

|                      |
|----------------------|
| <b>Chez le chien</b> |
|----------------------|

- Une étude de Ruff et al., 2016 (*Effectiveness of NEM® brand eggshell membrane in the treatment of suboptimal joint function in dogs - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study*) a étudié 51 **chiens** ayant reçu soit un complément alimentaire oral à base d'ESM dosé à environ 13,5 mg/kg, soit un placebo (composé de l'excipient), une fois par jour pendant 6 semaines. Le critère d'étude principal de cette étude était l'évolution de la fonction articulaire après 1 semaine et 6 semaines de supplémentation, comme déterminé par le questionnaire Canine Brief Pain Inventory (CBPI) (Q#5-10) dans le groupe traité et le groupe placebo. Les sous-critères suivants ont été monitorés : douleur (score VCSA (douleur articulaire moyenne) et CBPI, qualité de vie, mobilité, score de boiterie par évaluation vétérinaire (score VCSA), taux sériques d'un biomarqueur de dégradation du cartilage, le télopeptide réticulé C-terminal de collagène de type II (CTX-II). Voilà les résultats :

- Environ la moitié (48 %) des sujets traités ont connu  $\geq 33$  % d'amélioration de la douleur VCSA et de la douleur CBPI en 6 semaines. Les chiens traités ont présenté une amélioration rapide (1 semaine) avec une amélioration moyenne de 20,5 %.

Remarque : Ces résultats s'avèrent supérieurs à la réponse obtenue avec la glucosamine et le sulfate de chondroïtine dans des études cliniques antérieures :

- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al (2006) *Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis*. N Engl J Med 354(8):795–808
- Herrero-Beaumont G, Ivorra JAR, Trabado MC et al (2007) *Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms*. Arthritis Rheum 56(2):555–567
- Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. *Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis*. Vet Rec. 2003;152(11):323–329. 31. Innes JF, Fuller CJ, Grover ER, Kelly AI, Burn JF. Rand

Cependant, l'étude de McCarthy et al., 2007 confirme que la glucosamine et la chondroïtine sulfate sont capables d'offrir un bénéfice équivalent à celui obtenu dans cette étude avec l'ESM à condition de patienter suffisamment longtemps, à savoir plus de neuf semaines :

- McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. *Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis*. Vet J. 2007;174(1):54–61.
- Il s'agit de la première description d'un effet chondroprotecteur biologiquement mesuré chez le chien, comme en témoigne la réduction substantielle (47,9 %) du taux sérique en CTX-II après 6 semaines de supplémentation en ESM contre placebo.

Remarque : La capacité de l'ESM à impacter profondément le taux sérique en CTX-II a été démontré pour la première fois dans un modèle d'arthrose induite chez le rat ; cependant, il s'agit de la première étude démontrant son effet sur une maladie articulaire spontanée.

Remarque : Les études précédentes indiquaient que cet effet chondroprotecteur découle probablement d'une réduction de l'inflammation articulaire avec des niveaux plasmatiques réduits en diverses métalloprotéinases matricielles dégradant le cartilage.

- Faible taux d'abandon de l'étude : 9.8%.

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 le chien. Une supplémentation en ESM à raison d'environ 13,5 mg/kg pris par voie orale une fois par jour, a considérablement réduit les douleurs articulaires et amélioré la fonction articulaire rapidement (en 1 semaine pour le CBPI) et démontré une amélioration durable des douleurs articulaires (en 6 semaines pour le VCSA), conduisant à une amélioration de la qualité de vie en 6 semaines (pour le CBPI). De plus, un effet chondroprotecteur profond a été démontré après 6 semaines de supplémentation en ESM. Un questionnaire de satisfaction propriétaire également circulé et son dépouillement indique que les propriétaires confirment que les résultats étaient également des résultats obtenus à la maison étaient cliniquement significatifs pour une proportion importante de chiens. C'est la première fois chez le chien, en miroir de l'étude de Ruff et al., 2018 chez l'homme, qu'on démontre un effet **chondroprotecteur aussi puissant** pour un composé naturel.

