

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8285

Avis relatif aux glucosamines

8 août 2007

1. INTRODUCTION ET QUESTION

A la suite d'une question de l'administration (DG 4) concernant une préparation bien précise à base de glucosamine, le CSS a jugé utile de se pencher sur l'utilité éventuelle et les risques potentiels des glucosamines.

2. CONCLUSION

L'usage des polymères de d-glucosamine et de N-acétyl-d-glucosamine (GGA) dans le cadre du traitement de l'obésité chez l'homme n'est pas vraiment pertinent sur le plan clinique. L'effet éventuel « limité » ne se voit que dans un contexte d'apports lipidiques très élevés (environ 125 g/jour); de tels apports s'écartent toutefois très fortement des recommandations pour une alimentation « saine ». Aucun effet secondaire n'est rapporté (sauf en cas d'allergie aux crustacés). Des effets négatifs sur le métabolisme de la leptine et de l'insuline n'ont pas pu être démontré chez l'homme, contrairement aux études sur animaux et aux expérimentations *in vitro*.

L'usage de sels de glucosamine et en particulier d'une certaine préparation de sulfate de glucosamine (GS) semble par contre être efficace dans le traitement de l'ostéoarthrose (douleur, fonction et rigidité). Les résultats sont les plus prononcés dans les formes les moins graves d'OA (degré 1 et 2).

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

- RCT: études cas-contrôles randomisées
- CI: *confidence interval*
- RR: *relative risk* ou *risk ratio*
- SMD: *standardized mean difference*
- OTC: *over the counter* (sans prescription)
- GGA: polymères de d-glucosamine et de N-acétyl-d-glucosamine ou poly-N-acétylglucosamine ou chitosan
- GS: sulfate de glucosamine
- GH: hydrochlorure de glucosamine
- OA: ostéoarthrite / ostéoarthrose
- NSAID: *non-steroidal anti-inflammatory drug*
- WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index*

3.1 Glucosamines

Les produits à base de GGA (extraits de la crevette de la mer du Nord (*Pandalus borealis*)) sont souvent utilisés pour lutter contre l'obésité. Ils sont obtenus par déacétylation partielle de la chitine présente dans l'exosquelette des crustacés. Ils sont également présents dans certains micro-organismes et champignons comme p. ex. les levures. Le terme chitosan est utilisé comme nom générique pour différents polymères de poids moléculaire différent (50 kDa – 2.000 kDa), de viscosité différente (< 2.000 mPa.s), et de degré de déacétylation différent (40-98%).

La glucosamine (amino-2-désoxy-alpha-et-bêta-D-glucopyranose) est un acide aminé et un important précurseur dans la synthèse biochimique des protéines glycosylées et des lipides. Elle constitue également un dérivé du glucose, dont elle ne diffère que par la substitution du groupe hydroxyle par un groupe amine.

La glucosamine-6-phosphate est une forme importante de glucosamine active dans le corps. En principe, le corps est à même de fabriquer de la glucosamine-6-phosphate à partir du fructose-6-phosphate et de la glutamine comme première étape de la voie de biosynthèse des hexosamines. Le produit final, l'uridinediphosphate-N-acétylglucosamine est un composant important du cartilage; c'est la raison pour laquelle les glucosamines (généralement sous forme de sulfate de glucosamine et d'hydrochlorure de glucosamine) sont utilisées dans le traitement de l'arthrose.

3.2 Effets positifs

3.2.1 Effets dans le cadre du traitement du surpoids et de l'obésité chez l'homme

En raison de leur forme et de leur taux d'acidité élevé, les préparations à base de GGA possèdent un pouvoir absorbant à l'égard des graisses. L'action a été testée cliniquement et a le statut GRAS (*Generally Recognised As Safe*). La vitamine C favorise le pouvoir absorbant des GGA, raison pour laquelle elle est systématiquement ajoutée (20 mg/1.000 mg).

