

Sécurité et efficacité d'un collagène de type II (UC-II®) non dénaturé seul dans le traitement de l'arthrite

*Siba P. Raychaudhuri, Ramesh C. Gupta,
Hiroyoshi Moriyama, Manashi Bagchi,
Francis C. Lau, et Debasis Bagchi*

Abréviations :

UC-II® : Collagène de type II natif qui rentre dans la composition de Flextonic

CII : Collagène de type II natif (non dénaturé) ; UC-II ou autres collagènes

OA : Ostéoarthrite

AR : Arthrite rhumatoïde

ARJ : Arthrite rhumatoïde juvénile

ACR : American College of Rheumatology

TABLE DES MATIERES

Introduction	283
CII non dénaturé (UC-II) dans le traitement de l'AR.....	284
UC-II comparé à d'autres CII	286
UC-II dans le traitement de l'OA chez les animaux	286
Essai clinique sur les humains de l'UC-II.....	290
Sécurité et études toxicologiques de l'UC-II.....	291
Conclusions.....	292
Références	293

INTRODUCTION

L'arthrite atteint un américain sur cinq soit environ 20 % de la population américaine [1]. Il existe plus de 100 formes différentes d'arthrites, et les deux types les plus répandus et les mieux connus sont l'ostéoarthrite (OA) et l'arthrite rhumatoïde (AR). L'OA est de loin la forme prédominante affectant environ 60 % de toutes les personnes souffrant d'arthrite. L'AR est la deuxième forme d'arthrite la plus commune touchant 1,3 million d'adultes [1, 2]. L'OA est un état dans lequel une inflammation de faible degré provoque une douleur aux articulations, elle-même provoquée par l'usure du cartilage qui les recouvre et agit comme un amortisseur à l'intérieur des articulations.

L'OA est caractérisée par la dégradation du cartilage articulaire avec une réponse osseuse périarticulaire concomitante. L'OA du genou et de la hanche est une préoccupation sanitaire croissante car c'est la deuxième maladie chronique la plus répandue donnant lieu au paiement d'indemnités maladies par la sécurité sociale à cause d'absences de longue durée au travail [3]. Elle est prédominante chez la population âgée et affecte en gros 12 % des personnes âgées (de 60 ans ou plus) [4]. Les patients atteints d'OA ont des douleurs qui s'aggravent typiquement avec la portée de poids, y compris lors de la marche et de la station debout. La douleur débilante induite par l'OA aboutit à une diminution des mouvements, qui provoque une atrophie musculaire régionale. En fait, les personnes souffrant d'OA totalisent 25 % des consultations chez les médecins généralistes et la moitié des prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par conséquent, l'OA constitue une charge socio-économique énorme pour le système de santé publique des Etats-Unis et réduit la qualité de vie de millions de gens.

Les causes exactes de l'OA ne sont pas complètement comprises. Il semblerait que le déclencheur de l'OA puisse être un stress environnemental, génétique et/ou biomécanique sur l'articulation. Un certain nombre de facteurs de risque comme la génétique, le régime alimentaire, la faiblesse musculaire, l'obésité, et les traumatismes peuvent initier diverses voies de pathogenèse conduisant à l'OA [5]. En dépit des avancées médicales considérables ces dernières années, les traitements de l'OA sont limités. Les thérapies les plus communes comprennent l'acétaminophène et les AINS ciblant la douleur et l'inflammation. Malheureusement, bon nombre de ces agents montrent une efficacité limitée et sont associés à de sérieux effets secondaires et de fortes toxicités [6]. Ces effets secondaires comprennent des événements négatifs sur le plan rénal et gastro-intestinal supérieur, un risque accru d'accidents cardiovasculaires et une hypertension [6, 7]. En plus, le récent retrait du marché de certains AINS sélectifs de *COX-2* à cause des risques accrus d'attaques cardiaque et cérébrale a amené de nombreuses personnes atteintes d'OA à chercher des thérapies alternatives. En fait, on assiste à une reconnaissance croissante de l'importance des nutraceutiques dans l'état de santé des os et des articulations [8]. Parmi ces nutraceutiques, un extrait de collagène naturel connu sous le nom d'UC-II a gagné considérablement en importance ces dernières années du fait de son efficacité et de sa sécurité prouvées dans le traitement de l'OA.

L'UC-II est un nouveau collagène de type II (CII) non dénaturé dérivé du cartilage de sternum de poulet. Des études antérieures ont montré que le CII est efficace dans le traitement de l'AR [9-14]. Des études ultérieures chez l'animal [15-21] et des essais sur l'homme [22, 23] ont démontré que l'UC-II était sûr et efficace pour traiter l'OA. Des études récentes concernant la toxicologie et la sécurité de l'UC-II ont également démontré un profil global de faible toxicité. Une étude de toxicité dose-dépendante subchronique de 90 jours a montré un large spectre de sécurité pour l'UC-II. Ce chapitre va exposer la sécurité et l'efficacité de l'UC-II dans le traitement de l'arthrite.

LE CII NON DENATURE (UC-II) DANS LE TRAITEMENT DE L'AR

Le CII non dénaturé (UC-II) a été étudié dans le but de déterminer son efficacité dans le traitement de l'AR à la Harvard University Medical School et d'autres institutions. La première étude pilote a évalué la sécurité et l'efficacité du CII (UC-II) chez 10 patients atteints d'une AR récalcitrante [13]. Dans cette étude ouverte de sécurité de phase I à dose progressive, 10 patients atteints d'AR ont été privés de leurs médicaments immunosuppresseurs modifiant la maladie, supplémentés avec 0,1 mg de CII (UC-II) solubilisé chaque jour pendant 1 mois, puis ensuite avec 0,5 mg pendant les 2 mois suivants. Après ce système de traitement, 6 patients sur 10 ont connu une réponse clinique substantielle avec une amélioration de 50 % à la fois sur le plan du gonflement et de la sensibilité de l'articulation, combinée à une amélioration de 50 % de deux mesures additionnelles de la maladie et durant au moins 2 mois après la période de traitement. Une réponse ou une rémission complète avec interruption des AINS s'est même produite chez un patient auparavant sous méthotrexate et s'est poursuivie pendant 26 mois [13]. Aucun événement négatif n'a été rapporté. Les résultats de cette étude de phase I ont été prometteurs, et ont conduit à un essai clinique randomisé de phase II en double aveugle contrôlé par placebo afin de déterminer si l'efficacité clinique du CII pouvait être démontrée [13]. Soixante patients qualifiés, atteints d'une AR sévère et active, ont été sélectionnés pour cet essai de phase II.