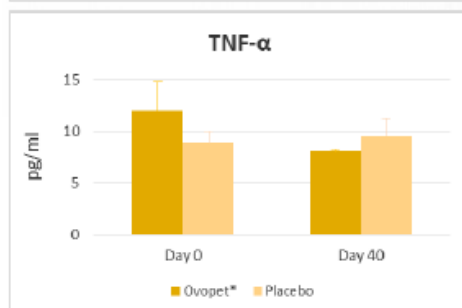
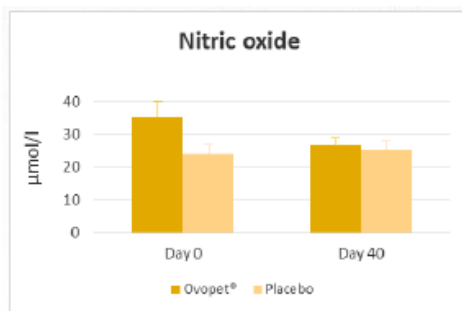
- En 2018, l'étude préliminaire OVOPET (*Ovopet® (eggshell membrane) - A new ingredient to treat hip dysplasia in dogs*) a étudié l'effet de 15 mg/kg d'un complément alimentaire à base d'ESM chez 7 chiens et 2 chats pendant 50 jours de traitement, avec surveillance vétérinaire. Voilà les résultats :
  - o Suite à l'examen vétérinaire, 67 % des patients ont amélioré leurs signes cliniques articulaires.
  - o Cette étude présente un taux d'abandon de 11 %.

À l'issue de cette étude préliminaire, des compléments alimentaires appétents ont été conçus et voilà les résultats obtenus :

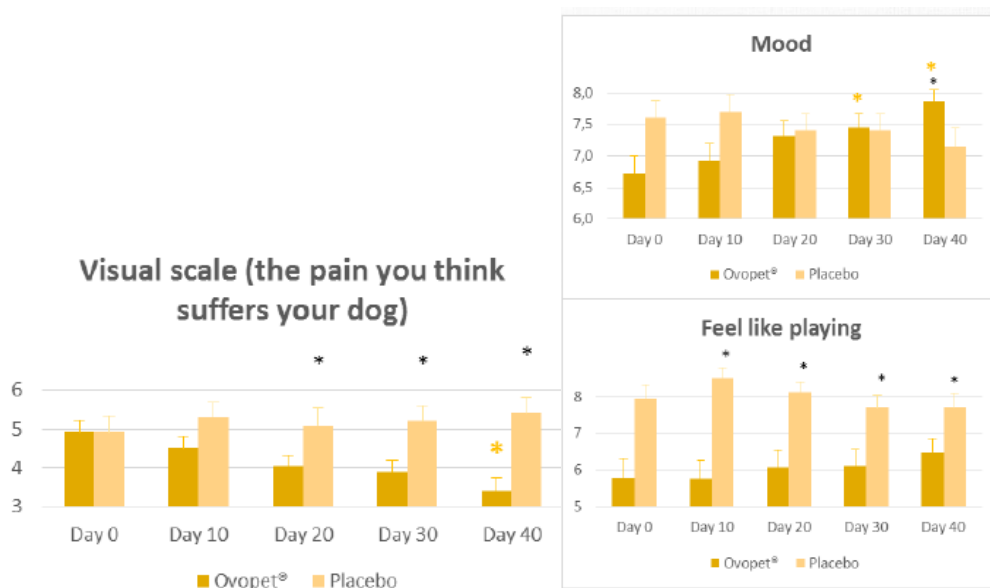
- o 16 chiens complémentés avec 12 mg/kg/jour d'ESM sur 60 jours sous forme de snacks appétents ont eu un suivi vétérinaire avec évaluation du score CBPI (*Canine Brief Pain Inventory*). Le propriétaire a été invité à remplir un questionnaire d'évaluation de la douleur à la maison. L'échantillon de patients obtient 30 % de diminution de la douleur après 60 jours de traitement ainsi qu'une amélioration fonctionnelle (activité générale, capacité à se relever de la position couchée, à marcher et à courir).
- o Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'évolution de 40 chiens recevant une alimentation industrielle sèche complémentée en ESM à hauteur de 15 mg/kg/jour et 20 chiens recevant un placebo, le tout sur 40 jours. Le dispositif de surveillance médicale et propriétaire était identique à l'étude précédente avec en plus :
  - une mesure du périmètre musculaire fémoral (afin de surveiller l'atrophie musculaire).
  - une évaluation de l'amplitude de mobilité de la hanche en flexion et en extension.
  - Un questionnaire à la maison sur l'évaluation du fonctionnement de la hanche.
  - Un suivi des biomarqueurs inflammatoires plasmatiques relatifs à l'arthrose : oxyde nitrique (NO) et TNF- $\alpha$ .

