïtine sulfate

II.2.1. Aspect général

Données générales	
Nom	Chondroïtine sulfate
Autres noms	Sulfate de chondroïtine, Glycosaminoglycan (GAG)
Masse moléculaire	463,37 g/mol
Formule chimique	$C_{13}H_{21}NO_{15}S$
Origine	Endogène, crustacés, poissons, bovins, etc.

La chondroïtine est également un des principaux constituants du cartilage. Elle est naturellement produite par l'organisme. Il s'agit aussi, tout comme la glucosamine sulfate, d'un glycosaminoglycane présent dans le tissu conjonctif.

Elle est présente dans les os, la peau, la cornée et la membrane des artères. Elle contribue à la formation et à l'entretien du tissu cartilagineux. Le rôle de ce tissu est d'assurer

la rétention de l'eau dans le cartilage et son élasticité, ainsi que la solidité et la souplesse des articulations.

On lui donne de nombreux noms comme : chondroïtine sulphate en anglais, polysulfate de chondroïtine, chondroïtin sulfuric acid, chonsurid, ou encore chondroïtine sulfurique sulfate.

II.2.2. Propriétés

La chondroïtine sulfate a comme fonction première de maintenir la pression osmotique en absorbant l'eau et d'aider à hydrater le cartilage. Il contribue aussi à la flexibilité et à l'élasticité de l'os.

Ce qui est encore plus important, c'est qu'il sert d'agent chondroprotecteur en protégeant le cartilage contre les réactions enzymatiques et contre les dommages dus aux radicaux libres (y compris le monoxyde d'azote largué par les chondrocytes).

Tout comme la glucosamine sulfate, la chondroïtine sulfate a des effets structuromodulateurs et anti-inflammatoires [1], [2]

En effet, elle :

- augmente la synthèse de protéoglycanes et de l'acide hyaluronique,
- diminue de manière dose dépendante la collagénase et l'élastase par liaisons entre les sulfates chargés positivement et les enzymes chargés négativement),
- réduit la N-acétyl-glucosaminidase,
- inhibe l'activité collagénolytique des chondrocytes,
- prévient la dégradation des hyaluronanes par la hyaluronidase (par compétition),
- augmente la concentration en acide hyaluronique du liquide synovial,
- protège le chondrocyte de l'action cytotoxique du NO.

De même, concernant les effets ant-inflammatoire, la chondroïtine sulfate :

- possède un effet équivalent à l'acide acétylsalicylique,
- abaisse de 20 % le taux des leucocytes du liquide synovial (au bout de 5 jours),
- réduit des taux de protéines synoviales,
- diminue l'activité de la phospholipase A2,
- réduit l'activité chimiotactique et phagocytaire,
- diminue la production des enzymes lysosomiales,
- réduit les dommages entraînés par les radicaux oxygénés.

II.2.3. Etudes cliniques

II.2.3.1. Chondroïtine et arthrose

Les premières études sur la chondroïtine sulfate comme chondroprotecteur ont été effectuées entre 1983 et 1991 (non publiées).

Quatre études [20-23] ont évalué en double aveugle l'effet sur la symptomatologie de l'arthrose, versus placebo, du sulfate de chondroïtine, dosé de 800 mg/j à 1200 mg/j sur au total 392 patients pendant trois à douze mois. L'ensemble de ces études a montré sous sulfate de chondroïtine une amélioration de la mobilité, une réduction du gonflement, une diminution de la douleur, une baisse de l'indice algofonctionnel et une moindre utilisation d'un antalgique, le paracétamol.

Le sulfate de chondroïtine a été jugé par les cliniciens et les patients deux fois plus efficace que le placebo pour une tolérance similaire. Le temps de marche pour parcourir 20 mètres a été réduit de 11 % alors qu'il n'a pas été modifié sous placebo. Le sulfate de chondroïtine présente même un effet rémanent sur l'indice algofonctionnel, la douleur à l'effort et l'état clinique perçu par le thérapeute.

Trois études [24-26] ont testé (en double aveugle contre placebo) sur au total 269 patients à long terme (1 à 3 ans), l'effet du sulfate de chondroïtine (800 à 1200 mg/j) sur les lésions de l'arthrose visibles en radiologie. Le score de la douleur, la mobilité et l'indice algofonctionnel ont été améliorés sous sulfate de chondroïtine. Le nombre de patients présentant une nouvelle érosion arthrosique a été réduit sous sulfate de chondroïtine.

S'il existait déjà un pincement articulaire, de nouvelles érosions étaient survenues chez 8,8 % des patients sous sulfate de chondroïtine contre 29,4 % sous placebo.

Les taux des marqueurs de dégradation du cartilage et de dégradation osseuse augmentent sous placebo alors qu'ils diminuent sous sulfate de chondroïtine, témoignant d'un arrêt de la progression de l'arthrose avec le sulfate de chondroïtine et d'une aggravation de l'arthrose avec le placebo.

