

<b>Chez l'être humain</b>
---------------------------

- Une étude conduite par Ruff et al., 2009 (*Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee - A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study*) a comparé 67 patients **humains** souffrant d'arthrose du genou répartis en deux lots, l'un recevant de l'ESM (500mg/jour par voie orale) et l'autre recevant un placebo pendant huit semaines. Voilà les résultats de l'étude :
  - Amélioration significative du score de **douleur** (réduit de 15.9 %,  $p = 0,036$ ) et de **raideur articulaire** (réduite de 12.8%,  $P = 0.024$ ) à 10,30 et 60 jours. L'amélioration obtenue a commencé après seulement 10 jours de supplémentation, ce qui est rapide. Les patients ont vu leur douleur et leur raideur articulaire améliorées de 15% en moyenne (de 10.3% jusqu'à 26,6% au cours de l'étude et ont fréquemment qualifié l'amélioration de « considérable » dans les commentaires.
  - Tendance à l'amélioration, quoi que statistiquement non significative, de l'impact **fonctionnel** de l'arthrose (évalué *via* le score WOMAC présenté ci-dessous) :

---

Question 1 : Douleur en marchant sur un terrain plat ?

Question 2 : Douleur en montant ou en descendant les escaliers ?

Question 3 : Douleur au repos (c.-à-d. assis, couché, etc.) ?

Question 4 : Douleur lorsque vous êtes assis avec les jambes pliées pendant une période prolongée (c'est-à-dire dans une voiture, au théâtre, etc.) ?

Question 5 : Douleur en se levant d'une position assise ?

Question 6 : Douleur en entrant et en sortant d'une voiture, d'une baignoire, etc. ?

Question 7 : Douleur en se penchant, en se baissant ou en s'agenouillant ?

Question 8 : Douleur en mettant des chaussettes ou des collants ?

Question 9 : Raideur au premier lever du lit le matin ?

Question 10 : Raideur en position assise, allongée ou au repos plus tard dans la journée ?

---

- Aucun effet indésirable sérieux signalé au cours de l'étude : le traitement a été signalé comme bien toléré par les participants à l'étude à l'exclusion du problème évident d'allergie aux œufs.
- A la fin de la période de suivi (60 jours), le taux moyen d'amélioration est resté à environ 15 % pour tous les scores WOMAC à l'exception de la rigidité, qui était de 26 % ( $P = 0.005$ ).
- L'essai clinique a souffert d'un certain nombre de problèmes :
  - L'échantillon de patient limité.
  - Le taux d'abandon relativement élevé (43 %) ce qui est fréquent dans les études à critères d'exclusion sévères, comme par exemple le fait qu'une douleur nécessitant la prise ponctuelle ou parallèle d'un anti-inflammatoire ou antidouleur exclue le patient de l'étude.
  - L'effet moyen du traitement plus faible que prévu (15 % contre 35%).
  - L'absence d'un sous-groupe de patient traité comparativement avec un autre médicament anti-inflammatoire ou antidouleur, qui aurait nécessité un nombre beaucoup plus important de patients.
  - La mesure des symptômes subjectifs (c.-à-d. douleur, raideur, etc.) de l'arthrose et la grande variabilité qui existe dans la perception de ces symptômes par le patient entraîne des relations de cause à effet difficiles à élucider en fonction du patient. Cela peut :

- empêcher l'obtention d'une idée précise sur l'effet moyen du traitement.
- brouiller la description adéquate de l'avantage attendu du traitement à l'échelle d'un patient individuel.

**Conclusion** : Cette étude, même si elle souffre de plusieurs limitations, constitue la publication «*proof-of-concept* » en médecine humaine sur l'utilisation de l'ESM dans le **contrôle symptomatologique multicritères de l'arthrose du genou (douleur, raideur articulaire, impact fonctionnel)**. Les patients peuvent espérer obtenir un contrôle **rapide** de cette symptomatologie handicapante est fréquemment rencontrés. Elle teste la posologie d'ESM habituellement utilisée, à savoir 500 mg/jour et souligne l'importance d'**identifier** correctement les patients en fonction du stade d'évolution (notamment radiographique) de l'arthrose, qui suit les normes de l'*American College of Radiology* en vigueur depuis 1986, faute de quoi l'effet du complément alimentaire peut être difficile à évaluer clairement.

