

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 janvier 2019

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif « aux risques liés à la consommation des compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 20 mars 2015 pour la réalisation de l'expertise suivante : risques liés à la consommation des compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La chondroïtine sulfate est un glycosaminoglycane présent dans les tissus conjonctifs et cartilagineux. Elle est synthétisée par l'organisme à partir de glucosamine, elle-même synthétisée à partir de fructose-6-phosphate et de glutamine. Ces composés assurent entre autres la structure et l'élasticité des cartilages, des tendons et de la peau. De nombreux compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate sont disponibles sur le marché français. Ils sont présentés comme pouvant contribuer au confort articulaire. Ils connaissent une grande notoriété, le nombre de boîtes vendues en France étant estimé à près de 1 million par an¹.

Depuis la création du dispositif national de nutrivigilance en 2009 et jusqu'en février 2018, l'Anses a reçu 74 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate.

Dans ce contexte, l'Anses s'est autosaisie afin d'identifier les risques sanitaires potentiels et non l'éventuelle efficacité des compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate. Cet avis se base sur les effets indésirables signalés à l'Anses et susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant ces deux substances.

¹ Estimation communiquée par le Syndicat National des Compléments Alimentaires (Synadiet) sur la base de données recueillies en mars 2016 par IMS Health pour le secteur « pharmacie et parapharmacie » et IRI pour le secteur « grandes et moyennes surfaces ».

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise à des rapporteurs internes et au groupe de travail (GT) « Nutrivigilance ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 6 septembre 2018. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 4 octobre 2018.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

En mars 2015, l'Anses a publié un cas d'hépatite d'imputabilité très vraisemblable et de sévérité élevée (2014-SA-0192). Ce signalement impliquait le complément alimentaire à visée articulaire GCA 2700®. D'autres cas d'hépatite ayant été répertoriés dans la base de nutrivigilance pour ce complément alimentaire, une recherche de la littérature a été menée par les experts du GT « Nutrivigilance » afin d'identifier les ingrédients pouvant être à l'origine de ces effets. Deux ingrédients pour lesquels une atteinte hépatique a été rapportée dans la littérature sont la glucosamine et la chondroïtine sulfate. Ces deux substances font l'objet de cette saisine.

Deux rapporteurs, membres du groupe de travail « Nutrivigilance », ont ensuite été nommés afin de réaliser une analyse approfondie des données de la littérature sur ces deux ingrédients.

Soixante-quatorze signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate ont été collectés dans le cadre de la nutrivigilance. Ces signalements ont été transmis par des professionnels de santé, par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), ainsi que par des fabricants de compléments alimentaires contenant ces deux substances.

La Direction des alertes et des vigilances sanitaires de l'Anses a été sollicitée afin d'interroger les centres antipoison (CAP) et le réseau national de toxicovigilance sur les effets indésirables impliquant la glucosamine ou la chondroïtine sulfate portés à leur connaissance. Les résultats de cette requête ont été transmis sous la forme d'un rapport, synthétisé dans le paragraphe 3.5.2.

Les agences sanitaires des pays de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis ont été sollicitées par l'Anses pour apporter des éléments d'éclairage issus de leur surveillance et expertise éventuelles sur la sécurité des compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate. Les réponses transmises ont été synthétisées dans le paragraphe 3.5.3.

Le syndicat national des compléments alimentaires (Synadiet) a été sollicité afin que ses adhérents communiquent à l'Anses les éléments qu'ils jugeraient pertinents.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

3.1. Statut réglementaire et conformité

3.1.1. En France

La chondroïtine sulfate et la glucosamine sont commercialisées dans la plupart des pays européens, à la fois comme médicament et comme complément alimentaire. La glucosamine est également un ingrédient de certains produits cosmétiques (dans les après-shampoings par exemple).

En France, la glucosamine (sous forme de sel de sulfate ou de chlorhydrate) est présente comme seul principe actif dans cinq médicaments :

- Dolenio® (sulfate de glucosamine ; 1178 mg/jour) ;
- Flexea® (chlorhydrate de glucosamine ; 625 mg/comprimé ; 1250 mg/jour) ;
- Osaflexan® (mélange de chlorhydrate de glucosamine et de sulfate de sodium anhydre ; 1178 mg/sachet-dose/jour) ;
- Structoflex® (chlorhydrate de glucosamine ; 625 mg/comprimé ; 1250 mg/jour) ;
- Voltaflex® (chlorhydrate de glucosamine ; 625 mg/comprimé ; 1250 mg/jour).

L'indication est le « *soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou* ».

La chondroïtine sulfate est présente comme seul principe actif dans deux médicaments, sous forme de sel sodique :

- Chondrosulf® (400 mg/gélule ou sachet ; 1200 mg/jour) ;
- Structum® (500 mg/gélule ; 1000 mg/jour).

L'indication est le « *traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou* ».

Il n'existe pas de médicament associant ces deux principes actifs.

L'Afssa s'était prononcée en 2008 sur une dose maximale d'apport de 500 mg/j pour la glucosamine et la chondroïtine sulfate dans les compléments alimentaires (Afssa 2008). La DGCCRF, considérant que la dose pharmacologique est de 1178 mg pour la glucosamine et de 1000 mg pour la chondroïtine sulfate, la DGCCRF recommande que la dose journalière de 1000 mg/jour pour la glucosamine et de 900 mg/jour pour la chondroïtine sulfate dans les compléments alimentaires ne soit pas dépassée².

À ce jour, plusieurs demandes d'allégation pour la chondroïtine sulfate et la glucosamine entrant dans la composition de denrées alimentaires ont été déposées et évaluées par l'Efsa, qui n'a pu établir une relation de cause à effet entre la consommation de ces deux substances et le « maintien d'une articulation normale ». Aucune allégation n'a donc été autorisée par la Commission européenne³.

En 2017, la DGCCRF a mené une enquête⁴ sur les compléments alimentaires à visée articulaire. Un des objectifs était de vérifier la teneur en glucosamine et/ou en chondroïtine sulfate des compléments alimentaires. La DGCCRF a réalisé 43 analyses. Sur ces analyses, « 51 % des produits analysés ont été déclarés non conformes en raison d'une teneur réelle inférieure ou supérieure à la teneur annoncée et/ou du fait de teneurs supérieures aux seuils pharmacologiques ». La majorité des produits présentait des teneurs en glucosamine ou chondroïtine sulfate inférieures à celles annoncées sur l'étiquetage. Il est à noter que 4 produits ont des teneurs supérieures aux limites fixées pour les compléments alimentaires.

3.1.2. À l'étranger

Selon les informations recueillies en 2017 auprès des points de contact européens de l'Efsa⁵, la chondroïtine sulfate et la glucosamine ont des statuts réglementaires différents selon les états.

² Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15 sous condition : https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/table-sbnp-sous-conditions.pdf (consultée le 3 avril 2018)

³ Les différentes allégations et leur statut sont consultables sur le site de la Commission européenne : http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register_home

⁴ Contrôle des compléments alimentaires à visée articulaire : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/contrôle-des-compléments-alimentaires-a-visée-articulaire> (consultée le 6 décembre 2017)

⁵ Liste des points de contact de l'Efsa : <http://www.efsa.europa.eu/en/people/fpmembers> (consultée le 11 octobre 2017).

En Suisse, les doses journalières maximales de glucosamine (chlorure ou sulfate) et de chondroïtine sulfate dans les compléments alimentaires sont respectivement fixées à 750 mg et 500 mg. Par ailleurs, l'avertissement suivant est requis : « *contre-indiqué pour les femmes enceintes et allaitantes, les enfants, les jeunes adultes et les individus prenant des médicaments anticoagulants* »⁶.

En Espagne, la dose quotidienne maximale de glucosamine (chlorhydrate ou sulfate) et de chondroïtine sulfate autorisée dans les compléments alimentaires est de 500 mg pour ces deux ingrédients. Pour la glucosamine, l'avertissement suivant est requis : « *ne doit pas être consommé par les femmes enceintes ou allaitantes, ni par les enfants et les adolescents* ». Pour la chondroïtine sulfate, la restriction est identique sauf pour les adolescents qui n'y figurent pas⁷.

En Italie, la dose quotidienne maximale de glucosamine et de chondroïtine sulfate autorisée dans les compléments alimentaires est également de 500 mg pour ces deux ingrédients⁸.

En Pologne, l'apport quotidien de glucosamine ne doit pas dépasser 1200 mg. L'apport maximal pour la chondroïtine n'a pas été précisé.

Dans les pays d'Amérique du Nord, le sulfate et le chlorhydrate de glucosamine ainsi que la chondroïtine sulfate sont uniquement disponibles comme complément alimentaire, sans dose maximale fixée.

Une étude a été menée au Canada dans laquelle quatorze échantillons commerciaux de compléments alimentaires contenant du sulfate ou du chlorhydrate de glucosamine ont été analysés en aveugle par HPLC. Les résultats ont montré que la quantité de glucosamine exprimée sous forme de base libre variait de 41 % à 108 % par rapport à la valeur indiquée sur l'emballage. Près de 80 % des échantillons analysés contenait une teneur en glucosamine (sous forme de base ou de sel) bien inférieure à celle étiquetée (Russell, Aghazadeh-Habashi, et Jamali 2002).

3.2. Caractérisation de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate

3.2.1. Structure

3.2.1.1. Glucosamine

La glucosamine (2-amino-2-deoxy-D-glucose) (Figure 1) est un amino-saccharide, constituant naturel des sécrétions muqueuses, de la peau, des tendons, des ligaments et des cartilages. La glucosamine endogène est synthétisée dans l'organisme à partir du glucose, du fructose et de la glutamine. C'est également un précurseur dans les voies métaboliques conduisant à la synthèse d'héparine, de chondroïtine sulfate ou d'acide sialique. Elle entre aussi, sous forme acétylée, dans la composition de l'acide hyaluronique présent, notamment, dans le liquide synovial. La présence d'une fonction amine basique explique qu'à pH physiologique la glucosamine soit préférentiellement sous forme de sel.

⁶ Ordonnance du DFI sur les compléments alimentaires : <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20143410/201705010000/817.022.14.pdf> (consultée le 18 avril 2018)

⁷ Bulletin officiel de l'Etat du 27 mars 2018 :

<http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/noticias/2018/BOE-A-2018-4245.pdf> (consultée le 18 avril 2018)

⁸ Liste des autres substances à effet nutritif ou physiologique :

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_4_file.pdf (consultée le 18 avril 2018)

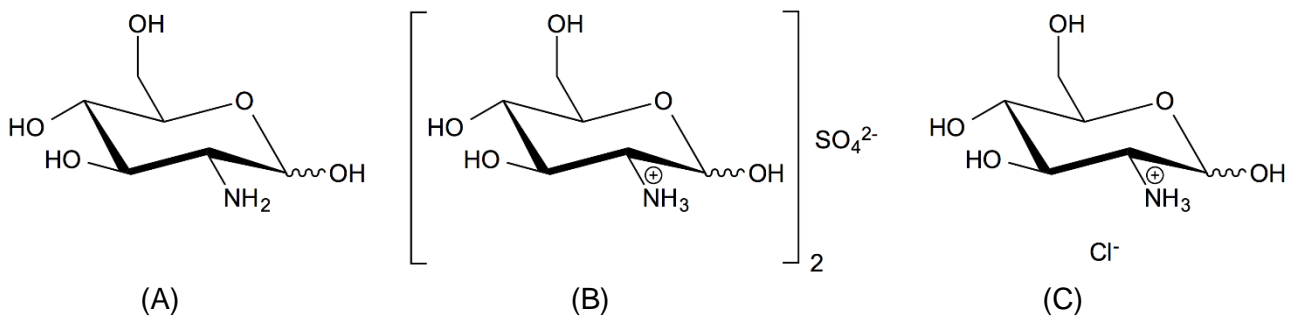


Figure 1 : Structure de la glucosamine (A), du sulfate de glucosamine (B) et du chlorhydrate de glucosamine (C)

3.2.1.1. Chondroïtine sulfate

La chondroïtine sulfate est un glycosaminoglycane, formé par la répétition d'un dimère constitué d'acide glucuronique et de *N*-acétyl-galactosamine sur le modèle $\text{GlcA}(\beta 1 \rightarrow 3)\text{GalNAc}(\beta 1 \rightarrow 4)$ (Figure 2). Elle est synthétisée par l'organisme et joue un rôle dans le maintien de la structure et de l'élasticité des cartilages, des tendons, de la peau et de la paroi des artères. Elle entre également dans la composition des protéoglycanes⁹.