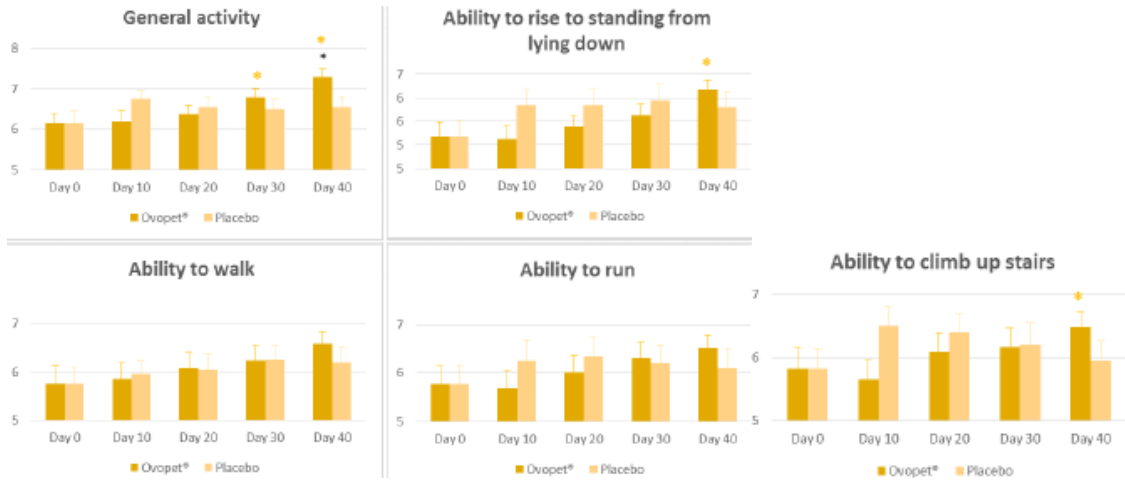
Voilà les résultats (tableaux en accès libre sur Internet) :

- o On observe 5,2 % de diminution de la synthèse de NO et 15,4 % de diminution de la synthèse de TNF- $\alpha$ .