Les sujets ont été privés de leurs médicaments immunosuppresseurs s'ils en prenaient. Les sujets ont été randomisés soit dans le groupe prenant un traitement identique à celui utilisé dans l'essai de phase I soit dans le groupe du placebo indiscernable à prendre oralement pendant 90 jours consécutifs. Les patients et les chercheurs, sauf ceux responsables de l'administration des médicaments, ne connaissaient pas l'identité des personnes prenant le traitement. Les paramètres démographiques, cliniques et de laboratoire ont été similaires à la fois dans les groupes de traitement et de placebo [13]. Par rapport à la référence, il y a eu une amélioration significative ($p < 0,05$) du nombre d'articulations gonflées, du nombre d'articulations sensibles ou douloureuses, des indices de gonflement et de sensibilité de l'articulation, et de la durée de marche de 15 minutes aux mois 1,2, et 3 dans le groupe recevant le traitement par rapport au groupe recevant le placebo. Parmi les patients recevant le CII (UC-II), la diminution du nombre d'articulations gonflées, d'articulations sensibles, et des indices de gonflement et de sensibilité de l'articulation a été significative (toutes les valeurs $p < 0,05$). Quatre patients dans le groupe de traitement, par rapport à aucun dans le groupe placebo, ont connu une résorption complète de la maladie. Une stabilisation ou une amélioration a été observée dans le groupe de traitement même si les patients n'étaient plus sous immunosuppresseurs, alors que l'état des patients du groupe placebo a eu tendance à se détériorer. Il n'y a eu aucune preuve de sensibilisation au collagène, mesurée par des anticorps dirigés contre le CII. Aucun effet secondaire ou changement significatif des valeurs de laboratoire, y compris le facteur rhumatoïde et les anticorps dirigés contre le CII(UC-II), n'a été noté [13]. On en a conclu que l'administration orale de petites quantités de CII (UC-II) natif ou non dénaturé solubilisé est sûre et peut améliorer les manifestations cliniques de l'AR active.

Une autre étude clinique pilote a été réalisée pour évaluer l'efficacité de l'administration orale de CII (UC-II) dans le traitement de l'AR juvénile (ARJ) [9]. Dix jeunes âgés de 8 à 14 ans souffrant d'une ARJ active définie selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) ont participé à l'étude. Les patients ont été traités avec le CII pendant 3 mois avec une dose journalière de 0,1 mg de CII (UC-II) pendant le premier mois et 0,5 mg par la suite. L'efficacité clinique a été évaluée chaque mois en vérifiant des paramètres tels que le nombre d'articulations gonflées et sensibles et leur indice, la force de préhension, la durée d'une marche de 50 pieds, la durée de la rigidité matinale, et les scores globaux de gravité de la maladie donnés par le patient et le thérapeute. Tous les patients ont terminé le cycle complet de la thérapie. Huit patients ont présenté des réductions dans le nombre d'articulations gonflées et sensibles au bout de 3 mois du traitement au CII (UC-II). Les modifications moyennes, par rapport à la référence, du nombre d'articulations gonflées et sensibles pour les huit répondants à la fin de l'étude ont été de -61 % et -54 %, respectivement. Six patients ont eu une réduction de plus de 33 % à la fois du nombre d'articulations gonflées et sensibles. Bien que la durée pour obtenir le début d'une réponse pour les patients ait été variable, un patient a obtenu presque la totalité des améliorations dans le premier mois. Les scores d'articulations gonflées et sensibles par rapport à la référence ont diminué chez 9 patients sur 10. En plus, les scores moyens d'évaluation globaux du patient et du thérapeute se sont également améliorés par rapport à la référence. Un patient a eu une résorption totale de l'arthrite à la fin du traitement et pouvait interrompre tous les médicaments sans retour de symptômes pendant une durée de suivi de 14 mois. Il n'y a pas eu d'évènements négatifs considérés comme relatifs au traitement. Par conséquent, la supplémentation de CII (UC-II) peut être une thérapie sûre et efficace pour l'ARJ.

Un essai ultérieur multicentrique randomisé en double aveugle et contrôlé par un placebo mis en place par le NIH a confirmé les découvertes antérieures que l'administration orale de CII (UC-II) est à la fois sûre et efficace dans le traitement de l'AR [10]. Cette recherche a été entreprise pour tester l'efficacité et la sécurité de différents dosages de CII administré oralement chez des patients atteints d'AR. Les patients criblés et enrôlés dans cet essai remplissaient les critères de classification de l'ACR pour l'AR. Avant la participation à l'étude, on a demandé aux patients d'interrompre l'utilisation de tout médicament antirhumatoïde modifiant la maladie avec une période de clearance variable en fonction du traitement médical. Deux cents soixante-quatorze patients atteints d'AR active y ont participé sur six sites différents et ont été randomisés pour recevoir un placebo ou l'un des quatre dosages (20, 100, 500, ou 2500 µg/jour) de CII (UC-II) oral pendant 24 semaines. Les évaluations cliniques d'efficacité ont été réalisées à 0 (référence), 2, 4, 8, 12, 16, 20, et 24 semaines. Les paramètres individuels de la maladie ont inclus le nombre d'articulations sensibles et gonflées et les évaluations globales du thérapeute et du patient de la gravité de la maladie. La sécurité a été appréciée en comparant le type et l'incidence des événements émergeant du traitement ainsi que les résultats des tests sanguins et d'urine. Les événements négatifs ont été classés par des symboles de codage pour un thésaurus des termes de réaction négatifs développés par la U.S. Food and Drug Administration [10]. Les taux de réponse cumulative (pourcentage de patients remplissant les critères de réponse à tout moment au cours de l'étude) ont été analysés par trois indices de réponse composite : les critères de Paulus, les critères de l'ACR pour l'amélioration de l'AR, et l'exigence d'une réduction supérieure ou égale à 30% du nombre d'articulations à la fois gonflées et sensibles. Quatre-vingt-trois pour-cent des patients sont arrivés au bout des 24 semaines de traitement, ce qui a indiqué que le CII a été bien toléré. Les tendances chiffrées se sont portées en faveur du groupe de traitement à 20 µg/jour avec les trois mesures cumulatives composites. Cependant, une hausse statistiquement significative ($p < 0,05$) du taux de réponse pour le groupe 20 µg/jour par rapport au placebo a été détectée en utilisant le critère de Paulus. Le profil de sécurité du CII a été excellent du fait que les paramètres cliniques et immunologiques du CII ne pouvaient être différenciés du placebo. Il n'y a pas eu d'évènements négatifs liés au traitement ou d'effets secondaires sérieux détectés avec l'utilisation du CII (UC-II).

Une recherche réalisée à Berlin, Allemagne, a aussi indiqué l'efficacité du CII dans le traitement de l'AR précoce [24]. Quatre-vingt-dix patients atteints d'AR précoce (durée de la maladie inférieure ou égale à 3 ans) ont été traités pendant 12 semaines avec du CII bovin oral (BCII) à 1 mg/jour ($n = 30$) ou 10 mg/jour ($n = 30$) ou avec le placebo ($n = 30$) dans cet essai randomisé de phase II en double aveugle et contrôlé par placebo. Les paramètres cliniques et de laboratoire ont été évalués au bout de 0, 4, 8, et 12 semaines. Il n'y a pas eu de différence significative entre les trois groupes en termes de réponse au traitement. Néanmoins, une prédominance plus élevée de répondants dans le groupe traité au BCII a été observée : sept répondants dans le groupe de 10 mg et six répondants dans le groupe de 1 mg contre quatre répondants dans le groupe placebo. De plus, trois patients dans le groupe de 10 mg et un patient dans le groupe de 1 mg de BCII, mais aucun patient dans le groupe placebo, ont eu une très bonne réponse [24]. Ces résultats justifient en outre des efforts supplémentaires pour identifier quels patients auront une bonne réponse à une telle thérapie.