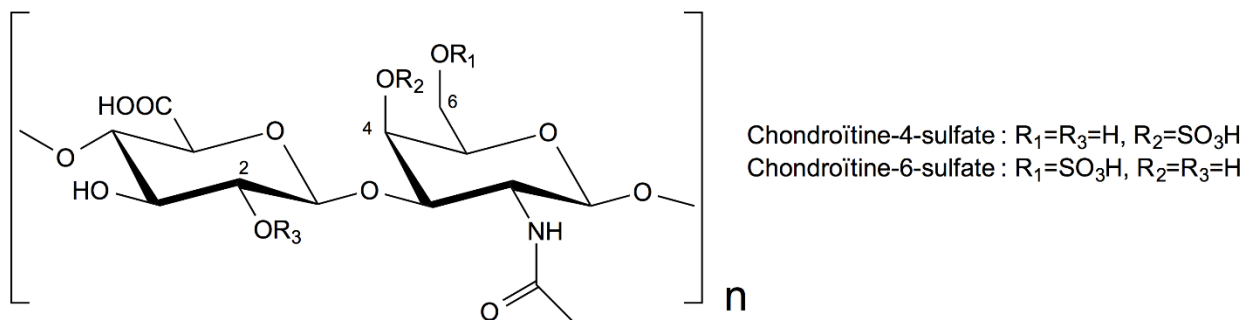


Figure 2 : Structure de la chondroïtine sulfate

Les proportions des groupes 4-sulfate et 6-sulfate et sa masse moléculaire sont variables selon l'espèce animale source. La chondroïtine sulfate bovine a une masse moléculaire de 20 à 26 kDa. Elle est constituée de disaccharides essentiellement monosulfatés sur la *N*-acétyl-galactosamine (positions 4 surtout, et 6). Dans la chondroïtine sulfate de requin, de masse moléculaire 50-60 kDa, le disaccharide 6-sulfaté prédomine et on observe une proportion non négligeable de disaccharides disulfatés (surtout par une sulfatation supplémentaire en position 2 de l'acide glucuronique). La chondroïtine d'origine fermentaire ne semble pas sulfatée à l'état naturel. Elle a une masse moléculaire moyenne de 9 kDa.

3.2.2. Source et forme commerciales

3.2.2.1. Glucosamine

Les formes commerciales de la glucosamine sont préparées essentiellement par hydrolyse de la chitine, le composé majoritaire de la carapace des crustacés tels que les crabes et les crevettes. La glucosamine ainsi produite est ensuite transformée en sulfate ou en chlorhydrate. Il existe également des formes commerciales de glucosamine préparée à partir de l'hydrolyse de la chitine d'*Aspergillus niger* (Efsa 2009).

⁹ Les protéoglycanes sont des molécules constituées d'une protéine appelée *core protein* sur laquelle sont greffées des chaînes polyosidiques dénommées glycosaminoglycanes. Ils participent à l'assemblage de la matrice tout en lui conférant de nombreuses propriétés rhéologiques.

L'enquête menée par la DGCCRF en 2017 sur les compléments alimentaires à visée articulaire avait également pour objectif de vérifier l'origine de la glucosamine. Les analyses montrent que « la glucosamine provient majoritairement de carapaces de crustacés (crabe, crevette, écrevisse...) fournies par des sociétés implantées en France, en Europe et en Chine ».

Le sulfate de glucosamine, intensément hygroscopique, est habituellement stabilisé par co-cristallisation¹⁰ ou co-précipitation¹¹. Les formes les plus courantes sont les suivantes :

- Sulfate de glucosamine stabilisé par co-cristallisation ou co-précipitation avec du chlorure de sodium (Figure 1). Ce produit breveté est celui qui a été le plus utilisé dans les essais cliniques en Amérique du Nord. Il contient 1884 mg de co-précipité sulfate de glucosamine/NaCl correspondent à 1500 mg de sulfate de glucosamine, et à 1178 mg de glucosamine base.
- Sulfate de glucosamine stabilisé par co-cristallisation ou co-précipitation avec du chlorure de potassium.

Le chlorhydrate de glucosamine (Figure 1), pour sa part, est commercialisé soit à l'état pur (> 99%), soit en mélange avec des sulfates ou des chlorures inorganiques (de sodium par exemple).

Un dérivé de la glucosamine, la N-acétylglucosamine (Figure 3), est également commercialisé en tant que complément alimentaire, et proposé dans des emplois similaires ainsi que comme « adjuvant » dans les maladies auto-immunes.

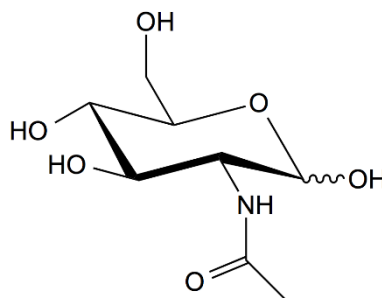


Figure 3 : N-acétyl-D-glucosamine

3.2.2.2. La chondroïtine sulfate

La chondroïtine sulfate commerciale est principalement extraite puis purifiée de la trachée des bovins, du septum nasal des porcs, des ailerons de requin et du cartilage de poisson. D'autres techniques de production utilisant des biotechnologies (biotransformations enzymatiques ou procédés de fermentation à partir d'une souche d'*Escherichia coli*) ont fait l'objet de publications (Schiraldi, Cimini, et De Rosa 2010). De nombreuses méthodes d'extraction existent et relèvent du secret industriel. La majorité des procédés débutent par une digestion enzymatique suivie d'un nombre variable de lavage, d'incubation et d'élution (Coates *et al.* 2010).

L'enquête menée par la DGCCRF en 2017 montre que la chondroïtine sulfate provient majoritairement de broyats et d'extraits de cartilages de poissons (comme les requins) fabriqués principalement en Chine.

¹⁰ La cristallisation est un phénomène par lequel les parties d'une substance qui était à l'état gazeux ou dissoute dans un liquide se rapprochent les unes des autres, en vertu de leurs propres attractions, pour former un corps solide d'une figure régulière et déterminée.

¹¹ La précipitation correspond à la formation, dans une solution, d'un composé solide (distinct de la phase liquide du solvant) à partir d'une ou plusieurs espèces chimiques initialement dissoutes.

3.3. Risque de contamination

Bien que la chitine, majoritairement d'origine marine, présente une forte capacité de chélation des métaux, la littérature scientifique ne fait pas état à ce jour de cas de contamination par des métaux lourds des produits commercialisés à base de glucosamine.

Les contaminants potentiels de la chondroïtine sulfate peuvent être d'une part des protéines ou des petites molécules organiques issues du tissu source et d'autre part des solvants organiques ou adjuvants utilisés dans le procédé de purification (Schiraldi, Cimini, et De Rosa 2010).

Seuls les médicaments sont obligatoirement soumis à un contrôle qualité approfondi.

3.4. Données de pharmacocinétique

3.4.1. Glucosamine

3.4.1.1. Origine endogène

Les concentrations plasmatiques physiologiques de glucosamine sont de l'ordre de 0,04 mmol/L (Monauni *et al.* 2000, Pouwels *et al.* 2001). La production endogène de glucosamine se situe chez l'Homme entre 4 et 20 g/jour (Anses 2012).

3.4.1.2. Origine exogène

Un ensemble d'essais expérimentaux utilisant le sulfate de glucosamine ont montré que les paramètres pharmacocinétiques sont relativement similaires chez l'Homme, le rat et le chien (Setnikar et Rovati 2001).

La glucosamine prise par voie orale est absorbée par l'intestin grêle. Selon Setnikar *et al.* (1993), cette absorption intestinale chez l'Homme est de l'ordre de 85% de la glucosamine ingérée, mais seuls 20 à 30 % sont immédiatement biodisponibles au niveau systémique, une fraction significative étant métabolisée lors du premier passage hépatique. D'autres auteurs estiment que l'absorption intestinale est beaucoup plus basse et que l'effet de premier passage hépatique est peu important (Aghazadeh-Habashi *et al.* 2002, Simon *et al.* 2011).

La glucosamine exogène est ensuite activement transportée vers les cellules par les transporteurs du glucose, où elle est phosphorylée (Uldry *et al.* 2002, Anderson, Nicolosi, et Borzelleca 2005).

La biodisponibilité des formes sulfate n'est pas équivalente aux formes chlorhydrate apportées oralement. Les études de pharmacocinétiques montrent que l'administration orale d'une dose de 1500 mg de sulfate de glucosamine, une fois par jour chez des volontaires sains, aboutit à une concentration plasmatique de 9 mmol/L de glucosamine au plateau, alors que l'administration orale de 500 mg 3 fois par jour de chlorhydrate de glucosamine aboutit à une concentration plasmatique de seulement 1,2 mmol/L de glucosamine au plateau (Persiani *et al.* 2005, Bruyère, Altman, et Reginster 2016). Malgré les différences d'administration, ces données indiquent que la biodisponibilité est plus faible pour le chlorhydrate que pour le sulfate de glucosamine.

L'excrétion urinaire est faible (2 % de la dose ingérée après 48 heures) (Setnikar et Rovati 2001).

3.4.2. La chondroïtine sulfate

Très peu de données relatives à la pharmacocinétique de la chondroïtine sulfate sont disponibles.

3.4.2.1. Origine endogène

Dans les travaux de Volpi (2002), les concentrations plasmatiques de chondroïtine sulfate endogène ont été mesurées chez 6 volontaires sains toutes les deux heures de 8 heures du matin

à minuit. Elles variaient de 0,3 à 5,3 µg/mL. Dans la même étude, une mesure de la concentration plasmatique endogène a également été effectuée chez 20 volontaires sains avant l'administration de chondroïtine sulfate exogène. Elle était détectable chez tous les sujets avec une concentration moyenne de $3,80 \pm 1,77$ µg/mL (min 1,4 µg/mL et max 7,6 µg/mL).

3.4.2.2. Origine exogène

Dans l'étude de Volpi (2002) précédemment citée, une augmentation de la concentration plasmatique de chondroïtine sulfate a été observée après l'administration de 4 g de Chondrosulf® à 20 sujets sains de sexe masculin. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) mesurée de chondroïtine sulfate était de $12,73 \pm 4,69$ µg/mL, 2,4 heures après l'administration. Des études précédentes avaient trouvé des temps d'attente de la concentration maximale (T_{max}) de 3,2 heures, 4 ou 5 heures.

La chondroïtine sulfate de bœuf est, à dose égale, plus rapidement absorbée que celle de cartilage de requin, le pourcentage d'absorption étant à peu près équivalent (Volpi 2002, 2003).

Le Vidal (2017) indique que « *chez l'animal, la concentration de la chondroïtine sulfate marquée permet d'estimer l'absorption à 66 % avec présence de produit marqué dans le liquide synovial et le cartilage. Chez l'homme, l'absorption intestinale est rapide. Elle a été évaluée à 13 % sous forme d'un composé de haut poids moléculaire et 20 % sous forme d'un composé de poids moléculaire inférieur* ».

L'étude de Jackson *et al.* (2010) (n=10) a cependant montré que la concentration plasmatique endogène de chondroïtine sulfate n'est pas modifiée suite à l'administration de 1200 mg de chondroïtine sulfate exogène.

L'importance de l'absorption intestinale et de la biodisponibilité de chondroïtine sulfate reste discutée. La détection chez l'Homme de l'augmentation de la concentration de chondroïtine sulfate dans le plasma a essentiellement été réalisée pour une dose élevée (4 grammes) et semble moindre à dose usuelle (1,2 gramme).

3.5. Effets indésirables de la chondroïtine sulfate et de la glucosamine

3.5.1. Cas de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois de février 2018, l'Anses a reçu 74 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant notamment de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate.

Les effets les plus déclarés sont des troubles hématologiques (comme un purpura thrombopénique et une perturbation de l'INR), gastroentérologiques (troubles digestifs et douleur abdominale, par exemple), hépatiques (principalement des hépatites) et dermatologiques (notamment des éruptions cutanées et des prurits).

Parmi ces 74 déclarations, 23 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité basée sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses du 11 mai 2011 (Anses 2011), par le groupe de travail « Nutrivigilance » (Tableau 1). Les autres ne sont pas suffisamment documentés pour être analysés (en raison, par exemple, de dates de consommation inconnues ou de produit consommé non identifié).

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Tableau 1 : Cas analysables reçus en nutrivigilance entre 2009 et février 2018

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2012-015	GCA 2700® ¹⁷ (Santé verte)	H, 65 ans	hépatite cytolytique 2 mois doses inconnues	hépatique	2	C4 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction positive)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	très vraisemblable	récidive de l'hépatite après reprise du même complément alimentaire pendant 3 semaines
2013-213	GCA 2700® (Santé verte)	F, 60 ans	hépatite cytolytique 6 mois environ 1052 mg de glucosamine 888 mg de chondroïtine sulfat	hépatique	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée de lévothyroxine et des compléments alimentaires Speed Draineur® fruits rouges et fruits d'été

¹² Effet indésirable retenu par le GT de Nutrivigilance après analyse du cas.