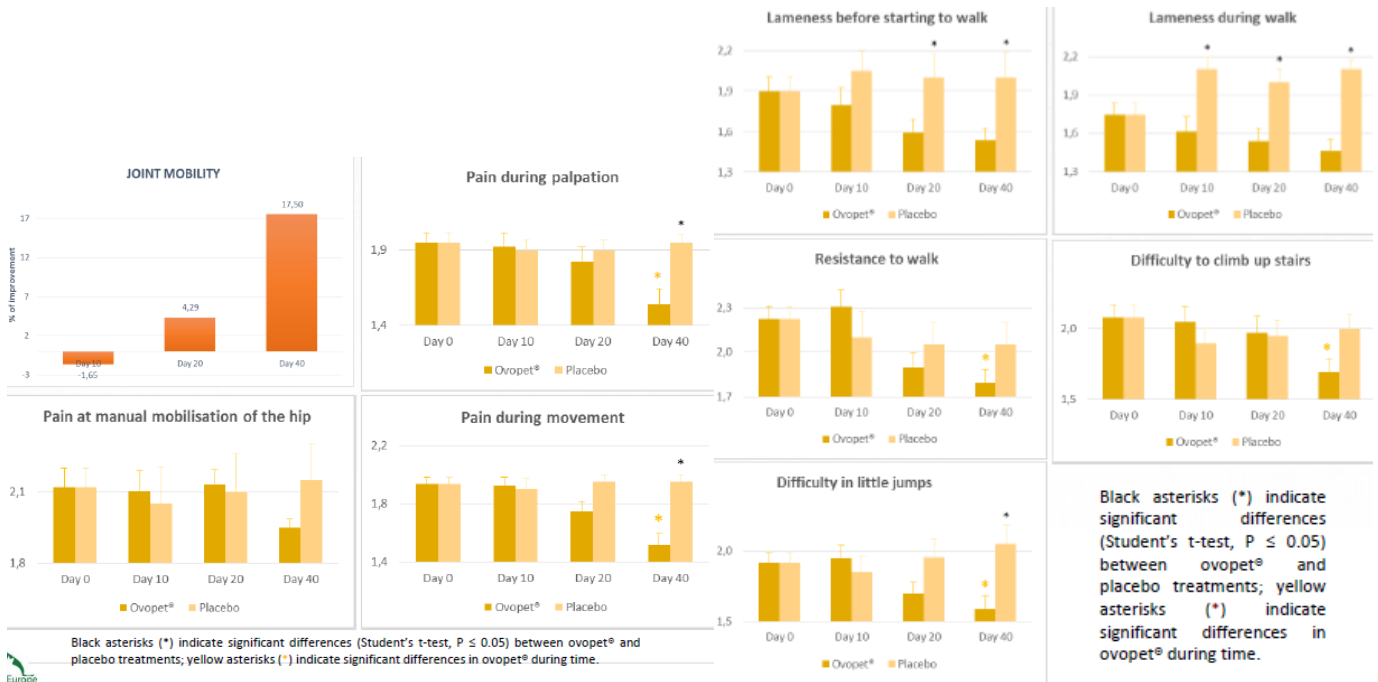


- Alors que l'évaluation (par échelle visuelle) de la **douleur** par le propriétaire reste constante dans le groupe placebo, on observe dès 10 jours 19 % d'amélioration chez le groupe traité et ce pourcentage progresse jusqu'à 24 % au bout de l'étude. Les chiens traités ont présenté une amélioration de leur **comportement général** (humeur, envie de jouer) dès 20 jours et jusqu'à 15 % en fin d'étude. Du point de vue fonctionnel, l'amélioration est un peu plus lente à se faire voir : on passe de presque 3% à 20 jours à 14 % à la fin de l'étude.

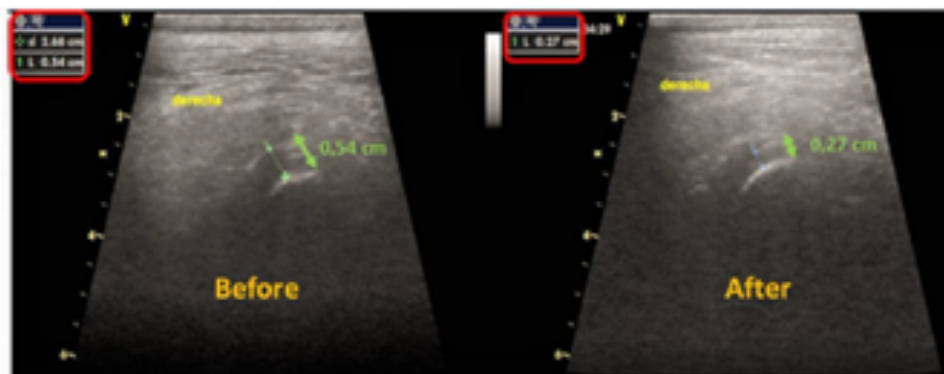




- Du point de vue vétérinaire, on confirme que l'amélioration fonctionnelle sur la mobilité de la hanche s'installe doucement mais parvient à 17,5 % à la fin de l'étude. Les scores de douleur à la palpation, à la manipulation de la hanche et lors du mouvement s'améliorent de façon significative de plus de 50 %. La gêne fonctionnelle (boiterie avant de se mettre en mouvement, boiterie à la marche, réticence à se déplacer, difficulté à monter les escaliers) s'améliore significativement de 15 % à la fin de l'étude.