- Une étude de Ruff et al., 2009 (*Eggshell membrane - A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders - Results from two open-label human clinical studies*) a suivi 39 patients **humains** ayant reçu du NEM® par voie orale à hauteur de 500 mg (soit la formulation classique (lot Z), soit deux formulations différentes ayant constitué 2 lots : X et Y) une fois par jour pendant quatre semaines. Le critère d'étude principal consistait à suivre le changement dans la douleur associée aux articulations/zones de traitement à +7 et +30 jours. Les sous-critères utilisés étaient l'amplitude de mouvement (ou *range of motion* : ROM) et la douleur associée au ROM. Voilà les résultats de cette étude :
  - o La supplémentation en NEM® a produit une réponse significative :
    - o à sept jours pour la **flexibilité articulaire** (augmentation de 27,8 % dans le lot Z ; P = 0,038) et la **douleur** (lot X : réduction de 18,4 % ; P = 0,021. Y : réduction de 31,3 % ; P = 0,014 : cela fait une moyenne de 25% qui se rapproche du lot Z). Cette amélioration est jugée rapide.
    - o à 30 jours pour la douleur pour TOUS les lots (réduction de 72,5 % ; P = 0,007) et la flexibilité (augmentation de 43,7 % ; P = 0,006) avec une **réduction de la douleur associée au ROM** de 75,9 % ; P = 0,021.
    - o La réponse au traitement s'est poursuivie de façon significative pendant 30 jours pour la douleur (réduction moyenne de 30,2 % dans les lots X et Y ; P = 0,0001 et jusqu'à 73% dans le lot Z). Dans le même temps, la flexibilité s'est améliorée en moyenne de 44 % et la douleur associée au ROM d'environ 76% dans le lot Z.
    - o Plus de la moitié (55 %) des patients connaissent une amélioration de plus de 50 % de la flexibilité et plus du tiers (36 %) des patients déclarent ne plus ressentir de douleur lors de l'évaluation du ROM.
    - o Le profil de **sécurité** du NEM® est également un succès car il est bien toléré et il n'y a pas d'effets secondaires rapportés, en excluant le problème évident d'allergie aux œufs. C'est d'une importance évidente dans le cadre d'une maladie qui nécessite un traitement à long terme comme l'arthrose. Les effets secondaires importants et parfois graves associés à d'autres traitements peuvent obliger les patients à osciller entre vivre avec la maladie et ses symptômes ou vivre avec les symptômes des effets secondaires.
    - o Taux d'abandon de l'étude relativement faible (entre 9 % et 29 % en fonction des lots).
- Les limites de cette étude sont les suivantes :
  - o Recrutement initial limité (39 patients).
  - o L'étude n'a pas de groupe placebo : il aurait fallu un plus gros effectif.

- L'inclusion d'un si large éventail de troubles ostéo-articulaires avec des diagnostics et des niveaux de sévérité différents a pu compliquer l'évaluation de l'effet prédictible du traitement pour un patient en fonction de son état pathologique individuel.

Conclusion : L'ESM est une option thérapeutique pertinente dans le cadre de la gestion de la douleur et de la perte de fonction associée à une fonction articulaire sous-optimale chez l'homme. Une supplémentation en ESM à raison d'environ 500 mg pris par voie orale une fois par jour a considérablement **réduit les douleurs articulaires** de façon **rapide** (7 jours) et **continue** (sur 30 jours). De plus, un **effet chondroprotecteur** a été démontré après 6 semaines de supplémentation en ESM, ce qui est une durée relativement **courte**. Un questionnaire de satisfaction propriétaire également circlé et son dépouillement indique que les patients confirment être aidés de façon considérable par ce complément alimentaire. On retient donc de cet essai clinique qu'une amélioration fonctionnelle peut être espérée des 7 jours, ce qui est encore plus rapide que ce que la précédente étude mettait en évidence, et qu'elle peut se maintenir dans le temps ; c'est un réel espoir pour les patients d'obtenir un soulagement rapide de leurs symptômes ainsi que d'être rapidement fixés sur l'efficacité ou non de ce complément alimentaire dans leur atteinte arthrosique individuelle. Cette étude souffre toutefois de certains biais, notamment l'absence de groupe placebo.

- Une étude conduite par Danesh et al., 2014 (*NEM® Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment Of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study*) sur quarante-quatre patients **humains** a évalué l'effet de l'administration de 500 mg de NEM® par voie orale une fois par jour pendant huit semaines sur l'obtention d'un soulagement de la douleur associée l'arthrose du genou et/ou de la hanche à 10, 30 et 60 jours, à l'aide d'un questionnaire abrégé de 10 questions (Q1 à Q10) basé sur le questionnaire WOMAC.

Voilà les résultats :

- La supplémentation en NEM® a permis d'obtenir une réponse clinique significative par rapport au départ à 10 jours (Q1-6et Q9) (8,6 % à 18,1 % d'amélioration, soit en moyenne 14%) et à 30 et 60 jours pour les neuf questions évaluées relatives à la **douleur** (22,4 % à 35,6 % d'amélioration, soit en moyenne 33%, ce qui double par rapport au début) et à 30 et 60 jours pour la **raideur** (Q10) (27,4 % à 29,3 % d'amélioration). De manière générale, plus de 59 % des patients ont évalué l'efficacité de NEM® comme bonne à très bonne après 60 jours de supplémentation.
- En moyenne, près d'1/4 des patients ont obtenu 30% d'amélioration de leurs réponses aux questions liées à la douleur dans les 10 jours et près de 20 % de la population étudiée a connu une amélioration de 50 % dans les réponses aux questions liées à la douleur à la fin de l'étude (60 jours).
- Les médecins ont également estimé le traitement efficace chez les sujets, avec plus de 75 % d'entre eux ayant une amélioration cliniquement significative par rapport au départ après 60 jours.
- Aucun événement indésirable grave n'a été signalé au cours de la l'étude et le traitement a été bien toléré à l'exclusion évidente de l'allergie aux oeufs. Il s'agit du cinquième essai clinique à ce jour dans lequel il n'y a eu aucun rapport d'événements indésirables graves associés au traitement :

Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY (2003) Structural and Symptomatic Efficacy of Glucosamine and Chondroitin in Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-analysis. Arch Intern Med 163: 1514-1522.

Moreland LW (2003) Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. Arthritis Res Ther 5: 54-67.

Benson KF, Ruff KJ, Jensen GS (2012) Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on Cytokine Production in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells: Increased Suppression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Levels After In Vitro Digestion. *J Med Food* 15: 360-368.

Ruff KJ, DeVore DP (2014) Reduction of pro-inflammatory cytokines in rats following 7-day oral supplementation with a proprietary eggshell membrane-derived product. *Mod Res Inflamm* 3: 19-25.

#### *Liste des 4essais cliniques précédents.*

- L'essai avait un échantillon de patients limité (44 sujets), mais il y a eu un taux d'abandon relativement faible (16%) et une bonne observance. L'étude aurait toutefois gagné en solidité avec l'inclusion d'un groupe-contrôle en placebo.

**Conclusion** : La supplémentation en NEM® **réduit** significativement la **douleur**, à la fois **rapidement** (10 jours) et **en continu** (60 jours), ce qui implique qu'il s'agit d'une **option thérapeutique sûre et efficace** pour le traitement de la douleur associée à l'arthrose du genou et/ou de la hanche.

**Remarque** : Une étude de 2015, conduite par Jensen et al. (*Support of joint function, range of motion, and physical activity levels by consumption of a water-soluble egg membrane hydrolyzate*) sur le même modèle (étude croisée randomisée en double aveugle contre placebo) et s'intéressant cette fois aux **douleurs articulaires chroniques**, montre de façon similaire chez 25 patients humains suivis pendant 12 semaines une amélioration du ROM ainsi que de nombreux critères fonctionnels de la vie quotidienne dans le groupe supplémenté : ces patients rapportaient avoir augmenté leur activité physique journalière et avoir vu s'améliorer le confort y étant associé. L'augmentation des niveaux d'énergie physique et d'activité peut potentiellement, au fil du temps, permettre une réduction du pourcentage de graisse corporelle et une augmentation du pourcentage relatif de masse maigre. La **douleur ressentie au niveau lombaire (haut et bas)**, elle, s'est significativement **améliorée dès 5 jours seulement de supplémentation en période hivernale**. Toutefois, une diminution significative de la douleur générale ressentie sur l'ensemble des participants traités n'a pas été obtenue.

Cette étude, quoique anecdotique de par sa construction statistiquement fragile, est intéressante car la population étudiée n'a pas reçu de diagnostic de maladie articulaire, comme par exemple l'arthrose, et les améliorations obtenus étaient donc indépendantes du ou des problèmes articulaires majeurs identifiés par la personne. Cependant, c'est probablement pour cette même raison qu'un effet sur la douleur n'a pu être identifié car on a mis ensemble des patients présentant des maladies différentes pour lesquelles le seuil de douleur n'était possiblement pas entièrement comparable. Cette étude identifie en outre un **effet-saison**, l'hiver étant bien connu pour aggraver les symptômes rhumatologiques et pour lequel, à la connaissance de l'auteur, aucune autre étude ne s'est véritablement intéressée.

L'étude ouverte de Brunello et al., 2016 (*NEM® brand eggshell membrane effective in the treatment of pain and stiffness associated with osteoarthritis of the knee in an Italian study population*) repose sur un essai clinique menée sur 25 patients **humains** souffrant d'arthrose du genou et recevant 500 mg d'ESM par jour pendant 30 jours. Le critère étudié est l'amélioration de la douleur et de la raideur articulaires auto-évaluées à 10 et 30 jours au moyen d'un questionnaire WOMAC simplifié en 10 questions, Q1 à Q10 (le même que celui de l'étude de Danesh et al., 2014). Voilà les résultats :

