

ACTIVITÉ ANTALGIQUE DE LA GLUCOSAMINE DANS L'ARTHROSE : Quoi de neuf en 2006 ?

J.Y. REGINSTER (1), F. RICHY (2), O. BRUYERE (2)

RÉSUMÉ : La glucosamine est largement utilisée comme traitement symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs. Deux études récentes, l'une européenne, l'autre nord-américaine apportent des pistes de réflexion intéressantes sur le type de molécule et la posologie à utiliser. Leurs résultats sont en accord avec les données pharmacocinétiques et précliniques récentes qui expliquent le mode d'action de la glucosamine dans l'arthrose.

MOTS-CLÉS : Arthrose - Symptômes - Traitement - Glucosamine - Chondroïtine

GLUCOSAMINE AS A PAIN-MODIFYING DRUG IN OSTEOARTHRITIS
WHAT'S NEW IN 2006

SUMMARY : Glucosamine is widely used as a symptom-modifying drug in osteoarthritis. New clinical trials, from Europe and the United-States bring some clarification regarding the optimal formulation and doses to be used in knee osteoarthritis. Their results are supported by new pharmacokinetic and pre-clinical studies, explaining the mode of action of glucosamine in osteoarthritis.

KEYWORDS : Osteoarthritis - Symptoms - Treatment - Glucosamine - Chondroitin

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, la glucosamine a été proposée comme un traitement de première ligne des manifestations symptomatiques de l'arthrose (douleur et limitation de fonction). Il existe un faisceau convergent d'études, de qualités méthodologiques pour le moins variables, suggérant, en effet, que cette molécule pourrait améliorer, dans un délai de 4 à 6 semaines, les symptômes présentés par des patients arthrosiques. Bien que deux études rigoureuses (1, 2) aient confirmé, sur une durée de 3 ans, que le sulfate de glucosamine à la dose de 1500 mg/jour permettait d'endiguer la progression structurelle de la gonarthrose, un certain nombre de points d'interrogation persistent, quant à la réelle efficacité antalgique de la glucosamine et, le cas échéant, sur les modalités optimales (formulation, posologie, durée, ...) de ce traitement.

ETUDES RÉCENTES

Deux études, l'une européenne, la Glucosamine Unum In Die Efficacy (GUIDE) et l'autre nord-américaine, la Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) (3, 4) ont contribué à nourrir le débat portant sur l'intérêt de la glucosamine dans la prise en charge de la gonarthrose.

Dans GUIDE, 318 sujets souffrant de cette affection (indice de masse corporelle moyen de 27,7 kg/m²) ont été répartis en trois groupes

recevant respectivement un placebo, une dose d'acétaminophène (paracétamol) de 3 gr/jour ou une prise unique de 1500 mg/jour de sulfate de glucosamine (préparation microcristalline enregistrée comme médicament). A l'issue du traitement, les patients traités par sulfate de glucosamine présentaient une amélioration statistiquement significative ($p=0.03$) de l'indice de Lequesne (indice alogofonctionnel) alors que les patients qui avaient reçu l'acétaminophène ne présentaient pas de différence statistiquement significative ($p=0.18$) par rapport au placebo. Une analyse secondaire de cette étude portait sur le pourcentage de patients considérés comme répondeurs, en fonction de différentes définitions de répondeurs, précédemment décrites dans la littérature (OsteoArthritis Research Society International – OARSI, Patient Acceptable Symptom State - PASS, Minimal Clinical Important Improvement – MCII, patients atteignant 30% d'amélioration du Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC 30). Toutes ces analyses secondaires ont confirmé les résultats de l'analyse *princeps*, à savoir, un effet statistiquement significatif du sulfate de glucosamine, par rapport au placebo et un taux de répondeurs numériquement accru dans le groupe traité par sulfate de glucosamine, par rapport au groupe ayant reçu de l'acétaminophène. Cette étude concluait donc, de manière non équivoque, à un effet bénéfique de la prise unique de 1500 mg/jour d'une formulation microcristalline de sulfate de glucosamine sur les symptômes (douleur et fonction) de la gonarthrose.