De plus, en 2000, les auteurs de deux synthèses (sept études réunissant 373 sujets et neuf études réunissant 799 sujets) concluaient à la supériorité de la chondroïtine sur un placebo pour soulager la douleur liée à l'arthrose. [32], [33]

II.2.3.2. Chondroïtine et effet anti-inflammatoire

Une étude [27] en double aveugle sur 114 patients a évalué l'effet de la prise de sulfate de chondroïtine versus placebo sur la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Au bout de 3 mois de prise de sulfate de chondroïtine, la consommation d'anti-inflammatoires a été réduite de moitié (1/3 sous placebo). Deux mois après l'arrêt du traitement, elle était toujours réduite de moitié, l'intensité de la douleur avait diminué de moitié (27 % sous placebo) et l'indice algofonctionnel d'un tiers (14 % sous placebo).

*

Une deuxième étude en double aveugle [28] a comparé un groupe de 74 patients traités par sulfate de chondroïtine (1200 mg/j) durant 3 mois puis suivis pendant 3 mois, à un groupe de 72 patients traités par un anti-inflammatoire non stéroïdien, le Diclofénac (150 mg/j) durant 1 mois puis suivis pendant 5 mois. À la fin du suivi, l'indice algofonctionnel avait baissé de 29,7 % sous Diclofénac et de 64,4 % sous sulfate de chondroïtine, soit de plus du double.

Une étude [29] a évalué l'association de sulfate de chondroïtine (1200 mg/j) et d'Ibuprofène (1200 mg/j) versus Ibuprofène seul, chez 100 patients ayant reçu un traitement avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant 30 jours dans les trois mois précédents. L'indice algofonctionnel et le score de la douleur étaient davantage améliorés sous l'association tout en ayant une meilleure tolérance.

Des effets secondaires ont entraîné l'arrêt du traitement chez un tiers des patients sous Ibuprofène seul, tandis qu'aucun effet secondaire n'est apparu avec l'association Ibuprofène plus sulfate de chondroïtine. Celui-ci a donc inhibé les effets secondaires de l'Ibuprofène.

*

Une étude récente a examiné l'utilisation intermittente de chondroïtine sulfate dans le traitement de l'arthrite du genou. 84 personnes de plus de 40 ans, souffrant d'arthrite de l'un ou des deux genoux, ont terminé cette étude qui a duré un an.

Les participants ont reçu quotidiennement de façon aléatoire 800 mg de sulfate de chondroïtine pendant les 3 premiers mois ainsi que pendant les 7^e, 8^e et 9^e mois, ou un placebo. Ils n'ont reçu aucun traitement entre les 4^e et 6^e mois ni entre les 10^e et 12^e mois de l'étude. Contre la douleur, les sujets étaient autorisés à prendre de l'Acétaminophène (jusqu'à 4 g par jour).

La douleur dans le genou et sa mobilité se sont significativement améliorées dans le groupe prenant du sulfate de chondroïtine par rapport aux sujets sous placebo. La durée de marche était également améliorée de façon significative. La prise moyenne d'analgésiques était significativement moins importante dans le groupe traité que dans celui sous placebo.

De précédentes études avaient montré les effets bénéfiques du sulfate de chondroïtine, mais c'est la première fois que l'on démontre qu'il ne doit pas nécessairement être pris de façon continue pour être efficace. [30]

II.2.3.3. Association Glucosamine sulfate et Chondroïtine Sulfate

Deux études cliniques randomisées en double aveugle, contrôlée contre placebo, ont évalué sur l'arthrose du genou, l'efficacité sur 34 hommes de l'association de chlorure de glucosamine (1500 mg/j), de chondroïtine sulfate (1500 mg/j) et d'ascorbate de manganèse (228 mg/j) dans la première étude [33] et l'effet sur 93 hommes de l'association de chlorure de glucosamine (1000 mg x 2/j), de chondroïtine sulfate (800 mg x 2/j) dans la seconde [34].

Dans la première étude, les scores de symptômes et de la douleur sont diminués sans modification du temps de marche par rapport au placebo. Dans la deuxième étude, la consommation d'antalgique a été significativement réduite et l'indice algofonctionnel de Lequesne a été deux fois mieux amélioré que sous placebo.

Dans les deux études, les effets secondaires étaient similaires au placebo. Enfin, une autre étude [35] a montré que la prise d'une association de glucosamine et de chondroïtine sulfate a permis de réduire les craquements, la douleur et le gonflement temporo-mandibulaires chez des patients souffrant de désordre temporo-mandibulaire chronique.

Les données de l'ensemble des recherches menées à ce jour indiquent que la glucosamine et la chondroïtine soulagent les symptômes de l'arthrose légère à modérée (douleur, mobilité restreinte).

L'étude GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), financée par les National Institutes of Health des Etats-Unis, est parue en février 2006 et incluait 1 500 sujets. Elle a été publiée dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*. [36].