Les GGA proviennent du polysaccharide chitine (Shepherd et al., 1997). Des études sur animaux ont démontré qu'elles se lient à des graisses chargées négativement et freine, de cette manière, l'absorption gastro-intestinale de ces graisses (Deuchi et al., 1995; Sugano et al., 1980; Zacour et al., 1992). Dans des études sur animaux également, il entraîne une diminution des concentrations plasmatiques en cholestérol (Nagyvary et al., 1979; Ormrod et al., 1998).

Ces préparations sont vendues comme complément alimentaire susceptible d'entraîner une réduction de poids. Elles sont vendues partout dans le monde, OTC par l'intermédiaire des pharmaciens et des droguistes. L'efficacité a été évaluée dans différents essais; les résultats ne sont toutefois pas convaincants.

Partant d'une recherche de littérature via un certain nombre de banques de données électroniques (MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CINAHL et la Cochrane Library) et de sites internet spécifiques (Controlled Trials, IBIDS, SIGLE, Reuter's Health Service, Natural Alternatives International et Pharmanutrients) une revue a été publiée (Cochrane Database of Systematic Reviews 2005).

Seules les études de cas-contrôles randomisés (RCT) portant sur les GGA d'une durée minimale de 4 semaines chez des adultes en surpoids ou obèses ont été sélectionnées.

Au total, 14 études couvrant 1.131 participants ont été prises en considération. Aucune étude n'envisageait les effets sur la morbidité et la mortalité. Une analyse poolée a montré que, par rapport au placebo, l'usage de GGA avait pour effet:

- Une réduction de poids significativement plus importante (perte moyenne de poids: -1,7 kg; 95% CI -2,1 à -1,3 kg; p<0,00001)
- Une diminution du cholestérol total (-0,2 mmol/l; 95% CI -0,3 à -0,1; p<0,00001)

- Une diminution de la pression systolique (-5,9 mmHg; 95% CI -7,3 à -4,6; $p < 0,0001$) et diastolique (-3,4 mm Hg; 95% CI -4,4 à -2,4; $p < 0,0001$) par rapport au placebo.

Les deux groupes ne présentaient pas de différence significative en ce qui concerne les effets secondaires ou l'excrétion fécale des graisses.

Il faut toutefois souligner que la qualité des différentes études était sous-optimale et qu'en appliquant des critères d'inclusion plus stricts (et recommandés) les différences en perte de poids et en diminution du cholestérol étaient significativement moins élevées.

Il va de soi que le produit ne peut pas être utilisé par des personnes présentant une allergie aux crustacés. Selon la notice des préparations à base de glucosamine, il est également contre-indiqué en cas d'allaitement et chez les enfants.

Etant donné que les préparations à base de GGA sont vendues OTC chez les pharmaciens et les droguistes, il n'existe pas de contrôle sur la dose effectivement utilisée.

3.2.2 Effets dans le cadre du traitement de l'ostéoarthrite/ostéoarthrose

De très nombreuses études ont été publiées à ce sujet. Les glucosamines utilisées sont:

- le sulfate de glucosamine (GS)
- l'hydrochlorure de glucosamine (GH)
- la glucosamine (présence de GS et GH).

Le GS est une substance naturelle et constitue le matériau de base du cartilage articulaire. La raison de l'utilisation du GS dans l'OA repose principalement sur des modèles animaux *in vitro* pour l'ostéoarthrite/ostéoarthrose. C'est ainsi qu'on a notamment démontré que le GS peut normaliser le métabolisme du cartilage, peut réparer dans une certaine mesure du cartilage endommagé et possède de légers effets anti-inflammatoires (Bassleer et al., 1992; McCarty, 1994; Rovati, 1993; Setnikar et al., 1991; Vidal et al., 1978).