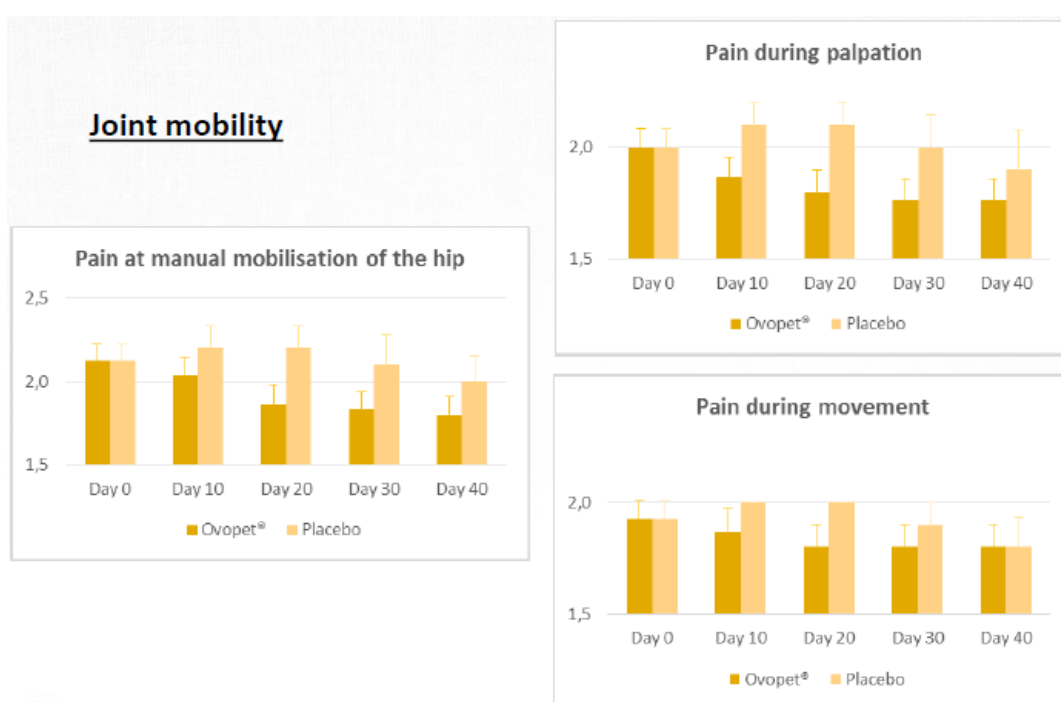


- Du point de vue des effets secondaires, on ne déplore ni baisse d'appétit, ni vomissements, ni diarrhée, ni réaction cutanée.
- Forts de ce succès, le laboratoire décline cette étude randomisée en double aveugle sur des friandises supplémentées en ESM. Cette étude compare 30 chiens recevant des friandises supplémentées à 15 mg/kg/jour pendant 40 jours et 10 chiens recevant un placebo. Le dispositif de surveillance médicale est le même que présentés précédemment, auquel se rajoute le suivi échographique de la synovite de la hanche.