Noter que la combinaison glucosamine-chondroïtine a donné de bons résultats chez les sujets souffrant de douleurs modérées à graves.

Par ailleurs, les résultats de deux essais cliniques à long terme (trois ans chacun, 414 sujets en tout) indiquent que l'action de la glucosamine, en plus de ses effets sur les symptômes, peut contribuer à freiner l'évolution de la maladie. [36], [37]

La glucosamine et le chondroïtine sulfate sont donc les deux substances chondroprotectrices, à la fois structuromodulatrices et anti-inflammatoires, pouvant permettre une réduction des lésions arthrosiques et des douleurs articulaires.

II.2.4. Effets indésirables – Contre-indications

Pas d'effet toxique connu. Rarement, elle peut causer de légers problèmes gastro-intestinaux. Femmes enceintes ou allaitantes, demandez conseil à votre médecin.

II.3. Le MSM

II.3.1. Aspect général

Données générales	
Nom	Méthyl Sulfonyl Méthane
Autres noms	Dimethyl Sulfone Methane Sulfonylbis Sulfonylbismethane Dimethyl sulphone (DMSO 2) Methyl sulfone Sulfonyl sulfur
Masse moléculaire	94,1338 g/mol
Formule chimique	C ₂ H ₆ O ₂ S
Origine	Naturelle (fruits, légumes viandes, etc), endogène

Le Méthyl Sulfonyl Méthane est un composé soufré présent en très faible quantité dans de nombreux aliments : fruits, légumes, grains, lait, algues, viandes, fruits de mer, etc.

Il provient généralement de l'oxydation d'un sous produit de la pulpe de bois (la lignine de pin).

Bien qu'on le retrouve dans de nombreux produits naturels, sa fabrication en composé pur relève d'une transformation en laboratoire pour obtenir une poudre blanche au goût relativement amer.

Chez l'homme, on le retrouve essentiellement au niveau des muscles, tissus conjonctifs, de la peau, des cheveux, des cartilages, et de certaines protéines comme celles que l'on retrouve au niveau des phanères, la kératine. Indispensable, le MSM agit sur de nombreux paramètres de la santé : inflammations, allergies, stress, brûlures...

Découvert dans les années 70 par des chercheurs américains, il est d'abord utilisé en médecine vétérinaire, pour traiter les troubles inflammatoires d'ordre musculaire et osseux chez les animaux.

En 1999 et en 2003, deux livres ont contribué à populariser son utilisation chez l'homme avec un grand succès, puisqu'en 2003 il s'est vendu pour 115 millions de dollars de ce supplément alimentaire aux Etats Unis.

II.3.2. Propriétés

Il a été montré que le MSM avait des propriétés anti-inflammatoires lors de maladies articulaires [36] et antioxydantes. [37]

Le MSM a aussi été utilisé cliniquement contre l'ostéoarthrite et contre l'arthrite dégénérative (amélioration de 80% au bout de 6 semaines à raison de 750 mg par jour). [38]

Le MSM contribue à maintenir les articulations en bonne santé car il ajoute aux bienfaits de la glucosamine pour maintenir l'intégrité du cartilage ainsi que la flexibilité et la mobilité des articulations.

II.3.3. Etudes cliniques

Dans une étude menée sur 16 patients souffrant d'arthrite dégénérative, 10 patients ont été traités avec 2250 mg/j de MSM pendant 6 semaines et 6 patients ont reçu un placebo : 8 des 10 patients ont ressenti un soulagement à la douleur au bout des 6 semaines, un seul patient traité par placebo a ressenti une amélioration. [41]

De même, le MSM semblerait réduire la durée et le besoin de séance de kinésithérapie nécessaires pour traiter les blessures des athlètes. [41] Selon les résultats d'une étude, parue en juin 2004 dans la publication *Clinical Drug Investigations*, une amélioration significative de la mobilité des articulations a été observée chez les participants ayant ingéré une combinaison de glucosamine et de MSM (118 participants, 8 semaines).

Bien que chacun de ces produits soit associé au soulagement des douleurs causées par l'arthrose, c'est la combinaison des deux qui agit le mieux, selon les docteurs P.R. Usha et M.U.R. Naidu, du Nizam's Institute of Medical Sciences, à Hyberabad, en Inde. [42]

Les résultats de deux essais récents de bonne qualité méthodologique indiquent que le MSM, peut soulager les douleurs de l'arthrose. Au cours de l'essai le plus récent, 50 sujets souffrant d'arthrose du genou ont reçu 6 g de MSM (dose recommandée par les praticiens) par jour ou un placebo durant 12 semaines. Par rapport au groupe placebo, les sujets traités ont connu une légère diminution de leur douleur et de leurs raideurs articulaires, ainsi qu'une amélioration de l'amplitude de leurs mouvements. [43]