Après l'essai initial de Berlin, un deuxième essai également réalisé à Berlin a été conçu pour évaluer la plage de doses pour l'obtention d'une réponse clinique au traitement par le BCII oral [25]. Dans cet essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo sur 90 patients, des titrages d'anticorps anti-CII ont été mesurés avant et après le traitement au BCII. Des échantillons de sérum ont été prélevés sur des patients au début, à la fin (12 semaines), et 6 mois après la fin du traitement. Les résultats ont indiqué que le titrage avant le traitement n'identifiait pas un sous-groupe de répondants. Le traitement par le BCII a réduit le titrage des anticorps CII, mais seulement chez les patients qui ont eu une réponse clinique (groupes de répondants). L'administration d'une dose journalière de 10 mg de BCII a réduit le titrage dans ces sous-ensembles plus efficacement que la dose de 1 mg/jour. La réduction était plus prononcée sur les 6 mois suivant le traitement. La découverte la plus significative de cet essai en cours a été qu'une réduction dose-répondante du titrage de l'anticorps anti-CII non dénaturé était associée à un statut de répondant clinique. Cette observation a étayé l'hypothèse que l'obtention d'une réponse symptomatique au traitement CII pouvait être bénéficiaire à un sous-ensemble de patients et pouvait être dose-dépendante. Ces découvertes ont suggéré qu'une chute du titrage pouvait être utile pour identifier les patients qui répondent à cette forme de traitement et pour déterminer le dosage optimal requis pour induire ladite obtention d'une réponse et que la chute pourrait être un paramètre valide pour détecter l'impact du traitement sur le système immunitaire [25].

UC-II COMPARE A UN AUTRE CII

Bien qu'il existe plusieurs formes de CII sur le marché, le CII doit être non dénaturé ou natif pour apporter des bénéfices cliniques dans le traitement de l'arthrite [14]. Une étude antérieure sur le CII bovin a révélé que l'intégrité du galactose OH-4 et des groupes amino primaires de la chaîne latérale hydroxylysine jouait un rôle clé dans l'activation des cellules T [26]. Cela indique que l'interaction est probablement due à la formation de liaisons hydrogène entre l'épitope galactosylé et la surface de la cellule T, ce qui est important dans la régulation et l'activation des cellules T responsables de l'attaque du CII dans le cartilage de l'articulation [26].

Le CII peut être prélevé sur des animaux tels que les souris, les rats, les chiens, les cochons, les vaches, les poulets et même les requins, les poissons et les humains ; cependant, la façon la moins coûteuse d'extraire le CII de source commerciale est de le prélever sur des animaux élevés et maintenus dans un environnement dépourvu de pathogènes. A cet égard, les poules élevées dans un environnement contrôlé exempt de bactéries, de virus et d'autres micro-organismes sont la meilleure source de CII non dénaturé commercial [14]. InterHealth Nutraceuticals utilise des technologies brevetées pour fabriquer du CII (UC-II) non dénaturé de haute qualité sous l'égide des Directives de bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practice (GMP)). Le produit final est vérifié par ELISA pour garantir qu'il est réellement non dénaturé. Cet extrait de protéine stable est commercialisé sous la marque UC-II, qui contient 25 % de CII non dénaturé actif. Une multitude de recherches réalisées sur l'UC-II ont montré qu'il était à la fois sûr et efficace dans le traitement de l'OA chez les animaux et les humains [15-23]. Sur la base de ces découvertes, un panel d'experts toxicologistes en a conclu que l'UC-II est sûr pour la consommation humaine et est généralement reconnu comme sûr.

UC-II DANS LE TRAITEMENT DE L'OA CHEZ LES ANIMAUX

L'efficacité de l'UC-II a été évaluée dans une étude contrôlée par placebo avec 15 chiens atteints d'ostéo-arthrite [19]. Les animaux ont été divisés en trois groupes aléatoirement. Le groupe 1 a reçu le placebo, le groupe 2 a reçu 1 mg/jour, et le groupe 3 a reçu 10 mg/jour d'UC-II oralement pendant 90 jours. La boiterie et la douleur ont été mesurées une fois par semaine pendant 120 jours (90 jours de traitement plus 30 jours de post-traitement). Les échantillons sanguins ont été analysés pour rechercher les biomarqueurs rénaux créatinine and azote uréique sanguin (BUN) ainsi que les biomarqueurs hépatiques alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase. Des observations macroscopiques ont été notées chaque semaine pendant une durée de 120 jours. Les chiens recevant 1 mg ou 10 mg d'UC-II/jour pendant 90 jours ont présenté une amélioration significative de la douleur globale et de la douleur au cours de la manipulation du membre et de la boiterie après un exercice physique et avec 10 mg d'UC-II, ils ont présenté une amélioration supérieure. D'autre part, les chiens recevant le placebo n'ont présenté aucun signe d'amélioration. A ni l'une ni l'autre dose d'UC-II, il n'a été noté d'effets négatifs ou de changements significatifs de la chimie sérique, ce qui a permis de supposer que l'UC-II était bien toléré sans avoir une toxicité pour les reins ou le foie. En outre, les chiens recevant l'UC-II pendant 90 jours ont montré un taux d'activité physique supérieur. Néanmoins, après le retrait de l'UC-II pendant une durée de 30 jours, tous les chiens ont connu une rechute de la douleur globale, de la boiterie liée à l'exercice et de la douleur lors de la manipulation du membre. Ces résultats suggèrent que le traitement quotidien des chiens souffrant d'arthrite avec l'UC-II améliore les signes cliniques et symptômes de l'arthrite et que l'UC-II est à la fois sûr et bien toléré [19].

Une étude ultérieure a comparé les effets de l'UC-II seul et combiné au glucosamine HCl et au sulfate de chondroïtine (G + C) sur le traitement des chiens ostéo-arthritiques [18]. Dans cette étude contrôlée par placebo, 20 chiens ont été divisés aléatoirement en quatre groupes ($n = 5$) : groupe 1, placebo; groupe 2, 10 mg d'UC-II; groupe 3, G (2000 mg) + C (1600 mg); et groupe 4, UC-II (10 mg) + G (2000 mg) + C (1600 mg). Les animaux ont été traités quotidiennement par administration orale des traitements désignés pendant 120 jours suivis par une période de privation de 30 jours. Les chiens ont été examinés chaque mois sur le plan de la douleur globale, de la douleur lors de la manipulation du membre, et de la boiterie liée à un exercice (Tableau 21.1). Les échantillons de sérum ont été analysés pour rechercher les marqueurs de la fonction hépatique (alanine aminotransférase et bilirubine) et de la fonction rénale (BUN et créatinine). Les poids corporels ont été mesurés chaque mois. Les chiens au placebo (groupe 1) n'ont pas montré d'amélioration quelconque de l'état arthritique. Les chiens recevant l'UC-II seul ont montré des réductions significatives de la douleur globale dans les 30 jours (33 %) et de la douleur lors de la manipulation du membre et de la boiterie liée à l'exercice (66 % et 44 %, respectivement) au bout de 60 jours de traitement. Le maximum de réduction de la douleur a été observé au bout de 120 jours de traitement. La douleur globale, la douleur lors de la manipulation du membre, et la boiterie liée à un exercice ont été réduites de 62 %, 91 %, et 78 %, respectivement. L'activité globale des chiens dans le groupe UC-II supplémenté avec G + C (groupe 4) a été nettement meilleure que dans le groupe supplémenté avec G + C (groupe 3). G + C permettent d'éviter un peu de douleur, mais combinés à l'UC-II (groupe 4), ils ont apporté des

réductions significatives de la douleur globale (57 %), de la douleur lors de la manipulation du membre (53 %), et de la boiterie liée à un exercice (53 %). Après la suppression des suppléments, tous les chiens dans les groupes de traitement (groupes 2-4) ont connu une rechute (Tableau 21.1). Aucun évènement négatif lié au traitement n'a été observé chez les animaux de cette étude. Aucune modification dans les marqueurs de la fonction hépatique ou rénale ou dans le poids du corps n'a été notée dans les groupes de traitement, par rapport à ceux du groupe placebo. Les données de cette étude contrôlée par placebo démontrent que le traitement quotidien des chiens souffrant d'arthrite avec l'UC-II seul ou combiné avec G + C évite nettement la douleur liée à l'arthrite et que ces suppléments sont sûrs et bien tolérés [18].