- On observe une diminution significative de la **douleur** auto-évaluée à 10 jours (-40.6%,  $p < 0.001$ ) est à 30 jours (- 66.4%,  $p < 0.001$ ), corrélée avec une diminution de la prise d'antalgiques (à savoir le paracétamol, le seul antalgique autorisé au cours du suivi) sur la période de l'étude.
- On observe une diminution significative de la **raideur articulaire** auto-évaluée à 10 jours (-22.2%,  $p = 0.009$ ) est à 30 jours (- 59.7%,  $p < 0.001$ ).
- **Plusieurs aspects de la vie quotidienne** de ces patients arthrosiques se trouve notablement **améliorés** : le questionnaire met en évidence 75% d'amélioration de la douleur au repos (Q3) et une amélioration de 79% de la douleur lors de la mise de chaussettes ou collants (Q8) (ce qui favorise l'observance de la mise en place de dispositif contentifs (souvent jugé très/trop difficiles à mettre par les patients et nécessite le passage d'une infirmière/aide-soignante à domicile pour se faire). De même, la douleur en montant et en

descendant les escaliers (Q2) et la douleur en entrant et sortant d'une voiture, d'une baignoire, etc. (Q6) ont tous deux été améliorés de près de 70 %. La qualité de vie globale s'en voit significativement améliorée et ces patients ont davantage de chances de rester actifs le plus longtemps possible que les autres.

- Aucun effet secondaire n'a été mis en évidence et le complément alimentaire a été jugé bien supporté par les participants (l'article souligne qu'on ne peut pas en dire autant des traitements antalgiques et anti-inflammatoires conventionnels).
- Le taux d'abandon de cette étude est de 0 %.

Les limites dans cette étude sont les suivantes :

- Échantillon de patient relativement restreint.
- Toujours pas de groupe placebo dans cette étude ouverte, même si cette contrainte statistique devient de moins en moins forte au fur et à mesure où les essais cliniques (très coûteux à mettre en place et encore plus lorsqu'il faut rajouter un groupe placebo) s'accumulent concernant l'efficacité de l'ESM.

**Conclusion** : On dispose désormais d'un essai clinique supplémentaire venant confirmer une nouvelle fois la rapidité et la durabilité de l'effet bénéfique de l'ESM sur la symptomatologie arthrosique, avec comme nouveauté intéressante la mise en évidence d'une **diminution de la prise d'antalgiques grâce à la prise d'ESM** au cours de l'étude. Fait intéressant, l'étude fournit une évaluation de la prévalence de l'arthrose du genou en Italie entre 29,8% et 36,7 % de la population.

- L'équipe de Aguirre et al., 2017 (*Effects of 50 days eggshell membrane Ovomet supplementation on biochemical parameters and subjective pain perception among crossfit athletes - A preliminary study*), s'intéresse pour la première fois à la population particulière des **crossfiteurs** humains. L'étude a été construite de façon randomisée en double aveugle contre placebo (sachant qu'il est plus facile de faire accepter la présence d'un groupe placebo dans une étude menée sur une population saine à la différence d'une population arthrosique, considérée comme malade) sur 22 sportifs. Des questionnaires de perception de la douleur (WOMAC et EVA) ont été demandés afin d'évaluer et de démontrer les effets protecteurs voire améliorateurs de l'ESM sur les articulations des sportifs. De plus, l'étude a mesuré des variables biomécaniques telles que :
  - la **force musculaire** et la **puissance en extension du genou**,
  - la **rigidité linéaire du tendon d'Achille** par échographie,
  - la **raideur musculaire** évaluée par capteur dans deux mouvements différents.

Voilà les résultats :

- Le score WOMAC met en évidence amélioration moyenne (quoiqu'en limite de significativité) de 62,1% +/- 16,5% contre une moyenne de 33,1% +/- 16% du groupe placebo.
- La mesure de la rigidité tendineuse par échographie montre un maintien de la valeur dans le groupe traité (0,6 Newtons/mm ± 0,3 à 0,6 N/mm ± 0,2) alors que dans le groupe placebo, une diminution de 37,5 % (0,8 N/mm ± 0,3 à 0,5 N/mm ± 0,1) de la rigidité a été observée.

Voilà les limites de cette étude :

- L'étude ne précise pas si les patients non consommés 300 ou 600 mg d'ESM par jour ; or, on a vu que la réponse est dose dépendante.

**Conclusion** : De toutes les variables biomécaniques, la mesure de la rigidité tendineuse par échographie s'avère être un outil utile pour étudier les facteurs pouvant affecter les articulations. Cela permet en l'occurrence d'étudier, comme ici, l'efficacité de la supplémentation nutritionnelle à visée articulaire et d'objectiver un intérêt de la supplémentation en ESM

pour **améliorer la rigidité tendineuse** dans cette population. On d'ailleurs faire le rapprochement avec certaines données bibliographiques qui rapportent que la rigidité **du tendon d'Achille** est un **symptôme courant** et constitue donc l'une des données les plus couramment utilisées pour suivre les articulations dans les processus de vieillissement, d'inactivité physique et d'entraînement sportif.

Remarque : La membrane de la coquille de l'œuf est très **riche en acides aminés soufrés (AAS)** et peut être un moyen de supplémentation ciblée pour les athlètes.