L'étude GAIT a randomisé, en 5 groupes thérapeutiques, une population de 1583 patients (indice de masse corporelle, 31,7 kg/m²) souffrant de gonarthrose. Les différents groupes thérapeutiques se voyaient attribuer, respective-

(1) Chargé de cours, Service de Santé Publique, Épidémiologie et Économie de la Santé. Directeur, Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, Université de Liège

(2) Chargé de cours adjoint, Service de Santé publique, Épidémiologie et Économie de la Santé, Université de Liège, CHU Sart Tilman, Liège

ment, un placebo, de l'hydrochloride de glucosamine à raison de 500 mg, 3 fois par jour, du sulfate de chondroïtine à raison de 400 mg 3 fois par jour, une association de l'hydrochloride de glucosamine et du sulfate de chondroïtine aux doses susmentionnées, 3 fois par jour ou du celecoxib (Celebrex®) à raison de 200 mg en une prise quotidienne. Les résultats présentés étaient basés sur le pourcentage de répondeurs au traitement (20% d'amélioration du critère «douleur»). Dans l'ensemble de la population analysée (n=1538), le groupe placebo se caractérisait par un taux particulièrement élevé de répondeurs (60,1%). Seul le groupe ayant reçu du celecoxib présentait une réponse statistiquement supérieure (70,1% - p=0.008) au groupe ayant reçu un placebo. Aucun effet de l'hydrochloride de glucosamine ou du sulfate de chondroïtine pris isolément n'était observé. La combinaison des deux molécules montrait une augmentation numérique du taux de répondeurs, qui toutefois, n'atteignait pas le seuil de signification statistique (66,6% - p=0.09). Le plan initial d'analyse de l'étude GAIT prévoyait, néanmoins, une stratification des résultats en fonction du niveau de douleur à l'inclusion. En effet, une grande majorité des patients retenus pour cet essai (n=1190) avaient, à l'inclusion, une symptomatologie *quasi* inexistante (douleur sur l'échelle WOMAC entre 125 et 300 mm). Dans ce sous-groupe, le taux de répondeurs pour le placebo atteignait 61,7% et, comme dans la population générale, le celecoxib seul permettait d'améliorer ce chiffre (70,3% - p=0.04). Par contre, dans la population présentant une douleur modérée (douleur sur l'échelle WOMAC entre 301 et 400 mm) (n=348) le taux de réponse dans le groupe placebo était légèrement inférieur (54,3%) et l'association de glucosamine et de chondroïtine améliorait significativement cette valeur (79,2% de répondeurs - p=0.002) alors que l'administration de celecoxib ne permettait pas d'obtenir une différence statistiquement significative par rapport au placebo (69,4% de répondeurs - p=0.06). L'interprétation globale de cette étude est donc un petit peu plus difficile que celle de l'étude GUIDE.

Un éditorial, accompagnant la publication des résultats de l'étude GAIT dans le *New England Journal of Medicine*, attirait l'attention sur un certain nombre de difficultés d'interprétation de cette étude, dont, non exhaustivement, l'interaction entre la sévérité de la douleur à l'inclusion et l'effet du traitement, dans le groupe combinant la glucosamine et la chondroïtine, l'absence d'effet significatif du celecoxib, utilisé au titre de contrôle positif, dans le groupe de patients

présentant une douleur modérée à sévère à l'inclusion, les taux de réponse extrêmement élevés dans le groupe placebo, le fait que les analyses statistiques ne portaient que sur la différence entre les résultats au début et à la fin de l'étude alors que les valeurs avaient été colligées, mais non analysées, après 4, 8 et 16 semaines d'essai et l'absence de méthodes sophistiquées pour prendre en considération les patients perdus de vue au cours de l'essai (5). Il est possible, néanmoins, de retirer quelques lignes directrices. Le sulfate de chondroïtine seul ou l'hydrochloride de glucosamine seul, aux posologies administrées, n'apportent aucun bénéfice symptomatique, quel que soit le groupe considéré. La combinaison de sulfate de chondroïtine et d'hydrochloride de glucosamine permet, quant à elle, d'améliorer de manière statistiquement significative et, numériquement de manière plus importante que le celecoxib, la symptomatologie des patients présentant, à l'inclusion, une douleur cliniquement relevante.

Tant GUIDE que GAIT ont conclu à l'absence d'effets secondaires relevant, pour la chondroïtine, pour la glucosamine ou pour la combinaison des deux molécules.

DISCUSSION

Bien que les recommandations thérapeutiques de la Ligue Européenne de Lutte contre le Rhumatisme (EULAR) accordent à l'utilisation symptomatique de la glucosamine dans l'arthrose le plus haut niveau d'évidence (6), les cliniciens se posent toujours, en pratique quotidienne, un certain nombre de questions quant à la position à adopter face à cette modalité thérapeutique. Les études GUIDE et GAIT constituent, indubitablement, par leur méthodologie et les résultats qu'elles décrivent, des pistes de réflexion intéressantes. Toutes deux concluent à l'existence d'un effet positif symptomatique de la glucosamine. Cet effet est observé dans l'ensemble de la population pour le sulfate de glucosamine dans l'étude GUIDE. Dans l'étude GAIT il apparaît, après une analyse, prévue a priori, pour la combinaison d'hydrochloride de glucosamine et de sulfate de chondroïtine, chez des patients présentant une symptomatologie douloureuse au début de l'étude. Ces résultats méritent néanmoins une certaine analyse en profondeur.