TABLEAU 21.1

Comparaison des effets des divers traitements sur le soulagement de la douleur chez des chiens souffrant d'arthrite

Durée (jours)	Placebo	UC-II	G+C	UC-II + G + C
Douleur globale				
0	5,01 ± 0,72	4,79 ± 0,31	4,22 ± 0,30	5,16 ± 0,23
30	4,78 ± 0,75	3,17 ± 0,29*	3,34 ± 0,23	4,06 ± 0,11*
60	4,38 ± 0,73	2,60 ± 0,31 *	3,63 ± 0,20	2,81 ± 0,23*
90	5,08 ± 0,83	2,62 ± 0,33*	3,38 ± 0,18	2,50 ± 0,16*
120	4,81 ± 0,87	1,89 ± 0,28*	3,21 ± 0,14	2,16 ± 0,15*
150	5,32 ± 1,03	3,16 ± 0,07*	4,03 ± 0,28	3,62 ± 0,18*
Douleur lors de la manipulation du membre				
0	2,57 ± 0,39	2,41 ± 0,19	2,74 ± 0,42	2,70 ± 0,33
30	2,14 ± 0,44	1,68 ± 0,17	2,21 ± 0,37	2,74 ± 0,24
60	2,15 ± 0,24	0,73 ± 0,28*	2,17 ± 0,32	1,98 ± 0,38*
90	2,51 ± 0,36	1,15 ± 0,20*	1,99 ± 0,34	1,69 ± 0,27*
120	2,53 ± 0,34	0,20 ± 0,09	2,01 ± 0,27	1,70 ± 0,29
150	2,52 ± 0,38	1,03 ± 0,26*	2,68 ± 0,39	2,58 ± 0,34
Douleur après un exercice physique				
0	2,38 ± 0,51	1,71 ± 0,44	2,60 ± 0,41	3,73 ± 0,24
30	2,19 ± 0,56	1,14 ± 0,43	2,01 ± 0,37	2,69 ± 0,37
60	2,03 ± 0,36	0,99 ± 0,06*	1,70 ± 0,38	2,01 ± 0,49*
90	2,00 ± 0,67	1,00 ± 0,43*	1,62 ± 0,39	1,68 ± 0,29*
120	2,47 ± 0,62	0,34 ± 0,32*	1,51 ± 0,36	1,32 ± 0,24*
150	2,70 ± 0,51	0,52 ± 0,21*	2,52 ± 0,39	2,70 ± 0,28

Note : Chaque valeur représente une moyenne ± erreur type de la moyenne (n =5).

* Différence statistiquement significative par rapport à la valeur du jour 0 (p < 0,05).

Récemment, l'efficacité thérapeutique de l'UC-II chez des chiens ostéo-arthritiques a été confirmée par la procédure plate-forme de force en direction du sol (ground force plate (GFP)) qui mesure objectivement le pic de force et l'aire d'impulsion [21]. Le pic de force (N/kg de poids corporel) mesure la quantité de poids que le chien fait porter sur un membre donné, et l'aire d'impulsion (N·s/kg de poids corporel) mesure la quantité de force appliquée par le membre sur la plate-forme. L'UC-II augmente significativement le pic de force de 18 % et l'aire d'impulsion de 44 % au bout de 120 jours de supplémentation orale de 10 mg d'UC-II/jour, suggérant une hausse significative du confort de l'articulation et de sa mobilité (Figure 21.1). En plus, les mesures de douleur subjectives comme la douleur après manipulation du membre et l'exercice ont démontré une hausse significative du confort de l'articulation chez ces chiens arthritiques supplémentés avec l'UC-II, ce qui a corroboré avec les découvertes faites par GFP. En revanche, les chiens au placebo n'ont présenté aucune modification significative de l'état arthritique [21].

L'efficacité anti-arthritique de l'UC-II a été également examinée chez des chevaux ostéo-arthritiques [15]. Les chevaux ostéo-arthritiques ont été affectés aléatoirement dans cinq groupes (cinq à six chevaux par groupe) : les chevaux du groupe 1 ont reçu le placebo; les chevaux des groupes 2, 3, et 4 ont reçu 320, 480, et 640 mg d'UC-II par jour, respectivement; et les chevaux du groupe 5 ont reçu une combinaison de G + C (5,4 + 1,8 g). Les traitements pour les groupes 1 à 5 ont été administrés quotidiennement pendant 5 mois, alors que le traitement pour le groupe 5 a été administré à la demande pendant le premier mois et une fois par jour par la suite conformément à la notice du produit donnée par le fournisseur (Nutramax). Une estimation de la douleur a été réalisée chaque mois pour évaluer la douleur globale et la douleur après manipulation du membre.

L'évaluation de la douleur globale a été basée sur une observation cohérente de tous les sujets au cours d'une marche et d'un trot dans la même empreinte sur la même surface. La douleur lors de la manipulation du membre a été évaluée après la marche et le trot en plaçant l'articulation affectée en flexion accentuée pendant une durée de 60 s. Le membre a été ensuite placé sur le sol et l'animal a été mis au trot. La réponse au test de flexion a été notée à la première foulée [15]. La douleur globale a été évaluée sur une échelle d'estimation de la douleur globale de 0 à 10, alors que la douleur lors de la manipulation du membre a été évaluée sur une échelle de 0 à 4 comme prescrit par l'American Association of Equine Practitioners. Les poids corporels et le bien-être physique de tous les chevaux ont été évalués chaque mois. Des échantillons de sang ont été également prélevés chaque mois pour l'analyse des biomarqueurs de la fonction hépatique bilirubine, γ -glutamyle transférase, et ALP ainsi que la fonction des biomarqueurs de la fonction rénale BUN et créatinine. Les chevaux recevant le placebo n'ont pas présenté de changement de l'état arthritique, alors que ceux recevant 320, 480, ou 640 mg d'UC-II ont présenté une réduction significative ($p < 0,05$) de la douleur arthritique. L'UC-II à une dose de 480 ou 640 mg a fait un effet équivalent, et 480 mg a donc été considéré comme la dose optimale. Avec cette dose, on a obtenu une diminution de 88 % de la douleur globale et une diminution de 78 % de la douleur lors de la manipulation du membre. Bien que le groupe traité par G + C ait montré une réduction de la douleur significative ($p < 0,05$) par rapport aux valeurs de pré-traitement, l'efficacité a été moindre que celle observée pour l'UC-II. En fait, l'UC-II à une dose de 480 ou 640 mg s'est révélé plus efficace que G + C dans le traitement des chevaux arthritiques [15].