- L'équipe de Aguirre et al. produit la même année (*Effects of 50 days eggshell membrane Ovomet® supplementation on biomechanics parameters and subjective pain perception among crossfit athletes. A preliminary study*) une étude similaire sur une population âgée et hospitalisée de 38 patients. Le but est d'objectiver un effet protecteur et régénérateur articulaire d'une prise quotidienne de 300 mg d'ESM chez ces patients, répartis en deux lots identiques. Le dispositif d'évaluation médical est le même que l'étude précédente (notamment concernant les variables biomécaniques retenues), à ceci près que les questionnaires utilisés sont le WOMAC, le DASH, une échelle visuelle analogique et le MINIMENTAL (une échelle psychosomatique assez brève pour évaluer le statut cognitif d'un patient).

Voici les résultats :

- o La rigidité tendineuse évaluée par échographie a montré ses résultats prometteurs puisque le groupe supplémenté a connu une augmentation de 4,79 Newtons/mm à 7,01 N/mm, soit 46,5 % d'augmentation post-traitement (n = 5) par rapport à une légère diminution de la rigidité linéaire dans le groupe placebo (de 6,81 N/mm à 6,64 N/mm, soit 2,43 % (n = 3)).
- o On observe une augmentation linéaire de la rigidité tendineuse évaluée par échographie chez les personnes âgées du fait de l'administration d'ESM, alors que ce paramètre a normalement tendance à diminuer avec l'âge, à l'opposé de ce qui se passe lors du passage de l'enfance à l'âge adulte (5 à 12 ans) lors duquel on identifie plutôt une augmentation de la rigidité tendineuse de suite à l'augmentation de la charge pondérale exercée sur le tendon d'Achille. L'évolution des capacités biomécaniques du tendon d'Achille provient certainement de facteurs intrinsèques tels que la qualité du collagène, qui diminue avec le temps. Il y a peu d'études s'intéressant à ce phénomène et les résultats sont controversés, même si on sait que la nutrition joue un rôle dans l'évolution de la rigidité tendineuse au cours du temps chez le rat (Grasa et al., 2012 : *Variations in tendon stiffness due to diets with different glycotoxins affects mechanical properties in the muscle- tendon unit*).

Conclusion : L'évaluation de la raideur du tendon d'Achille par échographie peut être utile pour **mesurer les effets de la supplémentation nutritionnelle à visée articulaire** (ou de tout autre facteur tels que la physiothérapie ou l'exercice physique). Une complémentation en ESM semble en mesure d'**améliorer la rigidité tendineuse du patient senior**.

- L'équipe de Ruff et al. poursuit en 2018 (*Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women*) l'étude de la solidité de ce complément alimentaire face à une population particulièrement fragile vis-à-vis de l'arthrose du genou, à savoir la femme en post-ménopause à risque plus élevé d'ostéoporose. Soixante femmes ménopausées en bonne santé ont été réparties en deux groupes égaux, l'un recevant 500 mg/jour d'ESM par voie orale et l'autre recevant un placebo, le tout pendant deux semaines consécutives (durée courte) au cours desquelles on leur a demandé d'effectuer un programme d'exercices (50 à 100 pas par jambe) un jour sur deux. L'étude cherche à observer si ce complément alimentaire était en mesure d'offrir à la patiente :

- Une réduction statistiquement significative du renouvellement du cartilage induit par l'exercice (évalué via le biomarqueur plasmatique C-terminal télopeptide réticulé du collagène de type II (CTX-II) à 1 et 2 semaines de traitement.
- Une réduction de la douleur et/ou de la raideur articulaires induites par l'exercice, évaluées quotidiennement via un questionnaire à destination des participantes

Voilà les résultats :

- L'ESM a produit un effet significatif sur la concentration plasmatique CTX-II après 1 semaine (-17,2 %, P=0,002) et 2 semaines d'exercice (- 9,9 % supplémentaires, P=0,042). Cette concentration plasmatique descend même en-dessous du niveau basal de la population de référence non arthrosiques du même âge ! C'est la première fois qu'un effet chondroprotecteur aussi puissant d'un composé naturel est démontré de façon statistiquement incontestable. On peut donc raisonnablement conclure que **l'ESM contribue à protéger le cartilage des effets négatifs de l'effort physique.**
- Des réponses rapides au traitement ont été observés concernant la raideur articulaire (jour 7), la douleur lors de la récupération post-effort (dès le jour 8 et -38% à la fin de l'étude) et la raideur articulaire lors de la récupération post-effort (jour 4 et atteignant -56,3% à la fin de l'étude), soit un **quasi-retour à la normale de la récupération post-effort pour cette tranche d'âge non arthrosique !**
- La diminution de la raideur articulaire post-effort survient plus rapidement que la diminution de la douleur articulaire post-effort. Cette observation est corrélée au mécanisme d'action de l'ESM, qui entraîne une diminution de la concentration en cytokines pro-inflammatoires, témoins de l'inflammation articulaire locale. La perception de la douleur ne peut diminuer que lorsque la concentration locale en cytokines pro-inflammatoires diminue, ce qui explique le **décalage** dans le temps.
- Aucun événement indésirable grave n'est survenu et le traitement a été signalé comme étant bien toléré par les participants à l'étude.
- Le taux d'abandon de cette étude est de 0 %.