Une revue détaillée a également été publiée à ce sujet en 2005 dans la *Cochrane Database for Systematic Review*. Le but en était de donner un aperçu de toutes les études cas-contrôles randomisées concernant l'efficacité et la toxicité de la glucosamine dans le cadre de l'OA. Tant les études contrôlées par placebo que les études comparatives, tant en simple qu'en double aveugle ont été incluses (20 études, 2.570 patients). Dans ce domaine (contrairement à l'application pour l'obésité), il a été possible de maintenir des critères de sélection stricts. Une analyse poolée de 8 études n'a pas pu démontrer d'effet positif de la glucosamine sur la douleur et la fonction WOMAC. D'autre part, une analyse de 20 RCT a démontré que la glucosamine présente les effets positifs suivants:

- 28% (*change from baseline*) d'amélioration de la douleur (SMD -0,61; 95% CI -0,95; -0,28)
- 21% d'amélioration de la fonction en utilisant l'index de Lequesne (SMD -0,51; 95% CI -0,96; -0,05).

Cependant, les résultats n'étaient pas unanimement positifs et la raison n'en est pas claire. Lorsque l'on se basait sur l'échelle de WOMAC (douleur, fonction et rigidité), on n'obtenait aucun résultat significatif.

Dans les 10 RCT utilisant un GS d'une même origine, on a obtenu des résultats significativement positifs (tant sur la douleur que sur la fonction). Des études utilisant une autre préparation n'ont pu démontrer d'amélioration significative par rapport au placebo. 4 RCT ont comparé cette préparation avec les AINS: la glucosamine donnait un meilleur résultat dans 2 études et un résultat comparable dans 2 autres. 2 RCT utilisant la même préparation ont pu démontrer radiologiquement une diminution de la progression de l'OA du genou sur une période de 3 ans (SMD 0,24; 95% CI 0,04; 0,43).

3.3 Effets négatifs éventuels

- Selon les études actuellement disponibles, les GGA, le GS et le GH semblent aussi sûre que le placebo lorsque l'on compare le nombre de réactions adverses (RR = 0,97; 95% CI 0,88; 1,08) (Ni Mhurchu et al., 2005). Seules quelques plaintes gastro-entérologiques très légères (telles que diarrhée) ont été rapportées au titre de réactions adverses.

- Il va de soi que le produit ne peut pas être utilisé par des personnes présentant une allergie aux crustacés. Selon leur notice, les préparations à base de GGA, GS ou GH, sont également contre-indiquées en cas d'allaitement et chez les enfants.

- Certaines préparations contiennent encore d'autres substances comme p. ex. du potassium; les patients sous régime pauvre en potassium doivent bien entendu éviter ces préparations.

- Effets sur les concentrations sériques en leptine et insulino-résistance chez l'homme: Le GS est actuellement très souvent prescrit en cas d'OA, surtout chez des personnes en surpoids (vu la surcharge mécanique des articulations). Les personnes obèses présentent souvent des troubles du métabolisme tant de la leptine que de l'insuline (hyperleptinémie, leptino-résistance, hyperinsulinémie, insulino-résistance). Des études sur animaux et des données *in vitro* suggèrent que le GS induit une insulino-résistance et entraîne une augmentation des concentrations en leptine due aux hexoamines (la glucosamine est un intermédiaire dans la biosynthèse de l'hexoamine).

Laferrère et al. (2004) ont démontré qu'une simple dose de GS par voie orale

1. n'a pas d'effet sur la leptine sérique lors d'études *in vivo* chez l'homme
2. ne constitue pas un catalyseur pour l'effet stimulant de la dexaméthasone sur la leptine; ce qui est le cas du glucose
3. n'a pas d'effet sur les concentrations en glucose et en insuline.

Vu l'importante utilisation de différentes préparations à base de GGA, GS ou GH OTC par des patients obèses, ces constatations négatives sont certainement pertinentes sur le plan clinique. Dans les études réalisées jusqu'à présent, aucun effet négatif des GGA, GS et GH n'a pu être démontré. Il va de soi que des études à plus long terme chez des patients présentant un syndrome métabolique sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Yu (2003) n'a pu mettre en évidence aucun effet négatif lors de l'usage de compléments de GS sur la sensibilité à l'insuline chez l'homme.