L'état clinique (poids du corps, température du corps, rythme de la respiration, et pulsations) et les fonctions hépatique (bilirubine, γ -glutamyle transférase, et ALP) et rénale (BUN et créatinine) sont restées intactes, suggérant que ces suppléments ont été bien tolérés [15].

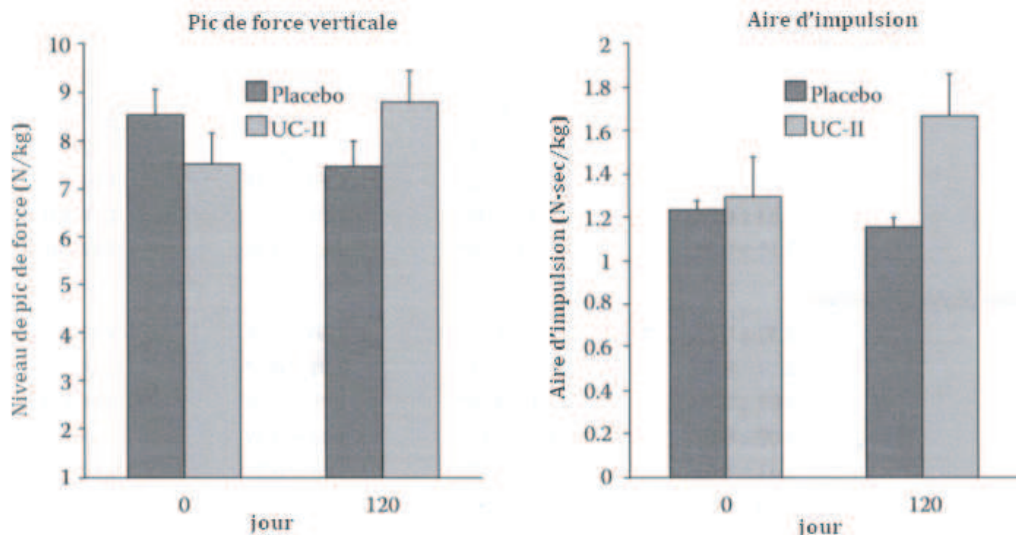


FIGURE 21.1 Analyse quantitative GFP de l'efficacité de l'UC-II chez les chiens arthritiques. *Significativement différent de la référence ($p < 0,05$).

FIGURE 21.1

Analyse quantitative GFP de l'efficacité de l'UC-II chez les chiens arthritiques. *Significativement différent de la référence ($p < 0,05$).

Sur la base des découvertes susmentionnées des effets bénéfiques de l'UC-II sur les chevaux arthritiques, une étude récente a été réalisée dans le but de comparer l'efficacité de l'UC-II et de G + C. Vingt-huit chevaux atteints d'arthrite ont été randomisés en quatre groupes avec sept chevaux par groupe. Les chevaux atteints d'arthrite ont été supplémentés quotidiennement pendant 150 jours avec le placebo (groupe 1), 480 mg d'UC-II (groupe 2), 5,4 g de G + 1,8 g de C (groupe 3), ou UC-II + G + C au dosage spécifié auparavant (groupe 4). L'efficacité et la tolérabilité ont été estimées comme décrit par Gupta et al. [15]. Les résultats sont récapitulés dans le tableau 21.2. La supplémentation avec l'UC-II s'est avérée surpasser les combinaisons G + C et UC-II + G + C (Tableau 21.2). Au bout de 150 jours de traitement, l'UC-II a réduit significativement la douleur globale de 90 % par rapport à une réduction de 68 % et 43 % obtenue par G + C et UC-II + G + C, respectivement. La douleur lors de la manipulation du membre a été significativement réduite de 78 % au bout de 150 jours de supplémentation d'UC-II, alors que des réductions moindres de 69 % et 53 % ont été observées pour G + C et UC-II + 0 + C, respectivement (Tableau 21.2).

TABLE 21.2**Récapitulation des effets des différentes supplémentsations sur le soulagement de la douleur chez les chevaux arthritiques**

Durée (jours)	Placebo	UC-II	G+C	UC-II + G + C
Douleur globale				
0	5,00 ± 0,30	5,33 ± 0,21	4,40 ± 0,51	4,11 ± 0,11
30	5,00 ± 0,30	3,83 ± 0,17*	3,80 ± 0,58	4,11 ± 0,11
60	5,00 ± 0,30	3,17 ± 0,17*	2,80 ± 0,49*	4,11 ± 0,11
90	4,80 ± 0,33	2,00 ± 0,26*	2,40 ± 0,40*	3,67 ± 0,24
120	5,00 ± 0,39	0,83 ± 0,17*	1,80 ± 0,50*	3,11 ± 0,20*
150	5,00 ± 0,39	0,50 ± 0,34*	1,40 ± 0,40*	2,33 ± 0,33*
Douleur lors de la manipulation du membre				
0	2,50 ± 0,11	2,35 ± 0,37	2,60 ± 0,29	2,47 ± 0,11
30	2,45 ± 0,12	1,83 ± 0,19	2,20 ± 0,12	2,47 ± 0,11
60	2,55 ± 0,10	1,73 ± 0,23*	1,80 ± 0,20*	2,33 ± 0,11
90	2,63 ± 0,15	0,60 ± 0,17*	1,50 ± 0,27*	1,97 ± 0,13*
120	2,67 ± 0,14	0,50 ± 0,26*	1,10 ± 0,40*	1,75 ± 0,20*
150	2,50 ± 0,11	0,52 ± 0,18*	0,80 ± 0,34*	1,17 ± 0,27*

Note : Chaque valeur représente une moyenne ± erreur type de la moyenne ($n = 7$).

* Différence statistiquement significative par rapport à la valeur du jour 0 ($p < 0,05$).

ESSAI CLINIQUE DE L'UC-II SUR L'HOMME

Une étude clinique pilote sur l'homme a été réalisée chez cinq patientes pour tester la sécurité et l'efficacité de l'UC-II dans le traitement de l'OA [27]. Dans cet essai clinique ouvert, cinq sujets féminins (58-78 ans) souffrant d'une douleur articulaire ostéo-arthritique significative et remplissant les critères de l'ACR ont été choisies pour recevoir une dose quotidienne de 40 mg d'UC-II (contenant 10 mg de CII non dénaturé actif) sous la forme de gélules gastro-résistantes pendant une période de 42 jours consécutifs. Le niveau de la douleur a été évalué chaque semaine. Une réduction significative de la douleur, incluant la rigidité matinale, la rigidité après des périodes de repos, la douleur qui s'aggrave avec l'utilisation de l'articulation affectée, et la perte de la latitude articulaire de mouvement et sa fonction, a été observée. La douleur moyenne ressentie a été réduite de 26% [27]. Ainsi, l'UC-II peut servir de nouvel outil thérapeutique chez des gens souffrant d'OA ou d'AR.