Des résultats similaires avaient été obtenus au cours d'une étude antérieure d'une durée de 12 semaines, au cours de laquelle on avait comparé les effets du MSM (1,5 g par jour), de la glucosamine, d'une association des deux et d'un placebo. Les trois traitements ont réduit les douleurs de façon équivalente par rapport au placebo. [44]

II.3.4. Effets indésirables – Contre-indications

Pas d'effet toxique connu. [38], [45]

II.4. La Griffes du Diable (*Harpagophytum procumbens*)

II.4.1. Élément de botanique

Données générales		
Règne	<i>Plantae</i>	Nom vernaculaire : Griffes du Diable, racine de Windhoek
Division	<i>Magnoliophyta</i>	Synonymes : -
Classe	<i>Magnoliopsida</i>	
Ordre	<i>Scrophulariales</i>	Partie utilisée : racine secondaire.
Famille	<i>Pedaliaceae</i>	
Genre	<i>Harpagophytum</i>	Plante herbacée vivace de la famille des <i>Pedaliaceae</i> , aux feuilles alternes aux limbes ovoïdes et aux fleurs en trompette rouge violacé.
Nom Latin	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Sa racine plonge profondément dans le sol pour se diviser en racines secondaires aux lourds tubercules, seuls utilisés en pharmacie.

C'est une plante médicinale dont la racine est inscrite dans la pharmacopée européenne avec l'indication « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures ».

II.4.2. Propriétés

En 1989, la Commission E allemande approuvait l'usage de la racine de griffes du diable pour traiter l'inappétence et la dyspepsie, de même que pour contribuer au traitement des troubles dégénératifs du système locomoteur (le squelette, les muscles, les articulations).

En 1996, l'ESCOP (l'European Scientific Cooperative on Phytotherapy) reconnaissait également son efficacité pour traiter le manque d'appétit et la dyspepsie, de même que pour contrer la douleur accompagnant l'arthrose et la tendinite.

L'harpagophytum a pour principaux effets une action anti-inflammatoire, il soulage les douleurs articulaires. L'amertume de l'harpagophytum stimule et tonifie le système digestif.

Nombre de troubles arthritiques s'associent à une mauvaise digestion et à une mauvaise assimilation ; l'effet stimulant de cette plante sur l'estomac et la vésicule biliaire contribue à sa valeur thérapeutique comme remède anti-arthritique.

II.4.3. Etudes cliniques

Les résultats de plusieurs essais cliniques, avec ou sans groupe placebo, indiquent que la racine de griffe du diable peut améliorer la mobilité et soulager sensiblement la douleur dans les cas de troubles musculo-squelettiques, notamment l'arthrite et les maux de dos. [46-50]

Des essais cliniques comparatifs ont également démontré que la plante était aussi efficace que la diacérhéine [51] pour soulager l'arthrite et que le rofécoxib (le Vioxx[®]) - qui a été retiré du marché en septembre 2004 à cause de ses effets indésirables - pour soulager les douleurs lombaires [52].

Au cours d'un essai clinique à double insu mené auprès de 63 patients, des chercheurs ont constaté que, en plus d'agir sur les articulations et les tendons, la plante favorisait la détente musculaire, sans pour autant exercer une action sur le système nerveux central. [53]

La grande majorité de ces études ont porté sur des extraits normalisés fabriqués en Europe (le Doloteffin[®], l'Harpadol[®], le LI 174[®], le WS 1531[®]).

Les recherches semblent indiquer que l'action anti-inflammatoire de la griffe du diable serait différente de celle des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En effet, plutôt que de s'attaquer aux prostaglandines, la griffe du diable réduit la production des leucotriènes qui sont d'autres substances impliquées dans le processus d'inflammation [54-56].

Plusieurs experts affirment qu'un extrait complet est plus efficace que ses composés actifs pris séparément [57].

II.4.4. Effets indésirables – Contre-indications

Contre-indiqué en cas d'ulcère gastrique ou d'ulcère du duodénum. En cas de calculs biliaires, consulter un médecin avant de prendre de la racine de griffe du diable. Des essais sur des animaux ont démontré que la plante pouvait agir sur le rythme cardiaque et la tension artérielle.

Il serait donc prudent, pour les personnes qui souffrent de troubles cardiovasculaires, de consulter un médecin avant de prendre de la racine de griffe du diable.

II.5. L'acide hyaluronique

II.5.1. Aspect général

Données générales		
Nom	Acide hyaluronique	L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane réparti largement parmi les tissus conjonctif, épithélial et nerveux.
Autres noms	Hyaluronan, Hyaluronate	
Masse moléculaire	-	On le trouve, par exemple, dans l'humeur vitrée et le liquide synovial.
Formule chimique	$(C_{13}H_{11}O_9N)_n$	
Origine	Crête de coq, fermentation bactérienne, endogène	C'est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire. Il contribue de façon significative à la

prolifération et à la migration des cellules.

La structure chimique de l'acide hyalobiuronique a été déterminée dans les années 1950 dans le laboratoire de Karl Meyer.