4. REFERENCES

- Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In-vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. *Int J Tissue React* 1992;14:231-241.
- Deuchi K, Kanauchi O, Imasato Y, Kobayashi E. Effect of the viscosity of deacetylation degree of chitosan on fecal fat excreted from rats fed on a high fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995;59:781-785.
- Illum L. Review: Chitosan and its use as a pharmaceutical Excipient. *Pharm Res* 1998;15:1326-1331.
- Laferrère B, Lorda-Garcia P, Russel CD, Pi-Sunyer FX. Effect of glucosamine sulphate on serum leptin levels in human subjects. *Nutrition* 2004;20:321-322.
- McCarty M. The neglect of glucosamine as a treatment for osteoarthritis. A personal perspective. *Med Hypotheses* 1994;42:323-327.
- Nagyvary JJ, Falk JD, Hill ML, Schmidt ML, Wilkins AK, Brdbury EL. The hypolipidemic activity of chitosan and other polysaccharides in rats. *Nutr Rep Int* 1979;30:677-684.
- Ni Mhurchu C, Dunshea-Mooij CAE, Bennett D, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3. Art.No.:CD003892. DOI: 10.1002/14651858 CD003892.pub2.

- Ni Mhurchu C, Dunshea-Mooij, Bennett D, Rodgers A. Effect of chitosan on weight loss in overweight and obese individuals: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2005;6:35-42.
- Ormrod DJ, Holmes CC, Miller TE. Dietary chitosan inhibits hypercholesterolaemia and atherogenesis in the apolipoprotein E-deficient mouse model of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;138:329-334.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-256.
- Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulphate as a selective symptom-modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:72.
- Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. *Am Fam Physician* 2004;70:1731-1738.
- Setnikar I, Pacini M, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamine sulphate studied in animal models. *Arzneimittelforschung* 1991;41:542-545.
- Shepherd R, Reader S, Falshaw A. Chitosan functional properties. *Glycoconj J* 1997;14:535-542.
- Sugano M, Fujikawa T, Hiratsuji Y, Nakashima K, Fukuda N, Hasewaga Y. A novel use of chitosan as a hypocholesterolemic agent in rats. *Am J Clin Nutr* 1980;33:787-793.
- Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Glucosamine Therapy for treating osteoarthritis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art.No.:CD002946. DOI:10.1002/14651858.CD002946.pub2.
- Vidal Y, Plana R, Bizzarri D. Articular cartilage pharmacology. In vitro studies on glucosamine and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharm Res Comm* 1978;10:557.
- Yu JG, Boies SM, Olefsky JM. The effect of oral glucosamine sulphate on insulin sensitivity in human subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1941-1942.
- Zacour AC, Silva ME, Cecon PR, Bambirra EA, Vieira EC. Effect of dietary chiton on cholesterol absorption and metabolism in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1992;38:609-613.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé à **titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de cet avis dans le cadre du groupe de travail permanent, *Alimentation, Nutrition et Santé, y compris Sécurité alimentaire*:

DE BACKER Guy *	(médecine préventive, santé publique, épidémiologie - UGent)
DE HENAUW Stefaan	(épidémiologie nutritionnelle – UGent)
FONDU Michel *	(chimie, additifs, contaminants – ULB)
GOSSET Christiane*	(santé publique - ULg)
NOIRFALISE Alfred *	(toxicologie, bromatologie – ULg)
PAQUOT Michel *	(chimie, technologie – FUSAGx)
VANSANT Greet *	(alimentation et santé – KULeuven) (rapporteur)

L'administration est représentée par:

CREMER Charles (DG 4)

Le groupe de travail a été présidé par monsieur Alfred NOIRFALISE et le secrétariat scientifique a été assuré par madame Michèle ULENS.