Un récent essai clinique de phase II sur l'homme a été réalisé pour confirmer la sécurité et l'efficacité de l'UC-II dans le traitement de l'OA [23]. Cette étude clinique randomisée en double aveugle a été réalisée sur deux sites en Amérique du Nord sur des patients atteints d'une OA du genou. Cinquante-deux patients qualifiés, souffrant d'OA, ont été randomisés en deux groupes ($n = 26$). Le groupe 1 a reçu une dose quotidienne de 40 mg d'UC-II et le groupe 2 a reçu une dose quotidienne de 1,5 g de glucosamine HCl (G) plus 1,2 g de sulfate de chondroïtine (C) pendant 90 jours. L'efficacité de l'UC-II comparée à celle de G + C a été évaluée à des intervalles de 30 jours par trois procédures d'évaluation standard de l'OA : l'indice d'ostéo-arthrite de l'Ontario de l'Ouest et de

McMaster (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC)), l'échelle analogique visuelle (EVA), et l'indice fonctionnel de Lequesne. La chimie sanguine a été examinée au cours de la consultation systématique du patient et à la fin de l'essai. On a demandé à tous les sujets de noter les événements négatifs dans un journal de bord individuel détaillé. Les caractéristiques démographiques et référentielles des patients ont indiqué que les profils globaux des patients en ce qui concerne l'âge, le sexe, la taille, le poids, la tension, le rythme cardiaque, et le genou cible étaient similaires entre les deux groupes. Il n'y avait pas de termes d'interaction significatifs ou de différences inter-groupes pour un respect du traitement. Quand le respect du traitement a été comparé à chaque visite, il n'y avait pas de différences globales inter-groupes entre les deux groupes.

En termes de scores WOMAC, l'interaction entre la visite et le traitement a été statistiquement significative dans le groupe traité par l'UC-II pour les composantes individuelles WOMAC : "douleur de la marche sur une surface plate," "difficulté de marche sur une surface plate," et "difficulté à réaliser les tâches domestiques" par rapport au groupe traité par G + C. Cela a prouvé que le traitement par l'UC-II avait un effet significatif pour "la descente des escaliers" par rapport au traitement par G + C. En plus, quand les groupes ont été comparés à chaque visite, l'UC-II a été significativement meilleur que G + C pour " la descente des escaliers " à 30 et 60 jours, "la nuit au lit" à 60 jours, et pour " difficulté de marche sur une surface plate" à 90 jours. Bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative inter-groupe, le traitement avec l'UC-II a été efficace et a réduit les scores WOMAC de 33 % par rapport aux 14 % dans les groupes traités par G + C au bout de 90 jours. L'analyse intra-groupe a montré que le traitement par l'UC-II pendant 90 jours améliorait significativement ($p < 0,05$) les scores WOMAC à tous les moments du traitement mesurés. En revanche, les sujets ayant reçu G + C n'ont pas montré de changements significatifs dans les scores WOMAC au bout de 90 jours de traitement (Tableau 21.3).

En ce qui concerne les scores EVA, on a eu la preuve que le traitement par l'UC-II avait un effet statistiquement significatif pour la "douleur lors de montée et la descente des escaliers," "douleur nocturne," et "la douleur au repos." Quand les groupes ont été comparés à chaque visite, l'UC-II a été significativement meilleur que G + C pour la "douleur nocturne" et la "douleur au repos" à 60 jours et la " douleur lors de montée et la descente des escaliers " et la "douleur au repos" à 90 jours. Bien que les deux traitements aient réduit les scores EVA, l'UC-II s'est révélé plus efficace avec une réduction de 40 % par rapport à une diminution de 15 % dans les groupes traités par G + C au bout de 90 jours de traitement. L'analyse intra-groupe a montré que les sujets traités par l'UC-II ont présenté une réduction significative des scores totaux EVA à 60 jours et 90 jours par rapport à la référence. Néanmoins, les sujets traités par G + C ont présenté une réduction significative des scores totaux EVA seulement à 30 jours et aucune différence significative n'a été observée à 60 jours ou 90 jours par rapport à la référence (Tableau 21.3).

L'indice fonctionnel de Lequesne a été utilisé pour déterminer l'effet des différents traitements sur la douleur au cours des activités diurnes. Il a été mis en lumière lors de cette visite qu'il y avait un effet significatif dans le groupe traité par l'UC-II pour la "douleur ressentie en se levant de son siège" et " la distance maximale marchée" par rapport au groupe traité par G + C. Il y a eu une forte tendance indiquant que l'UC-II était

plus efficace que G + C. Spécifiquement, le traitement par l'UC-II a réduit efficacement l'indice fonctionnel de Lequesne de 20,2 % par rapport aux 5,9 % obtenus par le traitement G + C. L'analyse intra-groupe a suggéré que les sujets à l'UC-II présentaient une réduction significative de l'indice total de Lequesne du score de gravité par rapport à la référence à 90 jours, alors qu'aucune différence significative par rapport à la référence n'a été observée chez les sujets traités par G + C à n'importe quel moment du traitement évalué (Tableau 21.3).

Il n'y a pas eu de différence significative dans la survenue d'évènements négatifs entre les deux groupes de traitement et l'examen de la chimie sanguine n'a pas montré d'anomalies dans les marqueurs des fonctions hépatique et rénale. Par conséquent, une supplémentation avec l'UC-II peut apporter un soulagement de la douleur liée à l'OA, de l'inconfort et de l'immobilité, qui augmente les activités diurnes et améliore la qualité de vie globale des personnes souffrant d'OA

TABLEAU 21.3
Efficacité de l'UC-II par rapport à la combinaison glucosamine plus chondroïtine

Évaluation de l'OA	% par rapport à la référence à 90 jours	
	UC-II	G + C
WOMAC	66,75 ± 10,67*	85,89 ± 11,82
EVA	59,63 ± 11,42*	84,56 ± 14,93
Lequesne	79,82 ± 9,71*	94,06 ± 9,88

Note : Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± erreur type de la moyenne.

*Significativement inférieure par rapport à la référence ($p < 0,05$), indiquant une amélioration de la réduction de la douleur.

SECURITE DE L'UC-II ET ETUDES TOXICOLOGIQUES

La sécurité est d'une importance capitale dans les suppléments nutritionnels. Une série d'études toxicologiques systématiques et approfondies ont été réalisées sur l'UC-II [28], et les résultats sont récapitulés dans le Tableau 21.4. Un essai de toxicité orale aiguë a été réalisé pour évaluer la toxicité aiguë de l'UC-II d'après la procédure haut et bas. L'administration de l'UC-II à des doses uniques de 175, 550, 1750, ou 5000 mg/kg chez des rats femelles n'a pas causé de mortalité quelconque et n'a pas présenté de signes de toxicité brute quelconques, ni d'effets pharmacologiques négatifs, ni révéler de comportement anormal chez les animaux traités après dosage et au cours de la période d'observation des 14 jours suivants. Aucun changement significatif n'a été observé pour tous les tissus examinés. Sur la base de ces résultats, la DL₅₀ orale aiguë d'UC-II a semblé être supérieure à 5000 mg/kg.