¹³ L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

¹⁴ Le score chronologique s'échelonne de C0 à C4.

¹⁵ Le score sémiologique s'échelonne de S0 à S3.

¹⁶ Le score intrinsèque s'échelonne de I0 (exclu) à I4 (très vraisemblable)

¹⁷ Composition de GCA 2700® : glucosamine, chondroïtine sulfat, curcuma, méthylsulfonyle-méthane, harpagophyton, acide hyaluronique

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2016-296	Govital Chondroflex ^{®18} (Urgo)	H, 64 ans	hépatite cytolytique 3 mois environ 1000 mg de glucosamine 300 mg de chondroïtine sulfate	hépatique	1	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée d'Inspra [®] , Nebilox [®] , Plavix [®] , Amlor [®] , Burinex [®] et d'insuline
2016-057	Kotor articulations ^{®19} (Kotor Pharma)	F, 74 ans	hépatite cytolytique 5 mois environ doses inconnues	hépatique	2	C2 (délai compatible, évolution non interprétable)	S0 (la sarcoïdose et la prise de Crestor [®] sont des étiologies connues d'hépatite)	douteuse	consommatrice atteinte d'une sarcoïdose des glandes salivaires prise associée de Crestor [®] , citalopram, Cotareg [®] , sotalol, Orocal [®] , Piasclédine [®] , Esberiven [®] et des compléments alimentaires Perfovitol [®] et Probiodiet [®]
2017-257	Cartilamine ^{®20} (Effi-science)	F, 73 ans	hépatite cytolytique 8 mois environ doses inconnues	hépatique	2	C0 (délai incompatible)	-	responsabilité exclue	antécédent d'hépatite ictérique prise associée de vérapamil, spironolactone et de Structum [®]

¹⁸ Composition de Govital Chondroflex[®] : glucosamine, chondroïtine sulfate, méthylsulfonyl-méthane, colagène, vitamine C

¹⁹ Composition de Kotor articulations[®] : cartilage de raie, curcuma, poivre noir, manganèse, vitamines C et E

²⁰ Composition de Cartilamine[®] : glucosamine, vitamine C

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2018-023	Lipocyte ^{®21} (NHCO Nutrition)	F, 50 ans	hépatite cytolytique 6 mois environ doses inconnues	hépatique	2	C1 (délai compatible, évolution non suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	douteuse	prise associée d'ésoméprazole, fluoxétine, amitriptyline, Météospasmyl [®] , Uvedose [®] , Oestrodose [®] , alprazolam, cromoglycate, paracétamol, Tiorfan [®] , ciclopirox, Mycooster [®] , Telfast [®] , Lumirelax [®] , Kétoprofène [®] et Lamaline [®] et des compléments alimentaires CelluStepper [®] , Drain' Detox Drink [®] et Permaflore [®]

²¹ Composition de Lipocyte[®] : L-arginine, L-aspartate, cassis, thé vert, marc de raisin, glycine, *N*-acétyl-D-glucosamine, capucine, L-histidine, fenouil, prêle, baie de sureau, mélilot, tige d'ananas, caféine, papaye

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2013-012	Chondrosteo® ²² (EA Pharma)	H, 82 ans	hépatite cytolytique, insuffisance rénale aiguë 3 mois environ 750 mg de glucosamine 100 mg de chondroïtine sulfate	hépatique, uro-néphrologique	2	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S0 (un sepsis a probablement entraîné une insuffisance rénale puis une défaillance cardiaque et hépatique)	possible	consommateur présentant une insuffisance rénale chronique prise associée de Bactrim®
2017-162	Cartilage de raie® ²³ (Diéti Natura)	F, 59 ans	pancréatite aiguë, hépatite aiguë cholestatique et cytolytique 3 mois environ 1600 mg de cartilage de raie	hépatique, gastroentérologique	3	C2 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction négative)	S0 (La microlithiase et la consommation d'alcool sont deux étiologies très probables de pancréatite)	douteuse	prise associée du complément alimentaire Harpagophytum® (Diéti Natura) consommation d'alcool
2016-136	Govital Chondroflex® (Urgo)	F, 77 ans	nausées 4/5 heures doses inconnues	gastroentérologique	1	C2 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction négative)	S1 (aucune étiologie recherchée)	possible	prise associée de Préviscan®, bisoprolol, Hemigoxine® et périndopril

²² Composition de Chondrosteo® : glucosamine, chondroïtine sulfate, méthylsulfonyl-méthane, cassis, bambou, reine des prés, harpagophyton, phosphate, calcium, cuivre, manganèse

²³ Composition de Cartilage de raie® : cartilage de raie

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2016-213	Chondro Aid Fort® après 2013 ²⁴ (Arkopharma)	F, 48 ans	troubles digestifs (diarrhées, ballonnements, spasmes) 1 jour 1125 mg de glucosamine 900 mg de chondroïtine sulfate	gastroentérologique	1	C4 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction positive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée de Temeritduo®, sertraline, Rabéprazole® et Ginkor Fort®
2016-233	Govital Chondroflex® (Urgo)	F, 48 ans	troubles digestifs, fatigue 20 jours doses inconnues	gastroentérologique, symptômes généraux	1	C4 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction positive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée du complément alimentaire Gestarelle A®, et d'un produit Phytostandard®, de magnésium marin et de curcuma
2016-232	Govital Chondroflex® (Urgo)	F, 49 ans	céphalées quelques heures doses inconnues	symptômes généraux	1	C4 (délai compatible, évolution suggestive, réintroduction positive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	-

²⁴ Composition de Chondro Aid Fort® (après 2013) : glucosamine, chondroïtine sulfate, harpagophyton, vitamine C

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2017-285	GCA 2700® (Santé verte)	F, 67 ans	vertiges, perte d'appétit, oppression de l'abdomen quelques heures 1052 mg de glucosamine 888 mg de chondroïtine sulfate	symptômes généraux	2	C3 (délaï compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée d'Exforge® et d'oméprazole
2012-149	Cartilage de requin ²⁵ (Ponroy)	F, 56 ans	hyperviscosité sanguine, thrombose de la veine centrale de la rétine délaï inconnu 3 gélules matin et soir	hématologique	2	C1 (délaï inconnu, évolution non interprétable)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	douteuse	prise associée d'harpagophytum bio® (Ponroy)
2014-342	Cuivramine ²⁶ (Labrha)	H, 35 ans	purpura thrombopénique 25 jours environ 1500 mg de glucosamine	hématologique	3	C3 (délaï compatible, évolution suggestive)	S3 (absence d'autre étiologie)	très vraisemblable	-

²⁵ Composition de cartilage de requin® : cartilage de requin

²⁶ Composition de Cuivramine® : glucosamine, gingembre, cuivre, vitamine C

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2017-258	Kinesamine ^{®27} (Monin Chanteaud)	H, 90 ans	augmentation de l'INR 15 jours environ 750 mg de glucosamine	hématologique	1	C1 (délaï inconnu, évolution non interprétable)	S1 (aucune étiologie recherchée)	douteuse	prise associée de simvastatine, Lasilix [®] , Levothyrox [®] , lansoprazole et Préviscan [®]
2017-280	Chondrosteo [®] (EA Pharma)	F, 67 ans	purpura d'allure vasculaire 1 mois doses inconnues	hématologique	2	C1 (délaï inconnu, évolution non interprétable)	S2 (quelques étiologies recherchées et écartées)	douteuse	aucun traitement associé
2015-291	Glucosamine chondroïtine MSM ^{®28} (Solgar)	F, 71 ans	insuffisance rénale 5 mois environ 750 mg de glucosamine 600 mg de chondroïtine sulfate	uro-néphrologique	3	C0 (délaï incompatible)		exclu	-
2017-270	Cartilamine [®] (Effi-science)	F, 73 ans	insuffisance rénale aiguë, état de choc 13 jours doses inconnues	uro-néphrologique	3	C3 (délaï compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	prise associée de Zocor [®] , Pariet [®] et d'un autre complément alimentaire non identifié

²⁷ Composition de Kinesamine[®] : glucosamine, zinc, manganèse, vitamine C

²⁸ Composition de Glucosamine chondroïtine MSM[®] : glucosamine, chondroïtine sulfate, méthylsulfonyl-méthane

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2014-379	Glucosamine chondroïtine complex ²⁹ (Solgar)	F, 66 ans	majoration arthralgie et lombalgie 15 jours 1500 mg de glucosamine 1500 mg de chondroïtine sulfate	rhumatologique	3	C2 (délaï compatible, évolution non interprétable)	S1 (aucune étiologie recherchée)	possible	consommatrice présentant des douleurs dorsales et une arthrose généralisée Prise associée de Flécaïne®, Sectral® et Propofan®
2017-307	Artrobiol Plus ³⁰ (Ineldea)	H, 71 ans	douleurs lombaires, jambe gauche et côtes	rhumatologique	2	C1 (délaï compatible, évolution non suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	douteuse	prise associée d'homéopathie, Triatec® et Plavix®
2011-061	GCA 2700® (Santé verte)	H, 66 ans	hyperglycémie durant la période de consommation du GCA 2700® doses inconnues	endocrinologique	1	C3 (délaï compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	consommateur présentant un diabète de type 2 prise associée de Glucophage®, Diamicron®, Lasilix®, Aproveil® et simvastatine

²⁹ Composition de Glucosamine chondroïtine complex® : glucosamine, chondroïtine sulfate

³⁰ Composition d'Artrobiol Plus® : glucosamine, chondroïtine sulfate, Osteol®, méthylsulfonyl-méthane, harpagophyton, cassis, manganèse, cuivre

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Numéro d'enregistrement	Nom du produit (fabricant)	Sexe et âge du consommateur	Effet(s) indésirable(s) ¹² Délai apparition Dose ingérée par jour	Type(s) d'effet(s) indésirable(s)	Niveau de sévérité du tableau clinique ¹³	Score chronologique ¹⁴	Score sémiologique ¹⁵	Imputabilité intrinsèque ¹⁶	Commentaires
2016-131	Chondro Aid Fort ^{®31} avant 2013 (Arkopharma)	H, 66 ans	apnée du sommeil quelques semaines 1125 mg de glucosamine 900 mg de chondroïtine sulfate	neurologique	2	C3 (délai compatible, évolution suggestive)	S1 (aucune étiologie recherchée)	vraisemblable	aucun traitement associé

³¹ Composition de Chondro Aid Fort[®] (avant 2013) : glucosamine, chondroïtine sulfate, vitamine E

La répartition de l'imputabilité des cas analysés par type d'effet indésirable est présentée dans la Figure 4 (certains produits ont pu causer plusieurs effets indésirables).

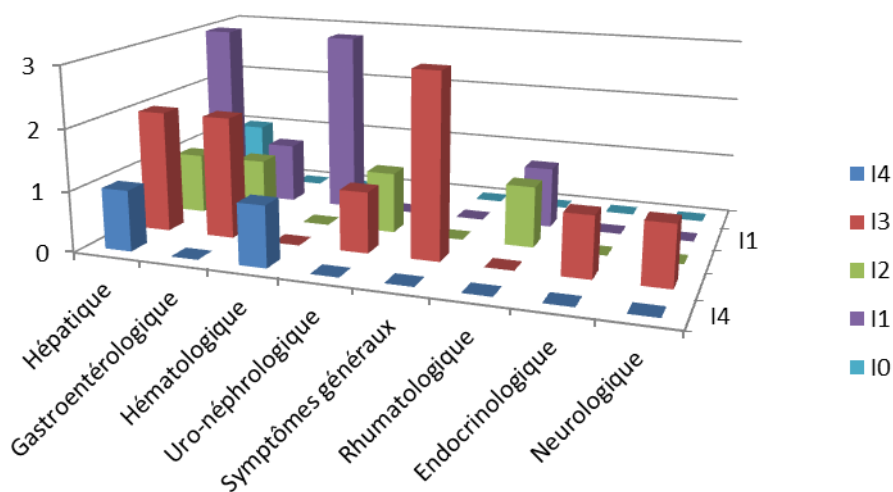


Figure 4 : répartition des effets indésirables en nutrivigilance pour la glucosamine et la chondroïtine sulfate en fonction de leur type et de leur imputabilité³² (cas analysables)

Pour ces cas analysables, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont majoritairement d'ordre hépatique, gastroentérologique et hématologique. L'imputabilité de ces cas est élevée avec deux cas très vraisemblables et quatre cas vraisemblables.