L'acide hyaluronique est un polymère de disaccharides eux-mêmes composés d'acide D-glucuronique et de D-N-acétylglucosamine, liés entre eux par des liaisons glycosidiques alternées beta-1,4 et beta-1,3. Les polymères de cette unité récurrente peuvent avoir une taille entre 10^2 et 10^4 kDa *in vivo*.

L'acide hyaluronique est constituée d'environ 50 000 unités dissaccharidiques, elle est de la taille importante et a l'aspect d'un gel.

II.5.2. Propriétés

L'acide hyaluronique est présent naturellement dans divers tissus du corps, comme la peau, le cartilage. Il est donc adapté aux applications biomédicales visant ces tissus. Le premier produit biomédical à base d'acide hyaluronique, « Healon », a été développé dans les années 1970 et approuvé pour des usages en chirurgie ophtalmique (i.e. transplantation de cornée, cataracte, glaucome, etc.).

L'acide hyaluronique est également utilisé pour traiter l'arthrose du genou. De tels traitements sont administrés sous forme d'injections dans l'articulation du genou et on leur prête le pouvoir d'augmenter la viscosité du liquide synovial et de lubrifier ainsi l'articulation.

Depuis quelques années, il est utilisé en médecine esthétique comme produit de comblement de rides. Des produits à base d'acide hyaluronique tels que « Restylane » (Laboratoire Q-Med) ou « Surgiderm » (Laboratoire Cornéal) sont utilisés par les médecins en remplacement du collagène car l'acide hyaluronique réduit les risques d'allergies et dure plus longtemps (6 à 12 mois). De plus, sa résorption empêche tout accident définitif.

Il peut aussi être utilisé lors de soins post-opératoires pour favoriser la reconstitution des tissus, principalement après une opération de la cataracte. L'acide hyaluronique est désormais couramment utilisé comme ingrédient de produits de beauté en raison de ses propriétés hydratantes.

II.5.3. Etudes cliniques

La recherche clinique concernant l'acide hyaluronique est que très peu avancé à l'heure actuelle. L'acide hyaluronique est généralement utilisée pour le traitement de l'arthrose du genou dans un traitement nommé « viscosupplémentation ». [58]

Ce traitement est administré par injections dans l'articulation du genou dans le but d'améliorer la viscosité du liquide présent au niveau de l'articulation. Cette supplémentation en acide hyaluronique permet donc de lubrifier et de rembourrer l'articulation tout en produisant un effet analgésique.

Il a également été suggéré que l'acide hyaluronique entraîne des effets biochimiques positifs sur les cellules du cartilage. Cependant, certaines études contrôlées par placebo ont jeté le doute sur l'efficacité des injections directes d'acide hyaluronique. Ces injections sont à recommander avant tout comme une ultime alternative à la chirurgie. [59] [60]

L'administration par voie orale de l'acide hyaluronique a récemment été suggérée, bien que son efficacité doive encore être plus amplement démontrée. À l'heure actuelle, il existe quelques études cliniques préliminaires qui suggèrent que l'administration orale d'acide hyaluronique a un effet positif sur l'arthrose et ses conséquences.

Grâce à sa grande biocompatibilité et de sa présence dans la plupart des matrices extracellulaires des tissus humains, l'acide hyaluronique gagne constamment en popularité comme un biomatériau essentiel dans la recherche en génie tissulaire. [61] [62]

De plus, très récemment, en 2007, l'EMA (*European Medicines Agency*) a approuvé l'utilisation de l'acide hyaluronique dans le traitement de l'arthrose de la cheville et de l'épaule. [63]

II.5.4. Effets indésirables – Contre-indications

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'effets indésirables ou de contre-indications à l'utilisation d'acide hyaluronique en temps que complément alimentaire.

II.6. Le Curcuma

II.6.1. Elément de botanique

Données générales		
Règne	<i>Plantae</i>	Nom Vernaculaire : Curcuma, Safran des Indes.
Division	<i>Magnoliophyta</i>	Nom Latin (Synonymes) : aucun.
Classe	<i>Magnoliopsida</i>	Parties utilisées : rhizome.
Ordre	<i>Scrophulariales</i>	
Famille	<i>Pedaliaceae</i>	Le Curcuma est une plante herbacée rhizomateuse vivace de la famille des <i>Zingiberaceae</i> .
Genre	<i>Harpagophytum</i>	
Nom Latin	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Elle est originaire d'Asie du sud. Il est largement cultivé en Inde et dans une moindre mesure en Chine, à Taiwan, au Japon, en Birmanie, en Indonésie et en Afrique.

C'est un des principaux ingrédients du curry, mélange d'épices omniprésent dans la cuisine indienne. En Asie, on a depuis longtemps découvert qu'ajouté aux aliments, le rhizome réduit en poudre permettait d'en conserver la fraîcheur, la saveur et la valeur nutritive.