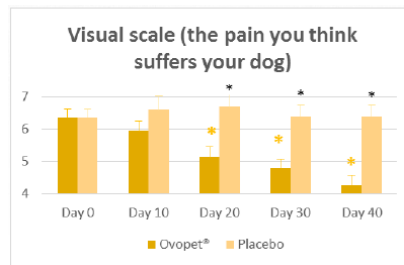
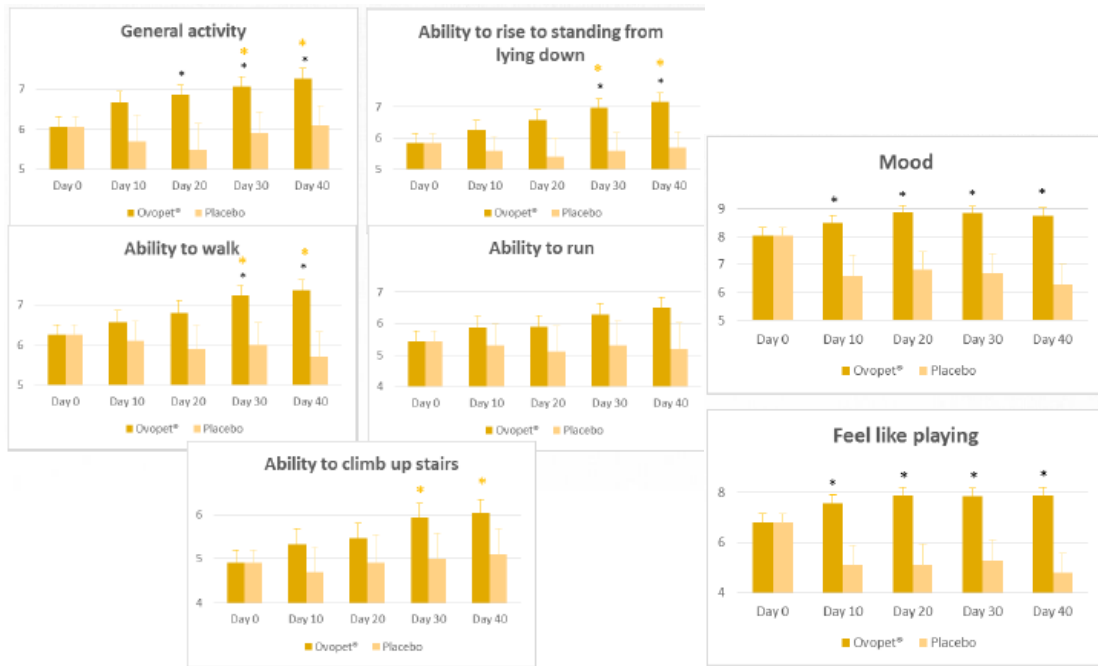


Voilà les résultats :

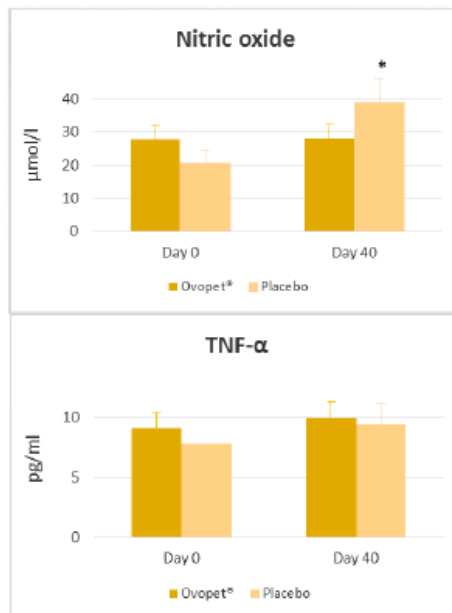
- Les chiens supplémentés récupèrent 10,3 % de flexion de la hanche au bout de l'étude, entre 7 et 9% de périmètre musculaire fémoral. Les critères de douleur clinique (douleur à la manipulation manuelle de la hanche, douleur à la palpation et douleur lors du mouvement) s'améliorent tout significativement.



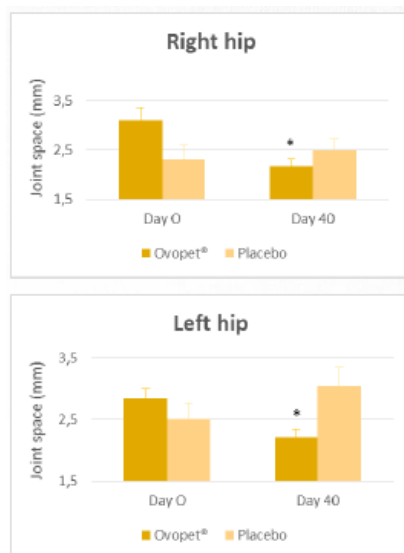
- Le questionnaire propriétaire évalue une **amélioration fonctionnelle** de 15.5 % (niveau d'activité générale, capacité à se lever depuis la position couchée, à marcher, à courir et à monter les escaliers). Le **comportement général** de l'animal (humeur, envie de jouer) s'améliore rapidement et récupère jusqu'à 17,5 %. L'échelle d'évaluation visuelle de la douleur permet d'objectiver une diminution de 23 % de la **douleur** perçue.