Le cas 2012-015 a fait l'objet d'une publication en 2015 du fait de la gravité de l'effet indésirable rapporté (hépatite ayant entraîné une hospitalisation) et de l'imputabilité très vraisemblable (Anses 2015).

La glucosamine et la chondroïtine sulfate sont rarement les seuls ingrédients des compléments alimentaires qui peuvent être impliqués dans ces cas. Or, le score d'imputabilité s'applique au complément alimentaire dans sa globalité et non pour un ingrédient. Le rôle d'un autre ingrédient du complément alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable ne peut pas être exclu.

Par ailleurs, la survenue d'effets indésirables a pu être favorisée par l'interaction entre les différents composants du complément alimentaire, entre plusieurs compléments alimentaires ou entre le complément alimentaire et les médicaments consommés de manière concomitante.

3.5.1. Cas issus de la pharmacovigilance

L'ANSM a recueilli près de 100 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de médicaments contenant de la glucosamine et plus de 300 cas pour ceux contenant de la chondroïtine sulfate entre 1985 et février 2017. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour la glucosamine sont d'ordre gastroentérologique (nausées, douleurs abdominales, troubles de la digestion), neurologique (céphalées, fatigues) et dermatologique (éruption cutanée, prurit). Pour la chondroïtine sulfate, ils sont majoritairement d'ordre dermatologique (érythèmes, urticaires, eczéma) et gastroentérologique (nausées, vomissements). Pour ces deux ingrédients, des effets indésirables d'ordre hépatobiliaire ont également été déclarés mais avec une fréquence d'apparition plus faible.

³² I0 = exclue, I1 = douteuse, I2 = possible, I3 = vraisemblable, I4 = très vraisemblable.

3.5.2. Cas issus de la toxicovigilance

Aux cas identifiés par le dispositif spécifique de nutriviigilance viennent s'ajouter 2 cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires à visée articulaire contenant de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate, enregistrés par les centres antipoison entre 2010 et février 2017. Ces 2 cas sont survenus après la prise de produits à base de glucosamine uniquement. Ils sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Cas d'effets indésirables rapportés à la toxicovigilance

Nom du produit	Sexe et âge du consommateur	Durée du traitement	Effets indésirables	Commentaires
Cartilamine®	F, 73 ans	1 jour	Nausées	Prise unique
Cartilan plus® ³³	F, 88 ans	1 mois	Subictère, décès	Autopsie non effectuée

En outre, une tentative de suicide impliquant notamment de la glucosamine a fait l'objet d'un signalement auprès d'un centre antipoison.

3.5.3. Cas recueillis à l'étranger

3.5.3.1. En Europe

En novembre 2016, l'Anses a sollicité ses homologues européens afin d'obtenir davantage de données sur des effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate. Plusieurs pays ont répondu ne pas avoir d'effets indésirables portés à leur connaissance avec ce type de produits (Autriche, Bulgarie, Chypre, Croatie, Espagne, Grèce, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Pologne, République tchèque, Slovaquie, Slovénie et Suisse). La plupart d'entre eux ne disposant pas d'un dispositif de nutriviigilance, les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant ces substances ne sont pas collectés de façon systématique.

En Allemagne, onze signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate ont été rapportés entre 2003 et 2016. Trois cas d'atteinte hépatique et deux cas d'allergies ont été décrits. Les consommateurs impliqués dans les autres cas ont présenté une irritation cutanée, des vertiges, des nausées, un pyrosis, une tachycardie et une augmentation de l'INR.

En Italie, 17 cas, majoritairement de nature dermatologique et gastroentérologique, ont été collectés. Ils sont présentés dans le Tableau 3. La composition des produits incriminés n'a pas été précisée.

Tableau 3 : Cas d'effets indésirables rapportés en Italie

Sexe et âge du consommateur	Effets indésirables	Commentaires
F, 54 ans	Douleur abdominale, nausée, syndrome dysentérique	-
F, 40 ans	Douleur abdominale, vomissement, syndrome dysentérique	-

³³ Composition de Cartilan plus® : glucosamine, extraits de mangoustan, pectine de pomme, alginate de sodium, vitamine C, oligosaccharides de chitine de carapace de crabe.

F, 50 ans	Bosses sur la langue	-
F, 74 ans	INR augmenté	Prise associée de warfarine
F, 77 ans	Hypersudation	Prise associée de metformine, doxazosine, atorvastatine et losartan
H, 36 ans	Céphalée	-
F, 60 ans	Douleur abdominale, diarrhée	Prise associée de valsartan+hydrochlorothiazide
H, 52 ans	Erythème diffus, prurit	Prise associée de lansoprazole, dexibuprofène, Vagostabil® et Grintuss®
F, 46 ans	Erythème diffus, prurit	-
F, 72 ans	Sécheresse buccale, gonflement des lèvres	-
F, 66 ans	Erythème diffus	Prise associée d'atorvastatine, irbesertan+hydrochlorothiazide
H, 74 ans	Douleur aux côtes et difficulté à uriner	Prise associée de rosuvastatine, lasoprazole, acide acétylsalicylique, kétoprofène et zofénopril
F, 63 ans	Céphalée	-
F	Poussée anormale des cheveux	-
F, 74 ans	Douleur thoracique	-
F, 63 ans	Dyspepsie, épigastralgie	-
H, 74 ans	Urticaire	-

3.5.3.2. Aux Etats-Unis et au Canada

L'Anses a également sollicité la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis et Santé Canada.

Au Canada, les données ont été recherchées sur la période du 1^{er} janvier 1965 au 30 juin 2016. Six cas impliquant la glucosamine et la chondroïtine sulfate ont été collectés et sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Cas d'effets indésirables rapportés au Canada

Sexe et âge du consommateur	Durée du traitement	Effets indésirables	Commentaires
F, 91 ans	2 ans	Bronchospasme	Patiente asthmatique
F, 63 ans	1 jour	Rash généralisé	-
H, 54 ans	1 jour	Paresthésie Œdème du pharynx Sensation de	-

		suffocation	
F, 50 ans	4 mois	Irritation de l'œil Trouble de la vision	-
F, 27 ans	Inconnu	Migraine	-
H, 87 ans	Inconnu	INR augmenté	Prise associée de warfarine

La FDA n'a pas transmis de données dans le délai imparti. Cependant, une recherche dans la base de données FDA-Medwatch a été effectuée. Les effets indésirables les plus rapportés après la consommation de glucosamine ou de chondroïtine sulfate (ou de leur combinaison) sont de nature gastroentérologique (diarrhées, nausées), neurologique (troubles cognitifs, insomnie) et rhumatologique (arthralgies).

Aucune imputabilité n'a pu être établie sur les cas transmis par la toxicovigilance et l'ensemble des vigilances étrangères, par manque d'information.

Les effets indésirables recueillis en pharmacovigilance, toxicovigilance et auprès des vigilances d'autres pays européens, du Canada et des Etats-Unis sont de nature hétérogène. Ils concernent essentiellement des effets d'ordre gastroentérologique, neurologique et dermatologique. Les effets recueillis par l'Anses en nutrivigilance se distinguent par la prédominance de signalements d'ordre hépatique et l'absence de signalements analysables d'atteinte dermatologique.

3.5.4. Données bibliographiques

3.5.4.1. Effets de la glucosamine *in vitro* et chez l'animal

➤ Toxicité aiguë

La dose létale 50 % (DL₅₀) par voie orale est supérieure à 5 g/kg chez la souris, le rat et le lapin (Anderson, Nicolosi, et Borzelleca 2005).

➤ Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique³⁴ ne montrent aucun effet secondaire de la glucosamine après 52 semaines pour une dose de 2700 mg/kg/j chez le rat et après 26 semaines pour une dose de 2149 mg/kg/j chez le chien (Anderson, Nicolosi, et Borzelleca 2005).

➤ Effets sur le métabolisme du glucose

L'Institute of Medicine des Etats-Unis a examiné 14 rapports sur l'effet potentiel chez des rats de la glucosamine sur le métabolisme du glucose, administré par voie intraveineuse ou intrapéritonéale à des doses allant de 240 à 9937 mg/kg de poids corporel. Douze de ces rapports montrent que la glucosamine modifie le métabolisme du glucose (augmentation de la glycémie, réduction de l'absorption de glucose et diminution de son élimination). Dans deux études, la perfusion de 564 mg/kg de glucosamine n'a pas affecté la concentration de glucose dans le sang et 250 mg/kg n'ont pas induit d'hyperglycémie, mais ont altéré le métabolisme du glucose (Efsa 2009).

³⁴ La toxicité chronique est la toxicité par exposition répétée pendant plus de 90 jours.

En revanche, aucun effet sur la glycémie n'a été observé chez le rat, le lapin³⁵ ou le chien, si l'administration de glucosamine est réalisée par voie orale (Echard *et al.* 2001, Stender et Astrup 1977, Setnikar, Pacini, et Revel 1991).

Une étude chez la souris, nourrie avec un régime alimentaire standard, montre toutefois que l'administration orale de chlorhydrate de glucosamine (1450 mg/kg) entraîne une augmentation du poids et une diminution de la sensibilité à l'insuline, alors que paradoxalement, elle améliore la signalisation de l'insuline chez la souris rendue insulino-dépendante par un régime alimentaire riche en matières grasses (Hwang *et al.* 2015).

➤ **Effet sur la reproduction**

Des souris âgées de 8 semaines ont reçu des injections intrapéritonéales quotidiennes de glucosamine (20 ou 400 mg/kg) pendant 3 à 6 jours avant l'accouplement et 1 jour après. Les résultats ont été évalués au 18^{ème} jour de gestation. L'administration de glucosamine a réduit la taille de la portée, indépendamment de la dose. Chez des souris âgées de 16 semaines, 20 mg/kg de glucosamine a réduit le poids du fœtus et augmenté les anomalies congénitales, mais n'a pas modifié la taille de la portée (Schelbach *et al.* 2013).

➤ **Effets sur le développement de l'athérosclérose**

Les effets métaboliques et vasculaires d'une supplémentation en glucosamine (15 mg/kg/j et 50 mg/kg/j) ont été étudiés chez des souris des deux sexes, déficientes pour le récepteur du LDL, et soumises à une alimentation riche en graisses et en sucres (*western diet*). La supplémentation accélère le processus d'athérosclérose³⁶ des souris mâles à moyen terme (5 semaines), mais pas à long terme pour les deux sexes (10 ou 20 semaines), malgré l'hyperlipidémie observée chez les animaux après cette période de supplémentation (Tannock *et al.* 2006).

➤ **Effets sur le taux de plaquettes**

L'administration orale de sulfate de glucosamine (20 mg/kg) pendant 30 jours chez le rat induit une augmentation significative du nombre de plaquettes. En revanche, l'administration orale simultanée de sulfate de glucosamine (20 mg/kg) et de chondroïtine sulfate (17 mg/kg) n'ont pas conduit à une augmentation significative du nombre de plaquettes (Noushi et Al-Shawi 2013).

➤ **Effets sur des chondrocytes en culture**

Dans une étude utilisant une culture d'explants de cartilage articulaire bovin, l'incorporation de doses croissantes de chlorhydrate de glucosamine (2,5, 6,5 et 25 mg/mL) a induit une forte diminution de l'activité des chondrocytes³⁷ et finalement leur mort cellulaire à partir de 6,5 mg/mL (De Mattei *et al.* 2002).

³⁵ L'étude réalisée sur le lapin a été financée par un industriel du complément alimentaire.

³⁶ L'athérosclérose se caractérise par le dépôt, sur la paroi des artères, d'une plaque majoritairement composée de lipides. Ce dépôt peut notamment conduire à l'obstruction des vaisseaux.

³⁷ Les chondrocytes sont les cellules composant le cartilage.

3.5.4.1. Effets de la chondroïtine sulfate chez l'animal

➤ Toxicité aiguë

La dose létale 50 % (DL₅₀) par voie orale est supérieure à 10 000 mg/kg chez la souris et le rat (NTP 2002).

➤ Toxicité chronique

Une seule étude de toxicité chronique a été retrouvée dans la littérature, amenant le GT et le CES à présenter ses résultats bien qu'elle ne relate pas d'effets indésirables.