Ainsi, bien avant l'époque des conservateurs synthétiques, le curcuma jouait un rôle primordial comme additif alimentaire. Son nom chinois, *Jianghuang*, signifie « gingembre jaune », une allusion au fait qu'il est de la même famille botanique que le gingembre et à la remarquable couleur de son rhizome qu'on a utilisé comme colorant et teinture.

En médecine ayurvédique (médecine traditionnelle de l'Inde), de même que dans les médecines traditionnelles de la Chine, du Japon, de la Thaïlande et de l'Indonésie, le curcuma est considéré comme un tonique du système digestif et un remède contre les troubles de la digestion. En fait, ces propriétés sont pour ainsi dire universellement reconnues, si bien que le rhizome est commercialisé dans le monde entier

II.6.2. Constituants chimiques

Au cours des 10 dernières années, des substances auxquelles on a donné le nom de curcuminoïdes ont été isolées du rhizome de *Curcuma longa*.

La curcumine est le principal composé que l'on retrouve dans la classe des curcuminoïdes. Il s'agit d'antioxydants très puissants.

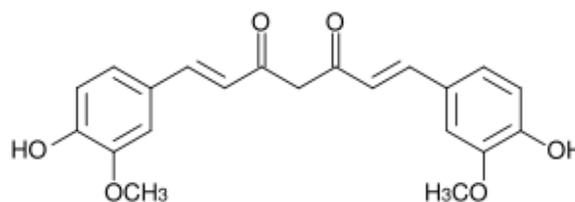
Cette puissante activité antioxydante pourrait expliquer un grand nombre des indications médicinales traditionnelles de cette plante (notamment en médecine Ayurvédique) comme les troubles inflammatoires (soulagement des douleurs arthritiques, rhumatismales ou menstruelles, traitement de certaines inflammations cutanées, ophtalmologiques, etc.)

Outre la présence de ces molécules, le rhizome de curcuma renferme bon nombre de vitamines, minéraux et autres micronutriments d'intérêt. Le tableau ci-dessous récapitule les différentes valeurs (pour 100g de poudre de rhizome de curcuma) de ces composés.

II.6.3. Propriétés de la Curcumine

La curcumine est le pigment principal du curcuma. C'est un pigment polyphénolique qui donne la couleur jaune caractéristique à la poudre de rhizome de curcuma.

La curcumine existe sous deux formes : Kéto-curcumine et Enol-curcumine qui ont les mêmes propriétés. La molécule ci-contre est une forme à plat de la conformation « kéto » de la curcumine.



La curcumine est un puissant antioxydant (plus actif que la vitamine E), un puissant antiseptique et antibactérien, ainsi qu'un puissant anti-inflammatoire car elle inhibe la Cyclooxygénase 2 (ou Cox-2) ainsi que le facteur NF Kappa-B impliqué dans les processus inflammatoires.

Des extraits de curcuma concentrés en curcumines sont proposés comme complément alimentaire pour contribuer à la protection cellulaire générale ou dans des situations pathologiques de gênes articulaires.

De même, des études (plus de détails en partie II.17. [Etudes cliniques sur les propriétés de la curcumine](#)) ont permis de mettre en évidence des propriétés : anticancéreuses, anti-dyspepsique, bénéfiques sur les cellules neuronales, anti-cholestérolémiantes ainsi que des propriétés protectrices du foie et du système gastrique.

II.6.4. Etudes cliniques sur les propriétés de la curcumine

II.6.4.1. Propriétés anti-inflammatoires

Plusieurs essais préliminaires ont tenté d'évaluer l'efficacité du curcuma pour soulager l'inflammation, avec des résultats très prometteurs. [64-67]

Les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine proviennent du fait que celle-ci permet d'inhiber la biosynthèse des eicosanoïdes impliquées dans les processus inflammatoires. [68]

Par exemple, au cours d'un essai comparatif croisé publié en 1980 et portant sur 18 sujets souffrant d'arthrite rhumatoïde, la prise de 1 200 mg de curcumine par jour durant deux semaines a réduit les symptômes des participants (par exemple les raideurs matinales).

En 1986, au cours d'un essai clinique sur 45 sujets, la curcumine (1 200 mg par jour) a été aussi efficace que la phénylbutazone pour soulager les douleurs postopératoires. [64]

Par ailleurs, des chercheurs indiens se sont intéressés aux effets thérapeutiques de la curcumine sur l'inflammation oculaire. Bien que positifs, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence à cause de l'absence d'un groupe témoin. [69], [70]

II.6.5. Effets indésirables – Contre indications

Le curcuma et les curcuminoïdes sont déconseillés aux femmes enceintes ou allaitantes à de fortes doses.

Partie III : méthode de préparation du produit fini

- Formule de fabrication
- Procédé de fabrication
- Contrôle de qualité en cours de fabrication
- Spécifications du matériel utilisé
- Validation du procédé

Documents disponibles sur simple demande.