Un essai de la toxicité dermique aiguë de l'UC-II a été réalisé chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles pour déterminer le potentiel de l'UC-II à provoquer une

toxicité à partir d'une application topique. Il n'y a eu aucun signe d'irritation dermique, de toxicité domestique, d'effets pharmacologiques négatifs, ou de comportement anormal. Aucune anomalie domestique n'a été observée pour l'un quelconque des animaux au cours de la nécropsie au terme de la période d'observation de 14 jours. Les résultats ont indiqué que la DL₅₀ dermique aiguë à une dose unique d'UC-II était supérieure à 2000 mg/ kg de poids corporel à la fois chez les rats mâles et femelles. Un essai d'irritation dermique primaire a été réalisé chez des lapins albinos mâles et femelles de Nouvelle-Zélande pour évaluer le potentiel de l'UC-II à produire une irritation après une unique application topique. Après application de l'UC-II, tous les animaux ont semblé actifs et en bonne santé. Il n'y a eu aucun signe de toxicité brute, d'effets pharmacologiques négatifs, ou de comportement anormal. Une heure après le retrait du patch, un très léger érythème a été observé sur les trois sites traités. L'incidence et la gravité globales de l'irritation se sont réduites avec le temps. Tous les animaux ne souffraient plus d'irritation dermique dans les 24 h suivant le traitement. Dans les conditions de l'étude, l'UC-II a été classifié comme étant légèrement irritant pour la peau.

Un test d'irritation de l'œil primaire a été réalisé sur des lapins albinos de Nouvelle-Zélande pour déterminer le potentiel de l'UC-II à provoquer une irritation à partir d'une unique instillation par voie oculaire. Tous les animaux ont semblé actifs et en bonne santé après l'instillation de l'UC-II. Il n'y a eu aucun signe de toxicité brute, d'effets pharmacologiques négatifs, ou de comportement anormal. Aucune opacité cornéenne ou iritis n'a été observée dans l'œil traité au cours de l'étude. Une heure après instillation de l'UC-II, tous les yeux traités ont présenté une conjonctivite. La gravité globale de l'irritation a diminué avec le temps. Tous les animaux ont arrêté de souffrir d'irritation dans les 48 h suivant le traitement. Sur la base de ces constatations, il a été conclu que l'UC-II induisait une irritation minimale de l'œil.

L'essai de mutation inverse bactérienne de Ames a été utilisé pour évaluer si l'UC-II pouvait être à l'origine d'une mutagénicité. Cinq souches de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA535, TA537, et TA102) ont été utilisées pour évaluer le potentiel mutagène de l'UC-II en présence et en l'absence d'activation métabolique. Aucun effet toxicologique de l'UC-II n'a été noté dans l'une quelconque des cinq souches testées utilisées, jusqu'au groupe à dose la plus élevée évalué. Aucune hausse biologiquement pertinente du nombre de colonies révertantes de l'une quelconque des cinq souches testées n'a été observée après traitement avec l'UC-II à un taux de concentration quelconque que ce soit, en présence ou en l'absence d'activation métabolique. Par conséquent, l'UC-II n'a pas provoqué de mutations géniques par des modifications de la paire de bases ou des décalages dans le génome des souches testées utilisées, ce qui indique que l'UC-II est non mutagène.

L'essai de mutation des gènes cellulaires dans des cellules de lymphome de souris a été aussi utilisé pour évaluer le potentiel mutagène de l'UC-II. Aucune hausse biologiquement pertinente de mutants n'a été constatée après traitement avec l'UC-II (avec ou sans activation métabolique). En plus, l'UC-II n'a pas induit d'effet clastogénique quelconque dans l'expérience de la détermination de la taille des colonies. Dans les conditions expérimentales, l'UC-II n'a pas induit d'activités mutagènes, et on en a conclu que l'UC-II était négatif pour l'induction de la mutagénicité dans la lignée cellulaire du lymphome murin L5178Y.

Une étude de toxicité subchronique dose-dépendante de 90 jours a été réalisée chez des rats mâles et femelles pour déterminer le potentiel de l'UC-II à produire de la toxicité. Un niveau d'aucun effet négatif observé (no-observed-adverse-effect level = NOAEL) a été également recherché pour chaque sexe. Quarante rats en bonne santé (40 mâles et 40 femelles) ont été sélectionnés pour le test et également répartis en quatre groupes (10 mâles et 10 femelles par taux de dose). L'UC-II a été administré par voie intragastrique sous forme de dilution à 0 mg (groupe 1, placebo), 40 mg (groupe 2, faible dose), 400 mg (groupe 3, dose intermédiaire), ou 1000 mg (groupe 4, forte dose) par kg de poids corporel/jour dans de l'eau distillée. La substance test a été administrée chaque jour pendant 3 mois. La viabilité clinique a été observée pour tous les animaux au moins deux fois par jour au cours de l'étude. Les poids corporels individuels ont été enregistrés et les gains de poids corporel moyens journaliers ont été calculés pour chaque sexe et taux de dose à chaque intervalle et pour l'intervalle de test global. La consommation alimentaire individuelle a été mesurée et enregistrée une fois par semaine pour ajuster l'approvisionnement. La consommation alimentaire journalière moyenne a été calculée pour chaque sexe et taux de dose pour chaque semaine et pour l'intervalle de test global. Le rendement alimentaire journalier moyen a été calculé pour chaque sexe et taux de dose sur la base des données de gain de poids corporel et de consommation alimentaire. Les animaux ont été pesés avant leur sacrifice (poids du corps à jeun) pour le calcul des ratios de poids organe/corps et organe/cerveau. Lors du sacrifice, les organes sélectionnés ont été immédiatement disséqués et pesés. Des échantillons sanguins ont été prélevés pour les tests en laboratoire. L'évaluation histopathologique a été réalisée sur des organes et des tissus sélectionnés.

Les résultats de l'étude de toxicité subchronique de 90 jours n'ont pas révélé d'effets négatifs quelconques sur le plan du poids corporel individuel ou du poids individuel des organes au bout de 90 jours d'administration d'UC-II. Aucun changement significatif dans les ratios de poids organe/corps n'a été observé à part pour le ratio de poids rein/corps, qui était significativement diminué chez les mâles du groupe 3. Cette découverte n'est pas liée à d'autres constatations cliniques et n'indique pas de changements pathologiques correspondants quelconques chez les animaux ayant reçu la forte dose. Par conséquent, ce changement a semblé être accidentel et ne présenter aucun intérêt toxicologique. Il n'y a pas eu de constatations macroscopiques liées à la substance test. Les constatations microscopiques liées à la substance test ont été faites, y compris l'épithélium respiratoire des cornets nasaux chez les mâles et les femelles à 1000 mg/kg/jour d'UC-II. Les observations microscopiques remarquables ont inclus les infiltrats d'éosinophiles, l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules caliciformes, et l'inflammation aiguë. Ainsi, dans les conditions de l'étude, la pathologie anatomique NOAEL pour l'UC-II a été déterminée à 400 mg/kg/jour après un gavage oral quotidien des rats Sprague-Dawley mâles et femelles pendant au moins 90 jours.

Par conséquent, la large palette d'études toxicologiques constitue un support sans équivoque au profil de sécurité à large spectre de l'UC-II (Tableau 21.4).