Afin d'étudier la toxicité du sulfate de chondroïtine sodique d'origine microbienne, Miraglia *et al.* (2016)³⁸ ont mené une étude de 90 jours sur des rats (10 par groupe) ayant reçu par voie orale des concentrations de sulfate chondroïtine sodique de 0, 250, 500 ou 1000 mg/kg de poids corporel par jour. Les auteurs concluent que l'administration de chondroïtine sulfate ne cause aucun effet indésirable. Cependant, une diminution significative des leucocytes a été observée chez les femelles recevant 250 mg/kg/j, alors que des doses plus élevées de chondroïtine sulfate chez les rats femelles ou chez les rats mâles n'ont révélé aucune différence. De plus, une diminution significative (4%) du temps de prothrombine a été enregistrée chez les mâles traités avec 1 000 mg/kg/j. Des fluctuations de certains paramètres biologiques ont également été enregistrées : augmentation des ASAT chez un animal (59% au-dessus des témoins), augmentation des triglycérides chez un autre, augmentation significative des concentrations plasmatiques en chlorure et sodium chez les femelles recevant 1000 mg/kg/j, du phosphore chez celles traitées avec 250 mg/kg/j et du potassium chez les rats femelles traités avec 500 et mg/kg/j. Ces changements ont été considérés par les auteurs comme des variations biologiques accidentelles et non comme des effets indésirables liés au traitement car ils ne sont pas observés dans les deux sexes, sont de faible amplitude et ne sont pas reliés à des modifications histopathologiques.

3.5.4.1. Effets de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate sur la coagulation *in vitro* et chez l'animal

Dans les études relatives à l'interaction de la glucosamine avec les mécanismes de la coagulation, il a été observé *in vitro* que l'agrégation des plaquettes provoquée par l'adénosine di-phosphate (ADP) était inhibée. Cette inhibition a également été rapportée *ex vivo* sur les plaquettes d'individus ayant reçu oralement 1500 mg de glucosamine par jour sur une période de 7 jours ou sur les plaquettes de cochons d'Inde pour une dose quotidienne de 400 mg de glucosamine (Bertram *et al.* 1981, Hua *et al.* 2004, Lu-Suguro *et al.* 2005). Cependant, le BfR juge incertaine la pertinence clinique de ces études (BfR 2009).

Une étude menée chez des rats montre que l'administration orale, de 20 ou 40 mg/kg/jour de chondroïtine sulfate pendant 3 jours diminue significativement les agrégats plaquettaires de grande taille et augmente la fluidité sanguine (Ishikawa *et al.* 2010).

Yokotani *et al.* (2014) ont évalué si la glucosamine et la chondroïtine sulfate affectaient l'action anticoagulante de la warfarine chez les souris, en se concentrant sur les mécanismes médiés par le cytochrome hépatique P450 (CYP450). Les souris ont été réparties en 3 groupes. Le premier n'a pas reçu de glucosamine ni de chondroïtine sulfate. Le deuxième a reçu 443 mg de glucosamine et 464 mg de chondroïtine sulfate pendant 2 semaines et le troisième 1523 mg et 1546 mg respectivement. De la warfarine a été ensuite administrée par gavage au cours des 2 derniers jours. Les auteurs ont montré que ces deux ingrédients n'ont pas induit ni inhibé les

³⁸ Etude financée par Gnosis S.p.A, fabricant de chondroïtine sulfate d'origine microbienne.

CYP450, suggérant que la glucosamine et la chondroïtine sulfate n'affectent pas l'activité anticoagulante de la warfarine par l'intermédiaire des mécanismes faisant intervenir les CYP450.

3.5.4.2. Effets indésirables de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate rapportés dans la littérature chez l'Homme

Les effets indésirables rapportés en nutrivigilance ont fait l'objet d'une recherche bibliographique afin d'observer leur fréquence de survenue ainsi que les doses de glucosamine ou de chondroïtine sulfate pour lesquelles ils apparaissaient. Cette recherche a été réalisée sur les ingrédients « glucosamine » et « chondroïtine » uniquement et non sur les autres ingrédients associés à ces derniers dans les compléments alimentaires impliqués. Les différents types d'effets sont présentés par ordre décroissant de fréquence d'apparition en nutrivigilance.

➤ Effets hépatiques

Sept signalements d'atteinte hépatique, d'imputabilité non exclue, ont été analysés en nutrivigilance. Un cas d'hépatite a été jugé d'imputabilité très vraisemblable, deux ont été jugés vraisemblables, un a été jugé possible et trois autres ont été jugés douteux. Quatre de ces cas impliquaient des compléments alimentaires contenant de la glucosamine associée à de la chondroïtine sulfate. Deux cas impliquaient deux compléments alimentaires contenant du cartilage de raie. Le dernier concernait un complément alimentaire contenant de la *N*-acétyl-D-glucosamine associée à d'autres ingrédients.

D'autres cas d'atteinte hépatique impliquant la glucosamine ou la chondroïtine sulfate ont été publiés dans la littérature et sont décrits ci-dessous. Seul un article précise les doses de glucosamine ou de chondroïtine sulfate contenues dans les produits consommés.

- Glucosamine

Ossendza *et al.* (2007) rapportent le cas d'un homme de 52 ans ayant développé une hépatite cholestatique après avoir consommé le produit Glucosamine forte® pendant dix-neuf jours pour des lombalgies. Il ne consommait pas d'alcool et ne suivait aucun traitement médicamenteux. Les sérologies des hépatites virales A, B, C, E, du CMV, de l'EBV, de l'herpès, de la leptospirose et du VIH étaient négatives. Les anticorps antinucléaires, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse, anti-LKM1 et anti-cytosol étaient absents du sérum. Huit semaines après l'arrêt de la glucosamine, les anomalies enzymatiques hépatiques étaient corrigées.

Fujii *et al.* (2008) relatent le cas d'une femme de 55 ans chez laquelle une hépatite cytolytique a été diagnostiquée. Elle n'avait aucun antécédent hépatique personnel ou familial, ne consommait pas d'alcool ni de médicament. Six mois avant l'effet indésirable, elle avait débuté la consommation de compléments alimentaires contenant un extrait de soja, de la glucosamine et de la lutéine. Quatre semaines après l'arrêt des compléments alimentaires, son bilan hépatique s'est normalisé sans traitement.

Smith et Dillon (2009) décrivent le cas de trois patients qui ont développé des atteintes hépatiques aiguës après avoir consommé des compléments alimentaires contenant notamment de la glucosamine. Le premier patient, âgé de 64 ans, a développé une hépatite aiguë et une insuffisance rénale deux semaines après l'arrêt de la consommation d'un complément alimentaire associant du sulfate de glucosamine et de la chondroïtine sulfate qu'il avait pris pendant quatre semaines. Le patient est décédé des suites de cette hépatite. La seconde patiente est une femme de 57 ans, qui a consommé pendant un mois un complément alimentaire associant de la glucosamine et de l'huile de foie de morue, puis a changé pour une association de glucosamine et de méthylsulfonylméthane prise pendant cinq jours avant de se présenter à l'hôpital. Elle a

consulté pour une anorexie, un état de malaise, un ictère remontant à dix jours et un prurit depuis 24 heures. Son état de santé s'est amélioré après l'arrêt du complément alimentaire ; elle a développé ultérieurement une hépatite chronique. La troisième patiente, âgée de 55 ans, traitée par bendrofluméthiazide et diclofénac, prenait cinq compléments alimentaires (glucosamine, actée à grappes, valériane, huile de foie de morue, huile d'onagre) depuis plusieurs mois. Une hypertransaminasémie a été mise en évidence lors d'un bilan biologique. Elle s'est totalement rétablie à l'arrêt des compléments alimentaires. La glucosamine étant le seul ingrédient commun à ces trois cas, la chronologie étant compatible et toutes les autres étiologies ayant été écartées, les auteurs ont conclu que la glucosamine était à l'origine de l'hépatotoxicité.

D'autres auteurs rapportent le cas d'une femme de 55 ans qui a développé une cytolysé hépatique (transaminases dix fois supérieures à la normale) après avoir consommé pendant deux semaines un complément alimentaire composé de glucosamine. Les sérologies pour l'hépatite B, le CMV étaient négatives ainsi que les tests de dépistage auto-immunitaire. L'arrêt de la glucosamine a permis la normalisation du bilan hépatique en quatre semaines. Les auteurs indiquent que le mécanisme précis d'hépatotoxicité est inconnu mais qu'il peut être secondaire à la production de métabolites toxiques lorsque le complément alimentaire est métabolisé par le foie (Ebrahim, Albeldawi, et Chiang 2012).

- Glucosamine associée à la chondroïtine sulfate

Linnebur, Rapacchietta, et Vejar (2010) relatent une hépatotoxicité mise en évidence chez deux personnes ayant consommé le complément alimentaire Move Free Advanced® contenant de la glucosamine, de la chondroïtine sulfate, de l'acide hyaluronique, du méthylsulfonylméthane, de la *Scutellaria baicalensis* et de l'*Acacia catechu*. Le premier cas concernait une femme de 71 ans, traitée par aténolol, mométasone, des vitamines et du calcium. Trois semaines après le début de la consommation du complément alimentaire, une perturbation de son bilan hépatique a été mise en évidence, avec des valeurs 9 fois supérieures à la normale. Quatre à cinq semaines plus tard, son bilan hépatique s'est détérioré. Les sérologies pour les hépatites A, B et C étaient négatives. Elle décida alors d'arrêter le complément alimentaire. Quatre semaines après l'arrêt, son bilan hépatique s'est amélioré et s'est normalisé douze semaines plus tard. Le deuxième cas concernait une femme de 85 ans, traitée par lévothyroxine, loratadine, gauïfénésine, dextrométhorphanne, vitamine E, lutéine et magnésium. Trois semaines après avoir débuté la consommation du produit Move Free Advanced®, son bilan hépatique s'est révélé anormal, avec une augmentation des transaminases et de la phosphatase alcaline. Il s'est normalisé sept semaines après l'arrêt du produit. Les auteurs ont mené une revue de la littérature et indiquent que la *Scutellaria baicalensis* est la cause la plus probable d'hépatotoxicité.

Cerda, Bruguera, et Parés (2013) ont effectué un suivi à l'aide d'un questionnaire chez 151 patients souffrant d'affections hépatiques d'origines diverses afin d'évaluer la fréquence de consommation de glucosamine et de chondroïtine sulfate et de déterminer si leur utilisation coïncidait avec une dégradation de la fonction hépatique. Vingt-trois patients (15,2 %) ont reconnu prendre des compléments alimentaires contenant de la glucosamine et/ou de la chondroïtine sulfate. Une augmentation des transaminases associée à la consommation de glucosamine a été mise en évidence chez deux patients. Pour l'un de ces patients, cette perturbation était associée à un rash cutané. Cette étude ne comportait pas de groupe témoin.

Von Felden *et al.* (2013) rapportent le cas d'un homme qui a développé une hépatite auto-immune sévère huit semaines après le début de la consommation du produit Vita Mobility Complex®, contenant une association de sulfate de glucosamine et de chondroïtine sulfate. Ce produit apporte 2460 mg de chondroïtine sulfate par jour³⁹. Le patient indique avoir consommé deux comprimés de Chondrosulf® par jour, correspondant à 800 mg de chondroïtine sulfate, pendant

³⁹ La composition actuelle du produit indique que le produit apporte 2460 mg de glucosamine et non de chondroïtine sulfate, ce qui suggère une erreur dans l'article.

deux ans, apparemment sans problème. Une rémission complète a été obtenue après l'administration d'un traitement (prednisolone puis azathioprine).

- Chondroïtine sulfate

Aucune étude n'a été trouvée sur le rôle de la chondroïtine sulfate seule sur l'apparition d'atteintes hépatiques.

Plusieurs cas d'hépatite cytolytique associés à la consommation de glucosamine associée ou non à la chondroïtine sulfate ont été signalés en nutrivigilance ou sont décrits dans la littérature. Aucun mécanisme n'a été décrit dans la littérature et les doses à l'origine de ces effets sont inconnues. Néanmoins, en présence d'une cytolysse hépatique d'origine indéterminée, le GT et CES recommandent de rechercher la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate.

➤ **Effets gastroentérologiques**

Quatre cas d'effets gastroentérologiques ont été analysés en nutrivigilance. Il s'agissait de deux cas de troubles digestifs jugés d'imputabilité vraisemblable, un cas de nausées jugé possible et un cas de pancréatite jugé douteux. Les compléments alimentaires impliqués dans ces cas contenaient de la glucosamine associée à de la chondroïtine sulfate ou du cartilage de raie.

Les troubles gastro-intestinaux sont des effets secondaires fréquemment rapportés suite à l'administration de glucosamine ou de chondroïtine sulfate dans les essais de sécurité et d'efficacité.