Bibliographie

1. Deal C.L., Moskowitz R.W. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitine sulphate, and collagene hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am.*; 25(2):379-395.
2. Nutranews, Le traitement nutritionnel de l'arthrose, 01 Novembre 1999, www.nutranews.com.
3. Vetter G. *Dtsch. Med.*,1965;16(3):446-449
4. VETTER G. Topical therapy of arthroses with glucosamines. *Munch Med Wochenschr.*, 1969;111(28): 1499-1502.
5. VINEL P, ANKLEVICS J, BAYOURTHE L. Études cliniques sur de nouvelles drogues de l'arthrose. *Sem Hop Ther.*, 1971;47 (10): 839-843.
6. DROVANTI A, BIGNINAMINI AA, ROVATI AL. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: A placebo-controlled double-blind investigation. *Clin Ther*, 1980 ;3 :260.
7. PUJALTE JM, LLAVORE E, YLESCUPIDES FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.*, 1980 ;7 (2):110-114.
8. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., Lee R.L., Lejeune E., Bruyère O., Giacovelli G., Henrotin Y., Dacre J.E., Gosset C. Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001; 27;357(9252):251-6.
9. ROVATI L.C. Clinical Research in osteoarthritis : Design and results of short-term and long-term trial with disease-modifying drugs. *Int J Tiss Reac.*, 1992;14: 243.
10. VAZ A L. Double-blind clinical evaluation of relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin.*, 1982;8 (3):145-149.
11. NOACK W , FISCHER M, FOSTER KK. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage*, 1994; 2 (1): 51-59.
12. MÜLER-FASSBENDER h, BACH GK, HAASE W. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage*, 1994;2(1):61-69.
13. QIU X.G., GAO N.S., GIACOVELLI G., ROVATI L., SETNIKAR I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in Patients with knee osteoarthritis. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1998;48 (5):469-474.
14. THIE N.M., PRASAD N.G., MAJOR P.W. J. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *Rheumatol. Jun.*, 2001;28(6):1347-55.
15. Vaz AL. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin*, 1982;8:145-149.
16. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
17. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002946.
18. 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.* 2003 Jul 14;163(13):1514-22
19. Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *Br J Sports Med.* 2003 Feb;37(1):45-9.
20. FLEISH AM, MERLIN C, IMHOFF A. One year randomized, double-blind placebo controlled study with oral sulfate de chondroitine in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 1997;5 (1): 70.
21. BOURGEOIS P, CHARLES G, DEHAIS J. DELCAMBRE B, KUNTZ JL, ROZENBERG S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day versus chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day versus placebo. *Osteoarthritis and cartilage*, 1998 ;6 (Suppl):25-30.
22. BUCSI L, POOR G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 1998 ;6 (Suppl): 31-36.
23. MAZIERES B, COMBE B, PHAN VAN A, TONDUT J, GRYNFELTT M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*, 2001;28(1):173-81.
24. MAZIÈRES B, LOYAU G, MENKES CJ, VALAT JP, DREISER RL, CHARLOT J, MASOUNABE-PUYANNE A. Le Chondroitine sulfate dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Rev Rhum Mal Ostéoartic.*, 1992;59 (7-8): 466-472.

25. MORREALE P, MANOPULO R, GALATI M: Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofénac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J rheumatol.*, 1996;23:1835.
26. FLEISH AM, MERLIN C, IMHOFF A. One year randomized, double-blind placebo controlled study with oral chondroitine sulfate in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 1997;5 (1):70.
27. BOURGEOIS P, CHARLES G, DEHAIS J, DELCAMBRE B, KUNTZ JL, ROZENBERG S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day versus chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day versus placebo. *Osteoarthritis and cartilage*, 1998;6 (Suppl):25-30.
28. BUCSI L, POOR G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 1998;6 (Suppl):31-36.
29. VERBRUGGEN G, GOEMAERE S, VEYS E M. Chondroitin sulfate : S/DMOAD (Structure/Disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment the finger joint osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 1998;6 (Suppl):37-38.
30. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E, Fioravanti A, Matoso L, Vignon E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis and cartilage*, 2004 ;12 :269-276.
31. McAlindon TE, LaValley MP, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
32. 2. Leeb BF, Schweitzer H, et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000 Jan;27(1):205-11.
33. LEFFLER CT, PHILIPPI AF, LEFFLER SG, MOSURE JC, KIM PD. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med.*, 1999;164 (2): 85-91.
34. DAS AM, HENDSONVILLE NC, EITEL J, HAMMAD T. Efficacy of a new class of agents (glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate) in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Mil Med.*, 1999;164 (3): 180-185.
35. SHANKLAND WE 2nd. The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ : a preliminary report of 50 patients. *Cranio.*, 1998;16 (4): 230-235.
36. Reginster JY, Deroisy R, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001 Jan 27;357(9252):251-6.
37. Pavelka K, Gatterova J, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002 Oct 14;162(18):2113-23.
38. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in Medicine. *Alternative Medicine Review*, 2002;7(1):22-44.
39. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of diméthyl sulfoxyde on the oxidative function of human neutrophils. *J. Lab. Clin. Med.*, 1982;110:91-96.
40. Jacob S.W., Appleton J. MSM: the definitive guide. A comprehensive review of the science and therapeutics of methylsulfonylmethane. Topanga, CA: Freedom press, 2003: 107-121.
41. Lawrence R.M. Lignisul MSM (methylsulfonylmethane) a double blind study of its use in degenerative arthritis. Manufacturer of MSM. www.msm.com
42. <http://www.reseaproteus.net/fr/Actualites/Nouvelles/Fiche.aspx?doc=2004080300>
43. Kim LS, Axelrod LJ, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Mar;14(3):286-94. Étude commentée dans : Kelly Janis. Methylsulfonylmethane offers relief in knee OA. *Medscape Medical News*, 29 août 2005, *WebMD*.
44. Usha PR, Naidu MUR. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combinations. *Clin Drug Invest* 2004;24:353-63. Étude mentionnée et résumée dans : Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R127.
45. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in Medicine. *Alternative Medicine Review*, 2002;7(1):22-44.
46. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (Ed). *Harpagophyti radix*, *ESCOP Monographs on the Medicinal Uses of Plants Drugs*, Centre for Complementary Health Studies, Université d'Exeter, Grande-Bretagne, 1996.
47. Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt C, Zappe H. Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16(2):118-29.