Voilà les limites de l'étude :

- Le nombre de patients par groupe est à la limite de la significativité : les effets cliniques aurait peut-être été encore plus significatifs si les groupes de patients avaient été plus conséquents.

**Conclusion** : L'ESM a **rapidement** et en **toute sécurité** amélioré la **récupération post-effort** des patients arthrosiques concernant la douleur post-effort (dès 8 jours) et la raideur articulaire post-effort (dès 4 jours). C'est une avancée de plus pour ces patients pour lesquelles l'effort physique est recommandé dans la gestion au long cours de la maladie alors que c'est précisément ce dernier qui peut réveiller les symptômes de la maladie lors de la phase de récupération post-effort (surtout lorsque l'effort physique n'est pas fait régulièrement ou trop intensément sur certaines séances). C'est d'ailleurs pour cette raison qu'un certain nombre de patients humains présentent un **défaut d'observance** pour les recommandations sur le **maintien d'une activité physique régulière** (à savoir 30 minutes ou plus d'exercice physique d'intensité modérée (aérobie) chaque jour – ou presque–). En effet, il est difficile de donner tort à ces patients qui considèrent que l'inflammation provoquée par l'exercice (et la douleur qu'elle leur provoque le lendemain) a un effet néfaste sur leurs articulations qui s'ajoute à celui de l'arthrose *sensu stricto*. Heureusement, cette étude montre que **l'ESM est en capacité de préserver les articulations arthrosiques des dégradations structurelles d'origine inflammatoire induites par l'effort physique**, sachant qu'on sait en outre que la remise en charge contrôlée d'une articulation permet de réverser une partie substantielle des remodelage arthrosiques d'une articulation préalablement immobilisée (Brandt et al., 2003 : *Response of joint structures to inactivity and to reloading after immobilization*). Fait intéressant, l'étude précitée montre que la sédentarité à un terme les mêmes effets néfastes sur les articulations que l'arthrose elle-même. **On ne peut donc pas dissocier** la prise en charge de l'arthrose via des **suppléments nutritionnels** d'une prise en charge **physiothérapeutique**.

De plus, un effet chondroprotecteur substantiel a été démontré via une diminution du cartilage biomarqueur de dégradation CTX-II. C'est la première étude qui établit une **corrélation** entre une **amélioration clinique** et une **amélioration biochimique** (via les biomarqueurs plasmatiques inflammatoires).

- L'essai clinique de Hewlings et al., 2019 (*A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial evaluating water-soluble chicken eggshell membrane for improvement in joint health in adults with knee osteoarthritis*), construit de façon prospective, randomisée et en double aveugle contre placebo a étudié l'efficacité et l'innocuité d'un complément alimentaire apportant 450 mg d'ESM (BiovaFlex© : hydrosylate hydrosoluble de membrane de coquille d'œuf de poule) chez 88 patients adultes **humains** souffrant d'arthrose (divisée en deux groupes égaux donc un sur placebo est suivie sur 12 semaines). Les marqueurs étudiés ont été le gain fonctionnel pour le genou, l'amélioration de la mobilité générale et de l'état général de santé, notamment à l'aide :
  - o du *Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index* ou WOMAC (s'attachant à suivre des variables qualitatives (douleur, capacité fonctionnelle et qualité du sommeil),
  - o du test de marche de six minutes (6MWT),
  - o du test d'amplitude de mouvement du genou (*range of motion* ou ROM), étudiant deux variables quantitatives (mobilité et force de l'articulation du genou)).

Voilà les résultats :

- o Les patients initialement les plus douloureux sont ceux qui ont bénéficié le plus clairement de l'ESM dès le 5e jour (sur le 6MWT). Le reste de la population montre une amélioration significative par rapport au placebo à la semaine 12. Cette amélioration résulte probablement d'une **récupération de musculature** associée à l'**amélioration fonctionnelle du genou** et d'une **meilleure qualité de vie** en raison de la **réduction de la douleur perçue**.
- o Aucune amélioration statistiquement significative n'a été constatée dans les tests WOMAC, 6MWT et ROM.
- o Le produit s'est avéré sûr au cours de cette étude, à l'exception évidente de l'allergie aux œufs.
- o Les limites de cette étude sont les suivantes :
  - o Une population arthrosique qui n'a pas été recrutés selon les critères ACR en vigueur et dans le stade radiographique n'est pas forcément modérée à sévère. Or, on constate que ce sont les patients les plus atteints qui bénéficient le plus clairement de cette complémentation, ce qui encourage à trier les patients recrutés en fonction de leur niveau de progression de l'arthrose.
  - o Pas de surveillance des biomarqueurs plasmatiques inflammatoires ou d'évaluation histopathologiques de la santé des os et du cartilage.