- Glucosamine

Dans une étude ouverte multicentrique réalisée au Portugal par 252 médecins et portant sur 1208 patients prenant 500 mg de sulfate de glucosamine trois fois par jour, sur une période allant de 13 à 99 jours, 12 % des patients ont rapporté des effets indésirables modérés, portant pour l'essentiel sur le tractus gastro-intestinal (douleurs épigastriques, diarrhées). Tous ces effets étaient réversibles à l'arrêt du traitement (Tapadinhas, Rivera, et Bignamini 1982).

D'autres études rapportent ces mêmes effets indésirables suite à l'administration de 1500 mg/j de glucosamine pendant quatre semaines à trois ans. La fréquence d'apparition était comparable à celle du groupe placebo (Müller-Faßbender et al. 1994, Rindone et al. 2000, Pavelká et al. 2002, Anderson, Nicolosi, et Borzelleca 2005, Sherman, Ojeda-Correal, et Mena 2012).

- Glucosamine associée à la chondroïtine sulfate

Zuluaga et al. (2011) ont publié le cas d'une femme âgée de 66 ans souffrant d'arthrose qui a présenté des ulcères au niveau de l'intestin grêle suite à la prise d'un produit contenant de la glucosamine, de la chondroïtine sulfate et de méthylsulfonylméthane (à des doses non précisées).

- Chondroïtine sulfate

Un cas de gastrite sévère a été rapporté dans l'étude de Verbruggen, Goemaere, et Veys (2002) après l'administration de 1200 mg de chondroïtine sulfate dans le cadre d'une étude menée chez 165 personnes pendant 3 ans.

Bien que des cas cliniques rapportent des troubles gastro-intestinaux après une consommation de glucosamine et, dans une moindre mesure, de chondroïtine sulfate, les études contrôlées n'ont pas indiqué de différence par rapport à l'administration d'un placebo.

➤ **Effets hématologiques**

Quatre signalements d'effets hématologiques ont été analysés en nutrivigilance. Un cas d'hyperviscosité sanguine associé à une thrombose de la veine centrale de la rétine, un cas de purpura thrombopénique d'allure vasculaire et un cas d'augmentation de l'INR ont été jugés douteux. Un cas de purpura thrombopénique a été jugé très vraisemblable. Les compléments alimentaires impliqués dans le cas d'augmentation de l'INR et de purpura thrombopénique ne contenaient pas de chondroïtine sulfate.

Aucun autre cas de thrombose ou de purpura vasculaire ou thrombopénique n'a été trouvé dans la littérature.

Les seules données disponibles dans la littérature sur les effets hématologiques portent sur une perturbation de l'INR par l'interaction de la glucosamine associée ou non à la chondroïtine sulfate avec les anticoagulants coumariniques. Elles seront présentées dans le paragraphe 3.6 relatif aux interactions médicamenteuses.

➤ **Symptômes généraux**

Trois signalements de symptômes généraux ont pu être analysés en nutrivigilance. Il s'agissait d'un cas de fatigue, un cas de céphalée et d'un cas de vertige et de perte d'appétit. Ils ont été jugés d'imputabilité vraisemblable. Les compléments alimentaires impliqués contenaient de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate.

- Glucosamine

L'apparition de céphalées a été rapportée dans plusieurs études contrôlées contre placebo. Deux patients (8 %) ont présenté une céphalée après avoir reçu 2000 mg/j de glucosamine pendant 12 semaines (Braham, Dawson, et Goodman 2003). D'autres cas, sans précision du nombre, sont apparus après la consommation 1500 mg/j de glucosamine pendant 2 mois (Rindone *et al.* 2000). La fréquence d'apparition n'était jamais significativement différente par rapport au placebo.

Reginster *et al.* (2001) ont réalisé un essai randomisé, en double aveugle contre placebo, incluant 212 patients atteints d'arthrose du genou. Ils ont reçu 1500 mg de sulfate de glucosamine par voie orale ou un placebo une fois par jour pendant 3 ans. Une fatigue a été ressentie pour 9 % des sujets traités, une céphalée chez 6 % et des vertiges chez 7 %. La fréquence d'apparition était comparable à celle du groupe placebo.

- Chondroïtine sulfate

Des céphalées ont également été signalées chez 11 patients (7 %) après la consommation de 800 mg/j de chondroïtine sulfate pendant 2 ans (Michel *et al.* 2005). La fréquence d'apparition n'était pas significative par rapport au placebo.

Bien que des signalements rapportent l'apparition de symptômes du type céphalée, vertige ou fatigue après la consommation de glucosamine et, dans une moindre mesure, de chondroïtine sulfate, les études contrôlées n'ont pas montré de différence de fréquence de survenue de ces effets indésirables par rapport au placebo.

➤ **Effets uro-néphrologiques**

Trois signalements d'effet indésirable d'ordre uro-néphrologique ont pu être analysés en nutrivigilance. Il s'agissait de trois cas d'insuffisance rénale. Ils ont été jugés d'imputabilité exclue, possible et vraisemblable. Pour le signalement jugé vraisemblable, le complément alimentaire contenait seulement de la glucosamine associée à de la vitamine C.

- Glucosamine

Guillaume et Peretz (2001) décrivent le cas d'une femme de 79 ans souffrant d'arthrose du genou et de myasthénie, traitée par des corticoïdes et de la ciclosporine. Une prise de sang de routine révèle, 4 mois après le début d'une prise quotidienne de glucosamine (à une dose non précisée), des anomalies de la fonction rénale, avec élévation des concentrations en urée et de créatinine sanguine. L'arrêt de la prise de glucosamine permet un retour à la normale des paramètres sanguins. Les auteurs n'excluent pas la possibilité que le traitement concomitant de la glucosamine et de la ciclosporine soit à l'origine de la néphrotoxicité.

D'autres auteurs rapportent le cas d'un homme de 75 ans, prenant de la glucosamine depuis 2-3 mois (à une dose non précisée), à l'exclusion de tout autre médicament et hospitalisé pour une rétention urinaire aiguë. Suite à une détérioration de ses fonctions rénales, une biopsie met en évidence une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Après l'instauration d'une dialyse et l'arrêt de la prise de glucosamine, l'état de santé du patient s'améliore rapidement (Audimoolam et Bhandari 2006).

Plus récemment, Gueye *et al.* (2016) ont publié le cas d'un homme de 67 ans, diabétique, traité par metformine et un antihypertenseur qui a présenté une insuffisance rénale trois ans après avoir débuté la consommation quotidienne de 1200 mg de glucosamine. Le bilan étiologique s'est avéré être négatif, il n'y a pas d'antécédent d'infections des voies urinaires récurrentes, pas de consommation de médicaments néphrotoxiques et pas d'exposition au lithium. L'examen immunologique était également négatif. Trois semaines après l'arrêt de la glucosamine, le DFG s'est amélioré. La réintroduction de glucosamine a entraîné une nouvelle atteinte de la fonction rénale après 3 semaines, avec une réduction du DFG. Les auteurs supposent que la fibrose interstitielle observée dans ce cas est liée à une surexpression rénale du TGF- β 1 (Transforming Growth Factor β 1) et du CTGF (Connective Tissue Growth Factor) stimulée par la glucosamine.

- Chondroïtine sulfate

Aucune étude n'a été retrouvée sur le rôle de la chondroïtine sulfate dans les perturbations uro-néphrologiques.

Quelques cas d'atteinte néphrologique ont été rapportés en nutrivigilance et décrits dans la littérature, suite à la consommation de glucosamine. Bien qu'aucun mécanisme de néphrotoxicité n'ait été mis en évidence, la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine doit être recherchée devant une insuffisance rénale d'origine indéterminée.

Aucun cas n'a été publié suite à la consommation de chondroïtine sulfate.

➤ Effets rhumatologiques

Deux cas d'effets indésirables de nature rhumatologique ont été analysés en nutrivigilance. Il s'agissait d'un signalement de majoration d'une arthralgie et d'une lombalgie jugée d'imputabilité possible et de douleurs lombaires et aux côtes jugé d'imputabilité douteuse. Les compléments alimentaires impliqués contenaient de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate.

- Glucosamine

Herrero-Beaumont *et al.* (2007) ont réalisé une étude randomisée, à double insu avec contrôle placebo sur 6 mois incluant 318 participants. Sur les 106 personnes ayant reçu 1500 mg de glucosamine par jour, 7 se sont plaintes de douleurs lombaires et 4 de douleurs cervicales. La prévalence d'apparition de ces effets indésirables n'était pas significativement différente de celle du placebo.

Pavelká *et al.* (2002) ont réalisé une étude randomisée, en double aveugle avec contrôle placebo sur 3 ans incluant 202 participants. Des troubles musculo-squelettiques ont été ressentis par 30 patients du groupe recevant 1500 mg de sulfate de glucosamine par jour et par 22 du groupe placebo. La différence d'apparition est non significative. Il s'agissait principalement de symptômes

liés à l'arthrose et des douleurs dorsales. Deux patients, l'un ayant reçu de la glucosamine et l'autre le placebo, ont été retirés de l'étude suite à l'apparition d'une arthrite gouteuse. Par ailleurs, une polyarthrite rhumatoïde a été diagnostiquée pendant l'essai chez deux patients ayant reçu de la glucosamine. Les auteurs supposent que cette pathologie était préexistante.

Plusieurs essais cliniques listent les effets rhumatologiques comme des effets indésirables ressentis par les participants. Cependant, il est difficile de conclure à une relation de cause à effet car ce type de symptôme est à l'origine de la consommation de glucosamine ou de chondroïtine sulfate.

➤ Effets sur la glycémie

Un cas rapporté en nutrivigilance d'hyperglycémie chez une personne présentant un diabète de type 2 consommant un complément alimentaire contenant de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate a été jugé vraisemblable. Trois autres cas de perturbation de la glycémie ont été déclarés. Ils n'ont pas pu être analysés par manque d'information. Il s'agit de deux cas d'hyperglycémie et d'un coma hypoglycémique survenu chez une femme présentant un diabète de type 2.

Plusieurs études cliniques se sont intéressées à l'influence de la glucosamine sur le métabolisme du glucose chez l'homme, au regard des effets observés chez l'animal sur l'activation de la biosynthèse des hexosamines après l'administration de cette substance par voie parentérale. Le Tableau 5 présente les études n'ayant pas montré de lien entre l'administration de glucosamine associée ou non à la chondroïtine sulfate sur la perturbation de la glycémie. Le Tableau 6 présente celles ayant mis en évidence des perturbations de la glycémie.

- Glucosamine

Une revue systématique de la littérature réalisée en 2011, incluant six essais cliniques randomisés et cinq études prospectives, dont la majorité a été présentée dans les tableaux 5 et 6, conclut que l'administration de glucosamine a des résultats contradictoires sur le métabolisme du glucose. Quatre études, dont trois cliniques (une par voie intraveineuse et deux par voie orale), montrent une diminution de la sensibilité à l'insuline et une augmentation du glucose sérique à jeun, notamment chez des sujets au stade pré-diabétique montrant déjà des anomalies de tolérance au glucose ou une résistance à l'insuline (Dostrovsky et al. 2011).

Dans une revue similaire sur les effets indésirables de la glucosamine observés lors d'essais cliniques (présentée dans les tableaux 5 et 6), les auteurs considèrent les données disponibles montrent que la glucosamine n'a pas d'effets sur la glycémie, le métabolisme du glucose et la sensibilité à l'insuline (Simon et al. 2011)⁴⁰.

Dans une revue plus récente des essais cliniques portant sur l'utilisation de la glucosamine dans l'arthrose, les auteurs considèrent que les données disponibles concernant un éventuel effet diabétogène de la glucosamine sont rares et qu'il reste à être démontré d'une manière formelle à l'aide d'une méthodologie adaptée (Salazar et al. 2014).

Enfin, après l'examen des données disponibles sur Medline (de 1950 à novembre 2012) et Embase (de 1980 à novembre 2012), Bottegoni *et al.* (2014) estiment que la consommation de glucosamine par des patients diabétiques de type 2 devrait être réalisée avec prudence.

Les RCP des médicaments à base de glucosamine présentent la mention suivante : « *Chez les patients présentant une intolérance au glucose, il est recommandé de contrôler les niveaux de glucose sanguin et, si nécessaire, les besoins en insuline avant le début du traitement et à intervalles réguliers au cours du traitement* » (Vidal 2017).

⁴⁰ Certains auteurs de l'article indiquent un lien d'intérêt avec Cargill Inc., fabricant de glucosamine aux Etats-Unis.

- Chondroïtine sulfate

Aucune étude n'a été trouvée sur le rôle de la chondroïtine sulfate seule sur le métabolisme du glucose.