Tout d'abord, l'origine de ces études peut donner lieu à débat. L'étude GAIT a été commanditée par l'Institut National de la Santé (NIH) nord-américain et l'intervention des fabricants de glucosamine ou de chondroï-

tine s'est limitée à la fourniture du produit investigué. En l'absence de telles structures, au niveau européen, l'étude GUIDE a, quant à elle, été parrainée par le laboratoire Rottapharm, titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la formulation microcristalline de sulfate de glucosamine (Dona[®]) (ce médicament est commercialisé en Allemagne, Italie, Grèce, Espagne et Portugal). Il est de bon ton, aujourd'hui, dans certains milieux «politiquement corrects», de dénigrer l'apport de l'industrie pharmaceutique à l'investigation clinique. Si tout chercheur rêve évidemment de pouvoir disposer de structures nationales ou supra-nationales permettant de réaliser l'évaluation de médicaments en totale indépendance, les contraintes pragmatiques reliées à ce type d'étude et la pauvreté des structures européennes font que, dans la plupart des cas, l'industrie reste le moteur de la recherche clinique. Il faut toutefois noter, dans le cas présent, que l'étude européenne a été réalisée par un centre de recherche universitaire, de grande renommée, et que la méthodologie utilisée (double-aveugle, placebo, analyse en intention de traitement, ...) ainsi que l'implication des chercheurs à tous les stades d'élaboration et d'analyse du protocole rend cette polémique assez stérile. Il n'en serait évidemment pas de même pour des études ouvertes ou si la méthodologie permettait de penser qu'à un stade ou à un autre, le commanditaire de l'étude ait pu en influencer les résultats.

S'il n'apparaît pas nécessaire d'épiloguer sur l'absence de résultats observés dans l'étude GAIT, pour le groupe recevant du sulfate de chondroïtine seul, il est intéressant de constater que les préparations de glucosamine, administrées aux patients de GUIDE et de GAIT sont différentes. Dans GAIT, de l'hydrochloride de glucosamine a été administré, à raison de 3 prises de 500 mg/jour alors que dans GUIDE, la posologie de sulfate de glucosamine était de 1500 mg/jour, en une prise unique.

La formulation européenne correspond à celle qui a été enregistrée, comme médicament, et rencontre donc les standards requis par les agences réglementaires pour la mise sur le marché de médicaments en Europe. Aux Etats-Unis, la préparation retenue ne correspond pas à ces standards, faisant partie des suppléments diététiques dont la variabilité en principe actif a déjà été rapportée par le passé, en Europe et en Amérique du Nord (7).

La plupart des études publiées à ce jour et ayant décrit une absence de résultats significatifs des préparations de glucosamine l'ont été

après utilisation de l'hydrochloride de glucosamine à la posologie de 3 fois 500 mg/jour. Bien que le sulfate soit rapidement hydrolysé de la glucosamine, au niveau du tractus gastro-intestinal, un certain nombre de travaux ont suggéré que la présence de sulfate est, en elle-même, importante pour la synthèse de protéoglycans articulaires ou d'autres molécules soufrées, essentielles pour le métabolisme du chondrocyte (coenzyme A glutathione ...) (8, 9). Cette hypothèse est en plein accord avec les résultats de l'étude GAIT. En effet, celle-ci démontre une absence d'efficacité de l'hydrochloride de glucosamine seul alors que l'addition de sulfate, provenant de la dégradation du sulfate de chondroïtine à l'hydrochloride de glucosamine permet d'obtenir des résultats comparables à ceux observés dans l'étude GUIDE. L'éditorial du New England Journal of Medicine estime que l'absence d'efficacité de l'hydrochloride de glucosamine, administré seul, est en accord avec les données récentes de la littérature. Il rappelle que, dans la plus récente des méta-analyses évaluant l'effet de la glucosamine sur les symptômes de l'arthrose, seul le sulfate de glucosamine était associé à une différence significative par rapport au placebo, en termes de réduction de la douleur et d'amélioration de la fonction alors que la synthèse des études ayant utilisé de l'hydrochloride de glucosamine n'aboutissait à la démonstration d'aucun effet statistiquement significatif (5, 10). L'éditorialiste estime regrettable que les investigateurs de l'étude GAIT n'aient pas utilisé du sulfate de glucosamine, ce qui aurait permis, au vu des résultats de la méta-analyse susmentionnée, de tirer des conclusions cliniquement plus pertinentes pour le praticien (5).