**Conclusion** : Pour les patients physiquement diminués dans leur capacité à se déplacer du fait de l'arthrose du genou, ce complément alimentaire a eu un impact significativement positif sur la **capacité fonctionnelle** ainsi que sur la **raideur articulaire**, perçu dès les 5 premiers jours d'administration. Cette amélioration a été non seulement rapide, mais elle s'est également maintenue tout au long de l'étude (12 semaines).

- L'étude menée par Kiers et al., 2021 (*Mildly processed natural eggshell membrane alleviates joint pain associated with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind placebo-controlled study*) a suivi 150 patients **humains** souffrant d'arthrose du genou, recrutés dans une étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo : deux lots équivalents ont été formés. Pendant 12 semaines, les patients traités ont reçu soit 300 mg d'ESM, soit un placebo. Les critères d'études utilisées ici ont été des auto-évaluations de la douleur, 6 et 12 semaines après le début de l'étude, sur des échelles numériques comme le *Numerical Rating Scale Pain* (NRS-P) et le *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS). Voilà les résultats :

- Les scores NRS-P ont diminué pour les deux groupes à peu près au même rythme, mais seuls les patients traités avec l'ESM ont vu une amélioration de leur score KOOS (pour les rubriques « douleur » et « vie quotidienne » regroupant la douleur et les score d'impact fonctionnel de l'arthrose sur différentes activités quotidiennes), dès 1 semaine après le début du traitement.

**Conclusion** : Cette étude a montré que l'ESM soulage avec succès et de façon durable la douleur liée à l'arthrose du genou et contribue au retour à la normale de la vie quotidienne.

- Un essai clinique a été conçu en 2022 par l'équipe de Canovas et al. (*Randomised clinical trial to analyse the efficacy of eggshell membrane to improve joint functionality in knee osteoarthritis*) et a suivi trois groupes de patients **humains** souffrant d'arthrose du genou assignés à deux doses différentes d'ESM (300 et 500mg/jour) et comparés à un groupe témoin placebo. Les variables retenus étaient la douleur au genou (évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique), la capacité fonctionnelle du genou, la force des muscles quadriceps (évaluée par des essais isométriques et isocinétiques) et la qualité du sommeil. Voilà les résultats :
  - Tous les groupes ont montré une diminution significative de leur perception de la douleur, bien que des valeurs maximales aient été obtenues dans le groupe à forte dose. Ici, pour la première fois, deux variables quantitatives (mobilité et force de l'articulation du genou) ont été utilisées pour évaluer avec précision les modifications de la qualité de vie des patients affectés par des douleurs articulaires du genou. L'étude montre une récupération significative de force musculaire dans le groupe à forte dose.
  - Une légère amélioration de la capacité fonctionnelle et une amélioration de la qualité du sommeil ont été enregistrées pour des doses élevées ou faibles.
  - Bien que tous les groupes aient enregistré une diminution de la douleur perçue, les deux doses utilisées dans cette étude ont induit une réduction plus importante que dans le groupe témoin, ce qui indique une **relation** entre la **dose quotidienne d'ESM** et le **niveau obtenu de réduction de la douleur**.
  - Les résultats sont plus élevés que ceux enregistrés pour d'autres suppléments tels que le curcuma (Perkins et al., 2017 : *Efficacy of curcuma for treatment of osteoarthritis*).

**Conclusion** : Cette étude a montré le potentiel de **réduction** de la **symptomatologie de la douleur** et de la **raideur articulaire** d'une prise quotidienne d'ESM (bien qu'une augmentation de la dose utilisée ne montre pas d'effet proportionnel sur ces variables). Les résultats de cette étude confirment que la **réponse thérapeutique** est **dose-dépendante**, ce qui devrait être pris en compte pour établir la posologie correcte.

#### **ENCART : En dermatologie.**

Une étude menée par Kalman et al., 2020 (*The effect of oral hydrolyzed eggshell membrane on the appearance of hair, skin, and nails in healthy middle-aged adults: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial*) entend apporter des données scientifiques au monde de la cosmétique afin de valider ou non certaines allégations marketing.

Ils prennent comme postulat de départ le fait que la production d'acide hyaluronique se produit dans la peau et qu'il a été démontré qu'une prise orale d'acide hyaluronique via l'ESM qui en est naturellement riche stimule la production d'acide hyaluronique par l'organisme. En outre, en raison de la concentration élevée en GAG et en acides aminés soufrés, la supplémentation orale en ESM a déjà été corrélée avec des améliorations de l'élasticité et de l'apparence de la peau et des cheveux.