Les résultats s'intéressant à l'influence de la glucosamine sur le contrôle de la glycémie ou sur la sensibilité à l'insuline ne sont pas concluants. Cependant, les personnes au stade pré-diabétique semblent prédisposées à présenter une diminution de la sensibilité à l'insuline ou une hyperglycémie à jeun après la consommation de glucosamine.

Dans ce contexte d'incertitude et en l'absence de donnée pour la chondroïtine sulfate seule, le GT et le CES déconseillent la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine associée ou non à la chondroïtine sulfate aux personnes diabétiques et pré-diabétiques.

Tableau 5 : Etudes ne montrant pas de lien entre l'administration de glucosamine et de chondroïtine sulfate et la perturbation de la glycémie

Auteurs	Schéma de l'étude	Effectif et caractéristiques	Produit administré, quantité Durée d'administration	Conclusions des auteurs	Commentaires éventuels
Tapadinhas, Rivera, et Bignamini (1982)	Etude d'intervention non contrôlée	1088 atteints d'arthrose dont 92 diabétiques, 74 sous hypoglycémiant	Glucosamine, 1500 mg/jour 6 à 8 semaines	Aucune variation de la tolérance au glucose observée chez les diabétiques recevant de la glucosamine, utilisant ou non des médicaments hypoglycémiant	
Yu, Boies, et Olefsky (2003)	Etude cas-témoins	7 sujets obèses 7 sujets non obèses	Glucosamine, 1500 mg/jour 28 jours	Aucune modification de la sensibilité à l'insuline de l'ensemble des personnes traitées	Deux sujets non obèses et trois sujets obèses présentaient une tolérance au glucose altérée au départ
Scroggie, Albright, et Harris (2003)	Etude randomisée, en double aveugle contre placebo	22 sujets diabétiques de type 2	Chlorhydrate de glucosamine, 1500 mg/jour Chondroïtine sulfate, 1200 mg/jour 90 jours	Aucune modification du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) après la supplémentation. Les auteurs indiquent qu'il n'y a pas d'altération significative du métabolisme du glucose chez les patients traités.	
Tannis, Barban, et Conquer (2004)	Etude en double aveugle contre placebo	19 sujets en bonne santé	Sulfate de glucosamine, 1500 mg/jour 12 semaines	Aucun effet observé de la glucosamine sur la glycémie à jeun, le taux d'insuline ou la tolérance orale au glucose	

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2015-SA-0069 »

Auteurs	Schéma de l'étude	Effectif et caractéristiques	Produit administré, quantité Durée d'administration	Conclusions des auteurs	Commentaires éventuels
Muniyappa <i>et al.</i> (2006)	Etude randomisée, en double aveugle contre placebo	20 sujets obèses 20 sujets non obèses	Chlorhydrate de glucosamine, 1500 mg/jour 6 semaines	Aucun effet de la glucosamine ou du placebo sur la résistance à l'insuline ou sur les autres paramètres liés au diabète de type 2 chez les sujets minces ou obèses. Les auteurs concluent que la glucosamine n'augmente pas la résistance à l'insuline chez les sujets sains minces ni chez les sujets obèses pré-diabétiques.	Avant l'administration de glucosamine, le groupe obèse présentait une pression artérielle systolique, une glycémie à jeun, une insulémie plasmatique à jeun significativement plus élevés.
Albert <i>et al.</i> (2007)	Etude croisée, contrôlée en double aveugle	12 sujets diabétiques de type 1 ou 2	Glucosamine, 500 mg 3 fois par jour 2 semaines	Aucun changement statistiquement significatif ni de tendance non significative de la glycémie à jeun et du pourcentage d'HbA1c après deux semaines de traitement par rapport au placebo. Les auteurs concluent que la glucosamine, aux doses couramment consommées, n'a pas d'effets significatifs sur le contrôle glycémique des sujets diabétiques après deux semaines de supplémentation.	

Tableau 6 : Etudes montrant un lien entre l'administration de glucosamine et de chondroïtine sulfate et la perturbation de la glycémie

Auteurs	Schéma de l'étude	Effectif et caractéristiques	Produit administré, quantité Durée d'administration	Conclusions des auteurs
Reginster <i>et al.</i> (2001)	Etude randomisée, en double aveugle contre placebo	212 sujets souffrant d'arthrose	Glucosamine, 1500 mg/jour 3 ans	Les 108 sujets ayant reçu la glucosamine ont présenté une glycémie à jeun légèrement diminuée.
Biggee <i>et al.</i> (2007)	Etude croisée	16 sujets souffrant d'arthrose	Glucosamine, 1500 mg Prise unique	Chez les patients souffrant d'une intolérance au glucose non précédemment diagnostiquée, le sulfate de glucosamine est susceptible d'augmenter la glycémie.
Pham <i>et al.</i> (2007)	Etude d'intervention non contrôlée	38 sujets sains	Glucosamine, 1500 mg/jour 6 semaines	La glucosamine est susceptible d'accroître la résistance à l'insuline chez des personnes montrant une mauvaise sensibilité à cette hormone, notamment les patients pré-diabétiques.
Al-Razzuqi et Al-Jeboori (2011)	Etude d'intervention	97 sujets souffrant d'arthrose, normoglycémiques avec des antécédents familiaux de diabète	Glucosamine, 1500 mg/jour Chondroïtine sulfate, 1200 mg/jour 8 semaines	Apparition d'une hyperglycémie chez 84,7 % des patients traités. L'administration consécutive d'un sulfamide hypoglycémiant pendant huit semaines entraîne une normalisation de la glycémie chez 97,5 % de ces patients.

➤ **Effets neurologiques**

Un signalement d'apnée du sommeil survenue suite à la consommation d'un complément alimentaire contenant de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate a été analysé en nutrivigilance. Il a été jugé d'imputabilité vraisemblable.

Aucun autre cas d'apnée du sommeil n'a été trouvé dans la littérature.

➤ **Effets cardiovasculaires**

Aucun signalement d'ordre cardiovasculaire n'était suffisamment documenté pour qu'un score d'imputabilité soit défini. Des données ayant été retrouvées dans la littérature sur ce type d'effet, elles sont présentées ci-après.

• Glucosamine

Dans l'essai randomisé de Reginster *et al.* (2001), mené en double aveugle contre placebo, où 212 patients atteints d'arthrose du genou ont reçu 1500 mg/j de sulfate de glucosamine par voie orale ou un placebo pendant 3 ans, une élévation de la pression artérielle a été mesurée chez 14 %, une diminution de la pression artérielle chez 2 % et une insuffisance cardiaque chez 4 % des sujets traités. La fréquence d'apparition était comparable à celle du groupe placebo.

Dos Reis *et al.* (2011) ont effectué une analyse rétrospective, financée par l'industrie pharmaceutique, des données de sécurité de la glucosamine provenant de deux essais randomisés en double aveugle contre placebo menés sur 6 mois et 3 ans. L'analyse a inclus 428 patients atteints d'arthrose. Aucun changement significatif n'a été observé sur la pression artérielle après 6 mois de consommation de 1500 mg de glucosamine par rapport au placebo. Aucun effet significatif n'a été observé chez les personnes hypertendues. De même, les lipides sanguins (cholestérol total / LDL) et la glycémie n'ont pas été modifiés après 3 ans et 6 mois de traitement, respectivement, même chez les sujets présentant une hypercholestérolémie ou une hyperglycémie.

Les RCP des médicaments à base de glucosamine présentent la mention suivante : « *Chez les patients présentant un facteur de risque connu de maladie cardiovasculaire, le contrôle des lipides sanguins est recommandé, une hypercholestérolémie ayant été observée chez certains patients traités à la glucosamine* » (Vidal 2017).

• Glucosamine associée à la chondroïtine sulfate

Une étude de suivi de la prise de compléments alimentaires contenant de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate par 200 patients souffrant d'arthrose a été menée entre 1995 et 2000. Trois cas d'hypertension systolique modérée, non diagnostiqués préalablement ont été observés (Danao-Camara 2000). Aucun test statistique n'a été mené et les doses incriminées ne sont pas précisées.

• Chondroïtine sulfate

Aucune étude n'a été retrouvée sur le rôle de la chondroïtine sulfate seule dans les perturbations cardiovasculaires.

Les manifestations cardiovasculaires rapportées suite à la consommation de glucosamine ou de chondroïtine sulfate sont rares et d'interprétation difficile par manque de données scientifiques.

➤ **Effets sur le système respiratoire**

Aucun signalement d'ordre pneumologique n'a été reçu en nutrivigilance. Des données ayant été trouvées dans la littérature sur ce type d'effet, elles sont présentées ci-après.

- Glucosamine associée à la chondroïtine sulfate

Tallia et Cardone (2002) ont décrit le cas d'une femme de 52 ans souffrant d'asthme chronique, qui a présenté une exacerbation des symptômes, notamment avec un essoufflement marqué et une respiration sifflante entraînant des difficultés pour se déplacer et pour chanter, alors qu'elle consommait une préparation contenant 500 mg de glucosamine et 400 mg de chondroïtine sulfate 3 fois par jour. Vingt-quatre heures après l'arrêt de ce produit, les effets indésirables de l'asthme ont totalement disparu. Trois mois plus tard, elle s'est rappelé avoir connu un épisode allergique lors d'une dissection de requin pendant ses études. Les auteurs, dans leur article, constatent qu'aucun autre cas similaire n'a été rapporté, mais que plusieurs cas d'asthme ont été observés dans un cadre professionnel lors de l'inhalation de poudre de requin (Ortega *et al.* 2002, San-Juan *et al.* 2004).

Aucun autre cas d'asthme associé à la consommation de compléments alimentaires contenant de la chondroïtine sulfate ou de la glucosamine n'a été rapporté depuis la publication de ce cas clinique.

- Chondroïtine sulfate

Dans leur article, Tallia et Cardone (2002) faisaient un lien avec des travaux expérimentaux montrant l'implication de la chondroïtine sulfate dans la physiopathologie de la fibrose de la paroi bronchique observée dans l'asthme (Johnson *et al.* 2000, Huang *et al.* 1999). Cependant, ces travaux ont étudié la chondroïtine sulfate endogène comme composante de la matrice extracellulaire, et donc comme marqueur de la physiopathologie de l'asthme, ce qui ne préjuge en rien d'un dépôt bronchique accru lors de la consommation de chondroïtine sulfate exogène, comme complément alimentaire.

- Glucosamine

Le RCP des médicaments contenant de la glucosamine présentent la mention suivante : « *Des symptômes d'asthme exacerbés, apparus après l'initiation du traitement à la glucosamine, ont été rapportés (les symptômes ont disparu après la cessation du traitement à la glucosamine). Les patients asthmatiques commençant un traitement à la glucosamine doivent donc être conscients du risque d'une aggravation des symptômes* » (Vidal 2017).

Un seul cas d'asthme aggravé par la consommation de glucosamine et de chondroïtine sulfate chez une patiente présumée allergique à un composant du cartilage de requin a été rapporté dans la littérature. Néanmoins, le RCP rapporte l'existence de symptômes d'asthme exacerbé par un traitement à la glucosamine.

➤ Effets dermatologiques

Dix signalements d'effets indésirables de nature dermatologique (prurit, éruption cutanée, toxidermie) ont été reçus en nutrivigilance. Cependant, aucun n'était suffisamment documenté pour pouvoir déterminer une imputabilité en lien avec la prise d'un complément alimentaire. Des données ayant été retrouvées dans la littérature sur ce type d'effet, elles sont présentées ci-après.

Les effets dermatologiques font partie des effets indésirables listés dans le RCP des médicaments contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate (Vidal 2017).

- Glucosamine

Plusieurs études relatent l'apparition de réactions cutanées ou de prurit suite à la consommation de 1500 mg de glucosamine (Tapadinhas, Rivera, et Bignamini 1982, Müller-Faßbender *et al.* 1994, Pavelká *et al.* 2002).

Plusieurs cas d'effets indésirables dermatologiques après la consommation de glucosamine ou de chondroïtine sulfate sont rapportés dans la littérature. Les effets indésirables dermatologiques sont

cités dans le RCP des médicaments contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate. Leur nature allergique ou toxique n'a pas été déterminée.

➤ Effets allergologiques

Cinq signalements d'effet indésirable de nature allergique, dont trois cas d'urticaire, ont été reçus en nutrivigilance. Cependant, aucun n'était suffisamment documenté pour pouvoir définir un score d'imputabilité. Des données ayant été retrouvées dans la littérature sur ce type d'effet, elles sont présentées ci-après.