- Les biomarqueurs plasmatiques inflammatoire diminuent de 5 % pour le NO et de 27% pour le TNF- $\alpha$ .



- La synovite échographiquement évaluable s'améliore entre 37 et 43 %.



**Conclusion** : Ces études ont le mérite de confronter des marqueurs cliniques, échographiques et biochimiques ainsi que des scores d'évaluation croisés de la douleur par le propriétaire. Il apparaît qu'une supplémentation en ESM permet d'obtenir à elle seule et à court terme (en 10 jours) :

- Une réduction de l'atrophie musculaire, de la raideur, de la gêne fonctionnelle et de la douleur,
- Une augmentation du niveau moyen d'activité générale et du moral des chiens sous traitement,
- Une diminution des niveaux plasmatique des biomarqueurs inflammatoires,
- Une diminution de 40% en moyenne de la synovite échographiquement mesurable sur la hanche. L'absence d'effets secondaires.

Cette étude permet également de confirmer la stabilité de ce complément alimentaire lorsqu'on le décline sous forme industrielle (croquettes ou friandises).

Il est donc recevable de recommander ce complément alimentaire de façon préventive dans des races prédisposées aux troubles ostéoarticulaires (races à risque de dysplasie, grandes races à risque d'arthrose, chien de sport, post-trauma...).

- L'étude de Muller et al., 2019 (*Placebo-controlled pilot study of the effects of an eggshell membrane-based supplement on mobility and serum biomarkers in dogs with osteoarthritis*) a suivi 27 **chiens** souffrant d'arthrose dans une étude prospective randomisée en double aveugle avec administration d'un complément alimentaire enrichi en ESM et autres compléments alimentaires pour l'arthrose dont les oméga-3 (MOVOFLEX® de chez VIRBAC) contre placebo. Les critères d'études étaient :
  - o l'évolution de biomarqueurs plasmatiques inflammatoires (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , protéine C-réactive (CRP), S100A12 et N-méthylhistamine) sur les 84 jours de l'étude.
  - o L'évolution des scores de douleur à la maison LOAD et CBPI.

Voilà les résultats :

- o Vingt-deux chiens ont terminé l'étude.
- o Le biomarqueur inflammatoire IL-2 a diminué dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. Bien que faible, la différence était statistiquement significative (P = 0,069).
- o Les autres biomarqueurs inflammatoire n'ont pas évolué au cours de l'étude.

- Les scores LOAD étaient inférieurs dans le groupe supplémenté mais pas significativement différent du groupe placebo au jour 0. Les scores LOAD au 84<sup>e</sup> jour étaient significativement plus faibles dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo (P = 0,034). Les résultats du CBPI n'ont pas montré cette évolution.

Conclusion : Si on se base uniquement sur l'évolution des biomarqueurs plasmatiques inflammatoires et des scores de douleur à la maison, l'amélioration obtenue a été faible malgré une durée d'étude cliniquement significative. Cependant :

- D'**autres facteurs** jouent sur l'évolution clinique de l'arthrose, comme l'environnement, le régime alimentaire, les comorbidités... et peuvent également influencer le profil inflammatoire d'un individu.
- Le fait que la spécialité utilisée comporte d'autres compléments alimentaires dédiés à la gestion de l'arthrose empêche d'isoler l'effet spécifique de l'ESM. Toutefois, il semble pertinent de souligner que si on se fie aux détails de la composition de ce produit, pour un chien de 15 kg, une bouchée lui apporte 4,4 mg/kg. Or, les études précédemment disponibles étudiaient des concentrations en ESM apportée **trois fois supérieures**. On commence ainsi à tracer les jalons de la **posologie efficace en ESM** et son **effet dose-dépendant**.

Dr vét. Romain CRISTANTE