48. Chrubasik S, Thanner J, Kunzel O, Conradt C, Black A, Pollak S. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary Harpagophytum extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine*, 2002;9(3):181-94.
49. Laudahn D, Walper A. Efficacy and tolerance of Harpagophytum extract LI 174 in patients with chronic non-radicular back pain. *Phytother Res*, 2001;15(7):621-4.
50. Wegener T. Degenerative diseases of the musculoskeletal system--overview of current clinical studies of Devil's Claw (Harpagophyti radix). *Wien Med Wochenschr*, 2002;152(15-16):389-92.
51. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*, 2000;7(3):177-83.
52. Chrubasik S, Model A, Black A, Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology (Oxford)*, 2003;42(1):141-8.
53. Gobel H, Heinze A, Ingwersen M, Niederberger U, Gerber D. Effects of Harpagophytum procumbens LI 174 (devil's claw) on sensory, motor und vascular muscle reability in the treatment of unspecific back pain. *Schmerz*, 2001;15(1):10-8.
54. Moussard C, Alber D, Toubin MM, Thevenon N, Henry JC. A drug used in traditional medicine, harpagophytum procumbens: no evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1992;46(4):283-6.
55. Whitehouse LW, Znamirowska M, Paul CJ. Devil's Claw (Harpagophytum procumbens): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. *Can Med Assoc J* 1983;1;129(3):249-51.
56. Loew D, Mollerfeld J, Schrodter A, Puttkammer S, Kaszkin M. Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;69(5):356-64.
57. Wegener T. Therapy of degenerative diseases of the musculoskeletal system with South African devil's claw (Harpagophytum procumbens DC). *Wien Med Wochenschr*, 1999;149(8-10):254-7.
58. Puhl W; Scharf P (July 1997). "Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis". *Ann Rheum Dis* **56** (7): 637–40. PMID 9486013.
59. Is there any info on Durolane, a gel for osteoarthritis of the knee?
60. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study - Karlsson et al. 41 (11): 1240 – Rheumatology
61. doi=10.1016/j.biomaterials.2004.02.067 Northwestern University.
62. Development of Biodegradable Scaffold for Dermo-Epidermal Skin Grafts, Questions and answer for an article on skin reconstruction, http://www.biomateria.com/bio_skin_3.htm
63. "Hylan G-F 20 (Synvisc) approved by EMEA for pain due to ankle and shoulder OA". National Health Service. Retrieved on 2007-07-09.
64. Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin (diferuloyl methane) in patients with postoperative inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986 Dec;24(12):651-4.
65. Kulkarni RR, Patki PS, et al. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Ethnopharmacol* 1991 May-Jun;33(1-2):91-5.
66. Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin (diferuloyl methane) *Indian J Med Res*. 1980 Apr;71:632-4. No abstract available. Étude mentionnée dans la synthèse de la note 22, ci-dessous.
67. Chainani-Wu N. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*) *J Altern Complement Med*. 2003 Feb;9(1):161-8.
68. Srivastava, KC; Bordia A; Verma SK (April 1995). "Curcumin, a major component of the food spice turmeric (*Curcuma longa*), inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets". *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **52** (4): 223–7.
69. Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, et al. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res* 1999 Jun;13(4):318-22.
70. Lal B, Kapoor AK, Agrawal PK, et al. Role of curcumin in idiopathic inflammatory orbital pseudotumours. *Phytother Res*. 2000 Sep;14(6):443-7.