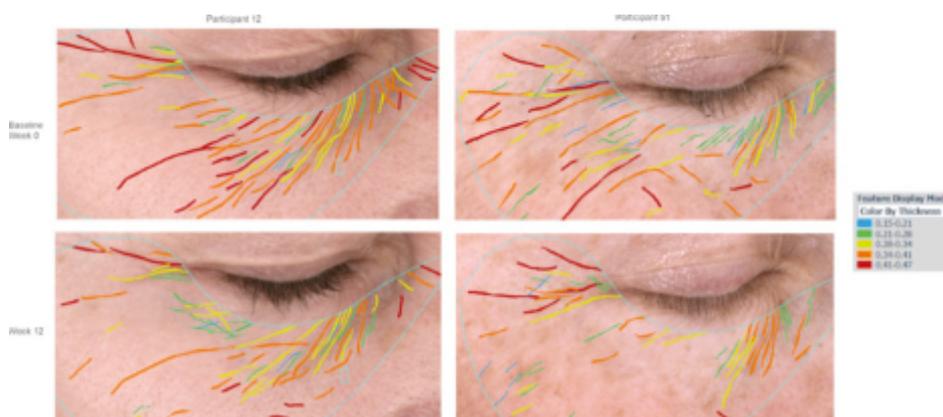
**Remarque** : En effet, parmi les GAG, la **chondroïtine sulfate** a un impact positif sur les capacités de renouvellement dermique, notamment lors de psoriasis (vérifier d'un point de vue clinique et histopathologiques dans l'étude de Verges et al., 2005) et le **keratan sulfate** est orienté vers la cicatrisation notamment cutanée (Cateron et al., 2018). De manière plus générale, les GAG peuvent avoir un impact sur l'hydratation et l'élasticité de la peau grâce à l'augmentation locale des niveaux de collagène et d'acide hyaluronique, la réduction de l'activité des MMP matricielles, l'inhibition de la collagénase et de l'élastase et la réduction de l'inflammation cutanée locale (Yoo et al., 2014 et 2015). Ils sont

également présents dans les cheveux, de même que les protéoglycanes et l'acide hyaluronique et le niveau d'incorporation de ces nutriments y diminue avec l'âge.

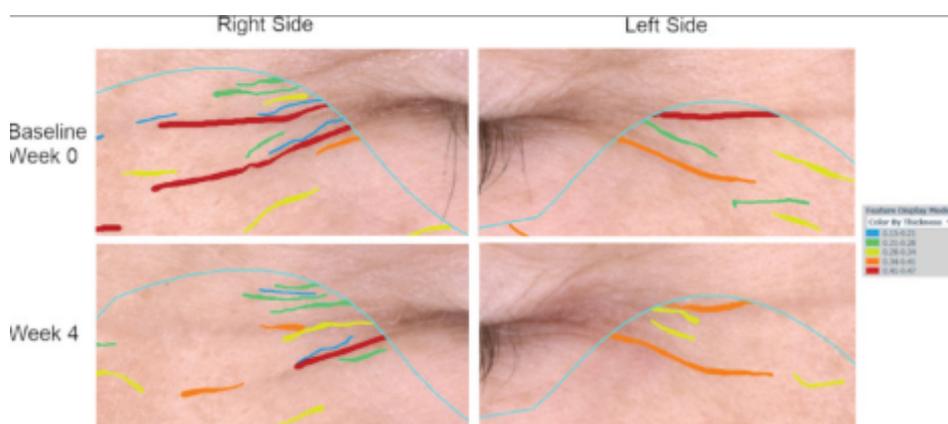
N.B. : Dans un modèle *ex vivo*, des explants cultivés de peau humaine exposés à un contenu riche en GAG réagissent en présentant une augmentation de la teneur en collagène cutané et en GAG (Asserin et al., 2010).

Ils élaborent ainsi une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, auprès de 88 sujets randomisés de manière égale ou la moitié d'entre eux reçoit un placebo et l'autre moitié reçoit un complément alimentaire à base de 450mg d'ESM par jour. L'équipe suit la santé de la peau, des cheveux et des ongles, au moyen de tests cliniques validés, sur 12 semaines. Il en ressort que la prise orale d'ESM a été associée à :

- Une **amélioration significative de l'apparence de la peau du visage au niveau des pattes d'oie en 4 semaines** :



*Illustrations en accès libre : De nettes réductions du nombre de lignes détectées par le logiciel ainsi que de leur épaisseur et de leur longueur sont observées chez ces deux participants entre 0 semaines (en haut) et en bas (12 semaines).*



*Illustrations en accès libre : Les pattes d'oie aux bords des deux yeux étaient plus courtes et plus étroites après 4 semaines.*

- Une **amélioration significative du teint de la peau en 8 semaines** :



*Illustrations en accès libre : Une amélioration de l'uniformité des couleurs du visage est constatée, en particulier dans les zones du nez et du front.*

- Une **amélioration significative** sur l'épaisseur des cheveux, la réduction de la casse des cheveux et la croissance des cheveux à 4, 8 et 12 semaines.
- Aucune amélioration subjective n'a été observée pour les ongles (apparence, résistance ou croissance).

Dr vét. Romain CRISTANTE