CONCLUSIONS

L'OA est la forme prédominante de l'arthrite, affectant presque 21 millions de personnes aux Etats-Unis. Cette maladie débilitante non seulement exerce une charge énorme sur les ressources socio-économiques et sanitaires mais affecte également la qualité de vie de millions d'Américains. Bien qu'il y ait eu de grandes avancées de la recherche médicale, ce sont les traitements pour l'OA qui sont les plus limités. Le traitement actuel comprend la physiothérapie / la thérapie occupationnelle et les antalgiques/ anti-inflammatoires. Les médicaments les plus communs sont l'acétaminophène et les AINS. Bien qu'ils soient efficaces pour réduire la douleur associée à l'OA, ces médicaments ne résorbent pas la maladie. En plus, il y a d'importants effets secondaires sur le plan rénal et cardiaque associés à l'utilisation de ces médicaments, c'est la raison pour laquelle certains de ces médicaments ont disparu du marché. A la suite de cela, les personnes souffrant d'OA ont commencé à chercher des thérapeutiques alternatives ou des nutraceutiques naturels pour soulager leur douleur et leur inconfort. Ces produits sont préférés par certains consommateurs car ils sont bien tolérés et sont considérés comme sûrs. Actuellement, la glucosamine et la chondroïtine sont les deux nutraceutiques les plus communément utilisés dans le traitement de l'OA. Cependant, de récents essais contrôlés et randomisés et méta-analyses de ces suppléments ont montré seulement une efficacité symptomatique de faible à modéré dans l'OA humaine [29].

Récemment, un nouvel ingrédient nutraceutique connu sous le nom d'UC-II a attiré considérablement l'attention dans le traitement de l'OA. L'UC-II est un extrait de protéine marquée de CII non dénaturé dérivé du cartilage de sternum de poulet. Des études approfondies sur l'homme et l'animal ont révélé que l'UC-II est efficace dans le traitement de l'OA [15, 18-20, 23, 27]. La dernière étude clinique randomisée en double aveugle a également démontré que juste une petite dose quotidienne de 40 mg d'UC-II était deux fois plus efficace que 1500 mg de G + 1200 mg de C pour améliorer la santé entière de l'articulation. L'UC-II a significativement diminué la douleur articulaire, l'inconfort et l'immobilité par rapport à la référence et a dépassé la combinaison G + C en utilisant trois outils d'évaluation de l'OA différents : WOMAC, EVA, et l'indice fonctionnel de Lequesne [23]. Ce chapitre a mis en avant les études pertinentes indiquant la sécurité et l'efficacité de l'UC-II dans le traitement de l'OA. A cet égard, l'UC-II peut représenter une solution idéale pour le traitement et l'entretien de la santé articulaire pour les personnes souffrant d'OA.

TABLEAU 21.4
Récapitulatif des études toxicologiques de l'UC-II

Analyse	Résultat
Toxicité orale aiguë	DL ₅₀ > 5000 mg/kg
Toxicité dermique aiguë	DL ₅₀ > 2000 mg/kg
Irritation primaire de la peau	Légèrement irritant
Irritation primaire de l'œil	Modérément irritant
Essai de mutation inverse bactérienne de Ame	Non mutagène
Essai du lymphome de souris	Non mutagène
NOAEL	400 mg/kg/jour

REFERENCES

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part 1. *Arthritis Rheum* 2008; 58 : 15-25.
2. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008; 58 :26-35.
3. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2009; 15:S230-S235.
4. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 :203.
5. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick C, Jordan JM. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133:635-646.
6. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Atzeni F, Canesi B. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Sernin Arthritis Rheum* 2005 ; 35: 1-10.
7. Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(Suppl 2): S 1.
8. Goggs R, Vaughan-Thomas A, Clegg PD, Carter SD, Innes JF, Mobasheri A, Shakibaei M, Schwab W, Bondy CA. Nutraceutical therapies for degenerative joint diseases: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45: 145-164.
9. Barnett ML, Combitchi D, Trentham DE. A pilot trial of oral type II collagen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 623-628.
10. Barnett ML, Kremer IM, St Clair EW, Clegg DO, Furst D, Weisman M, Fletcher MJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1998; 41 :290-297.
11. Trentham DE. Immunity to type II collagen in rheumatoid arthritis: a current appraisal. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 176:95-104.
12. Trentham DE. Evidence that type II collagen feeding can induce a durable therapeutic response in some patients with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 778 : 306-314.
13. Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, Combitchi D, Lorenzo C, Sewell KL, Hafter DA, Weiner HL. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 1993 ; 261 : 1727-1730.
14. Trentham DE, Halpner AD, Trentham RA, Bagchi M, Kothari S, Preuss HG, Bagchi D. Use of undenatured type II collagen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pract Alternative Med* 2001 ; 2 : 254-259.
15. Gupta RC, Canerdy TD, Skaggs P, Stocker A, Zyrkowski G, Burke R, Wegford K. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2009 ; 32 :577-584.
16. Bagchi M, Gupta RC, Lindley J, Barnes M, et al. Suppression of arthritic pain in dogs by undenatured type-II collagen (UCII) treatment quantitatively assessed by ground force plate. Abstract presented at the 46th Congress of the European Societies of Toxicology, Dresden, Germany. September 13-16, 2009. Volume 189S: Abstract No. F14, Page S231.
17. Bagchi M, Skaggs P, Gupta RC, Canerdy TD, et al. Therapeutic efficacy of undenatured type II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine plus chondroitin in arthritic

horses. Abstract presented at Experimental Biology 2008, San Diego, CA. April 5-9, 2008. Abstract No. LB659, Page LB28.

18. D' Altilio M, Peal A, Alvey M, Simms C, Curtsinger A, Gupta RC, Canerdy TD, Good JT, Magchi M, Bagchi D. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Toxicol Mech Methods* 2007; 17: 189-196.

19. Deparie LA, Gupta RC, Canerdy TD, Goad JT, D'Altilio M, Bagchi M, Bagchi D. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28 : 385-390.

20. Peal A, D' Altilio M, Simms C, Alvey M, Gupta RC, Goad JT, Canerdy TD, Bagchi M, Bagchi D. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30 : 275-278.

21. Gupta RC, Lindley J, Barnes M, Minniear J, et al. Pain reduction measured by ground force plate in arthritic dogs treated with type-II collagen. Abstract presented at Society of Toxicology--48th Annual Meeting and ToxExpo 2009, Baltimore, MD. March 15-19,2009. Volume 108:No. 1, Abstract No. 769, Page 159.

22. Bagchi M, Lau FC, Bagchi D. Beneficial effects of oral administration of undenatured type II collagen on osteoarthritis: a human clinical trial. *Am Col Nutr* 2008; 27 (5) :603.

23. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, Bagchi D, Dey DK, Raychaudhuri SP. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009; 6 : 312-321.

24. Sieper J, Kary S, Sorensen H, Alten R, Eggens U, Hüge W, Hiepe F, et al. Oral type II collagen treatment in early rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39 :41-51.

25. Gimsa U, Sieper J, Braun J, Mitchison NA. Type II collagen serology: a guide to clinical responsiveness to oral tolerance? *Rheumatol Tnt* 1997; 16:237-240.

26. Glatigny S, Blaton MA, Marin 1, Mistou S, Briand JP, Guichard G, Catherine Fournier C, Chiocchia G. Insights into spatial configuration of a galactosylated epitope required to trigger arthritogenic T-cell receptors specific for the sugar moiety. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 : R92.

27. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, Kothari SC, Downs BW, Fafard RD, Preuss HG. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharm Res* 2002; 22 :101-110.

28. Lau FC, Raychaudhuri SP, Marone PA, Bagchi M, et al. Broad spectrum safety of a novel anti-arthritic supplement: Undenatured type II collagen. *Am Col Nutr* 2009 ; 28 : 311.

29. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging* 2007; 24 : 573-580.