La posologie peut également être un élément modulant l'efficacité thérapeutique de la glucosamine. Le mécanisme d'action de la glucosamine dans l'arthrose a été discuté durant de nombreuses années. Initialement, l'hypothèse était que ce composé était incorporé, préférentiellement, par les chondrocytes, en tant que composant des chaînes de glycosaminoglycans dans le cartilage intact, stimulant de la sorte la synthèse de protéoglycans physiologiques. Néanmoins, un certain nombre d'études récentes ont suggéré que les concentrations de glucosamine nécessaires pour stimuler la synthèse de glycosaminoglycans était probablement nettement plus élevée que celle pouvant raisonnablement être obtenue, après administration orale *in vivo* de sulfate de glucosamine (11). Aujourd'hui, les travaux présentés très récemment durant les congrès automnaux nord-américains,

semblent réorienter la compréhension du mécanisme d'action de la glucosamine vers une action anticatabolique. Il semble acquis que la glucosamine puisse inhiber l'expression, IL-1-dépendante, d'un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires ou de molécules connues pour leur action catabolique au niveau du cartilage (Cox-2, iNOS, MMP-3, TNF α , IL-6 et IL-1 lui-même). Cette action se ferait, en particulier, par la réduction de l'activation et de la translocation nucléaire du facteur de transcription NF-kB (12, 13). De manière intéressante, cet effet a été démontré, *in vitro*, pour des concentrations de glucosamine de l'ordre de 10 μ M, correspondant aux concentrations plasmatiques et synoviales observées chez des patients arthrosiques traités par une posologie unique quotidienne de 1500 mg de sulfate de glucosamine (13, 14) alors que des concentrations plus basses de glucosamine, telles que celles retrouvées lors de l'administration de 500 mg, 3 fois par jour, étaient inactives (13).

CONCLUSION

Les études GUIDE et GAIT, présentées durant les congrès nord-américains de l'automne 2005 (American College of Rheumatology and Osteoarthritis Research Society International) ont confirmé qu'en présence de sulfate, la glucosamine peut exercer un effet symptomatique chez les patients présentant une douleur consécutive à la présence d'une gonarthrose. De ces études, il semble toutefois que le sulfate de chondroïtine seul ou l'hydrochloride de glucosamine, sans administration concomitante de sulfate, n'engendrent pas de résultat similaire. L'étude américaine GAIT permet également de rappeler qu'il est illusoire de vouloir prévenir une symptomatologie inexistante et que la prescription de ces médicaments doit se faire en connaissance de cause, et en fonction des besoins cliniques du patient. Les études pharmacocinétiques montrant que les taux plasmatiques et synoviaux de glucosamine rencontrés après ingestion orale de ce produit par des patients arthrosiques correspondent aux concentrations qui, *in vitro*, ont permis de mettre en évidence une action anti-catabolique sur le chondrocyte sont des éléments qui, intellectuellement, supportent également l'utilisation de ce médicament dans le traitement de l'arthrose.

RÉFÉRENCES

1. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al.— Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001, **357**, 251-256.
2. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, 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, **162**, 2113-2223.
3. Herrero-Beaumont G, Roman JA, Trabado MC, et al.— Effects of glucosamine sulfate on 6-month control of knee osteoarthritis symptoms vs placebo and acetaminophen: results from the Glucosamine. Unum in Die Efficacy (GUIDE) trial.(abstract) *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 460.
4. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al.— Glucosamine, chondroitine sulphate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 795-808.
5. Hochberg MC.— Nutritional supplements for knee osteoarthritis-still no resolution. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 858-860.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al.— Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003, **62**, 1145-1155.
7. Russell AS, Aghazadeh-Habashi A, Jamali F.— Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products. *J Rheumatol*, 2002, **29**, 2407-2409.
8. Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, et al.— Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism*, 2001, **50**, 767-770.
9. Cordobal F, Nimni ME.— Chondroitin sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulphur amino acids. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, **11**, 228-230.
10. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al.— Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, **2**, CD002946.
11. Mroz PJ, Silbert JE.— Use of 3 H-glucosamine and 35 S-sulfate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulfate. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 3574-3579.
12. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al.— Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NFkB activation in human osteoarthritis chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, **11**, 290-298.
13. Piepoli T, Zanelli T, Letari O, et al.— Glucosamine sulphate inhibits IL-1-stimulated gene expression at concentrations found in human plasma after oral intake. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, **13**, 304.
14. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, et al.— Glucosamine plasma and synovial fluid concentrations before and after oral administration of crystalline glucosamine sulfate in knee osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*, 2005, **9**, 1342.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur Jean-Yves REGINSTER, Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux, C.H.U. Brull, 45 quai Godefroid Kurth 4020 Liège (Belgique)
E-mail : jyreginster@ulg.ac.be