- Glucosamine

Le cas d'une femme de 76 ans, souffrant d'hypertension et d'arthrose, chez laquelle des lésions érythémateuses et un œdème du visage sont apparus quelques heures après la prise de sulfate de glucosamine (dose non précisée) a été rapporté (Matheu *et al.* 1999). Le lendemain, un érythème facial, avec œdème du visage, de la langue et de la gorge, sont apparus 5 minutes après une nouvelle prise de glucosamine. Bien que le prick-test ait été négatif et que des IgE spécifiques n'aient pas été mises en évidence *in vitro*, l'intradermoréaction avec le produit à la concentration de 1,5 mg/mL était positive chez la patiente mais négative chez 10 témoins. Les auteurs ont conclu à une hypersensibilité à la glucosamine de nature non-allergique. Par ailleurs, des études expérimentales récentes suggèrent que la glucosamine a des effets anti-allergiques (Jung, Heo, et Kim 2017, Kim, Nakayama, et Nayak 2018).

Les compléments alimentaires contenant de la glucosamine pouvant être préparés à partir de la carapace de crustacés, un risque possible d'allergie à la glucosamine chez les patients allergiques aux crevettes a été recherché. Cependant, l'administration orale de 500 mg ou de 1500 mg de glucosamine a été tolérée par les 21 patients qui ont été testés (Gray, Hutcheson, et Slavin 2004, Villacis *et al.* 2006)⁴¹.

Les allergies alimentaires aux crustacés impliquent en majorité, mais pas exclusivement, la tropomyosine et l'arginine kinase, allergènes présents dans la chair des crustacés. Le Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV) a cependant déclaré un cas de choc anaphylactique, survenu chez une femme de 28 ans, après la consommation d'une soupe réalisée à partir de la carapace des têtes de crevettes alors qu'elle tolérait la chair des crevettes. Dans ce cas, la chitine, constituant majoritaire non protéique de la carapace des crevettes, est suspectée d'être l'allergène en cause. Cette suspicion semble étayée par l'observation de Rolland *et al.* (2013) décrivant le cas d'une anaphylaxie où l'implication de la chitine, notamment présente dans un complément alimentaire, a pu être démontrée. Le caractère immunogène⁴² de la chitine est par ailleurs démontré (Elieh Ali Komi, Sharma, et Dela Cruz 2018).

Par ailleurs, la chitine est également présente dans la carapace des insectes (Burton et Zaccone 2007, Van der Brempt, Beaudouin, et Lavaud 2016). Les patients ayant présenté une réaction allergique suite à la consommation d'insectes sont susceptibles d'en présenter une lors de la consommation de glucosamine.

Le RCP des médicaments à base de glucosamine présentent la mention suivante : « *La substance active ayant été obtenue à partir de crustacés, elle ne doit pas être administrée à des patients allergiques aux crustacés* » (Vidal 2017).

L'allergie aux crustacés est majoritairement liée à l'ingestion de la chair. Dans deux études, l'administration de glucosamine à des personnes allergiques à la chair de crustacés n'a pas été suivie de réaction allergique. Cependant, l'allergie à la chitine, constituant de la carapace, a été

⁴¹ L'étude de Villacis *et al.* 2006 a été financée par Weider Nutrition Group, fabricant de compléments alimentaires

⁴² Capacité d'une substance à déclencher une réaction immunitaire, manifestée par une réaction inflammatoire cellulaire visible ou une production d'anticorps.

démontrée dans un cas. Au vu de ces données, les risques allergiques liés à la consommation de glucosamine semblent ne concerner que les personnes allergiques à la chitine. Ainsi, le GT et le CES déconseillent la consommation compléments alimentaires contenant de la glucosamine aux personnes présentant une allergie alimentaire aux crustacés ou aux insectes.

3.6. Interactions médicamenteuses

➤ Anticoagulants coumariniques (anti-vitamine K)

Plusieurs cas d'augmentation de l'INR suite à la consommation de glucosamine et de chondroïtine sulfate en association avec un anticoagulant ont été relevés dans différents pays. C'est le cas en France avec le dispositif de nutrivigilance, en Italie et au Canada. D'autres cas sont décrits dans la littérature.

- Glucosamine associée à la chondroïtine sulfate

En 2004, Rozenfeld, Crain, et Callahan (2004) décrivent un cas d'élévation de l'INR chez un patient sous warfarine (47,5 mg/semaine) depuis 4 mois et qui a consommé un complément alimentaire contenant du chlorhydrate de glucosamine (500 mg) et de la chondroïtine sulfate (400 mg) à raison de 6 capsules par jour. L'INR avant la prise du complément alimentaire était à 2,58. Quatre semaines après, il était à 4,52. Le complément alimentaire a été maintenu et la posologie de la warfarine diminuée à 40 mg/semaine pour atteindre de nouveau un INR de 2,15. Le cas a été discuté par Scott (2004), qui a souligné les doses journalières élevées de glucosamine (3 g) et de chondroïtine (2,4 g) consommées.

En 2008, Knudsen et Sokol (2008) rapportent un cas d'augmentation d'INR associée à l'augmentation de la quantité consommée d'un complément alimentaire contenant de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate. Il s'agit d'un homme de 71 ans, traité depuis 5 ans par la warfarine (dose stabilisée) et prenant d'une manière conjointe depuis 5 ans un complément alimentaire contenant 500 mg de chlorhydrate de glucosamine et 400 mg chondroïtine sulfate, 2 fois par jour. Il décide d'augmenter les doses du complément alimentaire à 1500 mg de chlorhydrate de glucosamine et à 1200 mg de chondroïtine sulfate, 2 fois par jour. Trois semaines plus tard, l'INR du patient a augmenté de 2,3 à 3,9. Malgré une diminution de la quantité consommée du complément alimentaire, l'INR établi 16 jours plus tard est de 4,7. Enfin, 16 jours après l'arrêt complet du complément alimentaire, l'INR est redescendu à 2,6. Ce cas isolé semble discutable dans la mesure où une diminution de posologie s'associe ensuite à une élévation plus importante de l'INR. Les auteurs complètent cependant leur observation par une recherche des bases de données de la FDA et de l'OMS et détectent 42 autres cas d'interactions potentielles entre la warfarine et la glucosamine, la chondroïtine sulfate ou un mélange des deux :

- sur les 20 cas enregistrés par la FDA, 1 seul mentionne la chondroïtine sulfate seule, 4 la glucosamine seule et 15 les deux.
- aucun des 21 cas enregistrés par l'OMS ne mentionne la chondroïtine sulfate. La glucosamine apparaît seule dans tous les cas.

- Glucosamine

Garrote García *et al.* (2004) rapportent le cas d'un homme de 71 ans, hypertendu, avec des antécédents d'ulcère duodéal perforé, sous anticoagulant (acénocoumarol) et souffrant de gonarthrose bilatérale. Une chute de la valeur de l'INR a été observée alors qu'il prenait 1500 mg de glucosamine par jour. Cet effet semble inhabituel, l'interaction entre glucosamine et anticoagulant, quand elle existe, se manifestant le plus souvent par une augmentation de l'INR.

Les autorités sanitaires britanniques ont recommandé en 2006 que les patients traités par warfarine s'abstiennent de consommer de la glucosamine⁴³.

L'Institut Fédéral Allemand d'Evaluation des Risques (BfR) a estimé que les compléments alimentaires contenant de la glucosamine, à la dose de 390 à 790 mg/j ou plus, posent un risque pour la santé des patients prenant des anticoagulants coumariniques, car elle peut amplifier l'effet anticoagulant de ces médicaments et conduire ainsi à des hémorragies (BfR 2009).

Un avis de l'Efsa sur la sécurité de la glucosamine chez les patients traités par anticoagulants coumariniques, basé sur plus de 40 cas rapportés aux agences de surveillance des médicaments a montré une augmentation de l'INR après la prise de glucosamine. Ces cas étaient majoritairement asymptomatiques mais pour certains, une hémorragie s'est produite au niveau de divers organes et, dans un cas, elle a entraîné un état végétatif persistant suite à une hémorragie intraventriculaire et un hématome sous-dural. La preuve d'une interaction entre la glucosamine et les anticoagulants coumariniques est renforcée par le fait que, dans la majorité des cas les valeurs de l'INR sont revenues à la normale à l'arrêt de la prise de glucosamine. L'Efsa souligne que même si le niveau de risque ne peut être précisé car les données sont insuffisantes, un risque d'hémorragie par l'interaction entre la glucosamine et les anticoagulants coumariniques existe chez certains individus (Efsa 2011).

Le RCP des médicaments à base de glucosamine présentent la mention suivante : « *Lors de traitements concomitants avec la glucosamine, une augmentation de l'effet anticoagulant des médicaments coumariniques (comme la warfarine) a été rapportée. Les patients traités par des anticoagulants coumariniques doivent donc être surveillés de près lorsqu'ils commencent ou terminent un traitement à base de glucosamine* » (Vidal 2017).

Le mécanisme d'interaction entre la glucosamine, la chondroïtine sulfate et la warfarine n'est pas élucidé comme présenté dans le paragraphe 3.5.4.1 relatif aux effets *in vitro* ou chez l'animal de ces deux ingrédients.

La consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine seule ou associée à la chondroïtine sulfate expose à un déséquilibre du traitement anticoagulant coumarinique. Le GT et le CES déconseillent la consommation compléments alimentaires contenant de la glucosamine seule ou associée à la chondroïtine sulfate aux personnes traitées par anti-vitamine K.

3.7. Populations sensibles et situations à risque

3.7.1. Enfants, femmes enceintes ou allaitantes

Au regard des motifs de consommation de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate, il n'existe pas de données de sécurité pour leur consommation par les enfants.

Concernant les femmes enceintes, une seule étude, dont l'objectif était de déterminer si la consommation de glucosamine pouvait être associée à un risque accru de malformations ou d'autres effets indésirables chez l'enfant, a été retrouvée. Cinquante-quatre femmes ayant consommé de la glucosamine pendant leur grossesse ont été recrutées. Elles ont été appariées sur l'âge et la consommation d'alcool et de cigarette à des femmes n'ayant pas consommé de glucosamine. Pour 63 % des femmes la glucosamine a été consommée pendant le premier trimestre seulement, 30 % l'ont consommée durant toute la grossesse, 4 % pendant le deuxième et le troisième trimestre et 1 % pendant le troisième trimestre uniquement. Les auteurs n'ont observé aucune différence significative sur l'issue de la grossesse entre les deux groupes. Une seule malformation (hernie scrotale) a été observée dans le groupe exposé. La principale limite de

⁴³<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/CurentProblemsinPharmacovigilance/CON2023859> (consulté le 1^{er} février 2017).

cette étude est la petite taille de l'échantillon. Environ 800 femmes, dans chaque groupe, seraient nécessaires pour détecter une augmentation du risque de malformations relativement courantes de 2 fois, et des milliers seraient nécessaires pour détecter les anomalies rares (Sivojelezova, Koren, et Einarson 2007).

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'une administration de chondroïtine sulfate chez la femme enceinte.

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'une administration de glucosamine ou de chondroïtine sulfate chez la femme allaitante.

En l'absence de donnée clinique, la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate est déconseillée chez les enfants.

Au regard des données de reprotoxicité chez l'animal pour la glucosamine et en l'absence de données cliniques suffisantes, la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante.

3.7.2. Personnes suivant un régime alimentaire particulier

3.7.2.1. Potassium

Certaines préparations de sulfate de glucosamine sont stabilisées par du chlorure de potassium et l'apport en potassium peut atteindre 6,6 mmol/jour (correspondant à 495 mg) (Huskisson 2008). Asahina, Hori, et Sawada (2010) ont mis en évidence que la teneur en potassium des compléments alimentaire contenant du sulfate de glucosamine pouvait correspondre à 20 % de l'apport quotidien maximal de potassium pour les patients en hémodialyse.

L'Anses, dans son rapport sur la révision des repères de consommations alimentaires ne fixe pas de référence nutritionnelle pour la population (RNP) pour le potassium mais propose de retenir un ratio équimolaire de sodium et de potassium. Le choix d'une référence nutritionnelle pour le potassium est donc conditionné par l'apport en sodium. Par ailleurs, les données sont insuffisantes pour proposer une limite supérieure de de sécurité (LSS) (Anses 2017). L'Efsa a établi un apport satisfaisant quotidien en potassium à 3500 mg pour les adultes (Efsa 2016).

La consommation de compléments alimentaires contenant du sulfate de glucosamine peut représenter un apport de potassium significatif. Ce fait doit être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en potassium ou en sodium afin de maintenir le ratio équimolaire de sodium et de potassium.

3.7.2.2. Calcium

L'article de Lagman et Walsh (2003) indique que le cartilage de requin peut être une source importante de calcium. Une hypercalcémie est survenue ou a été aggravée par la consommation de cartilage de requin chez deux patients cancéreux. L'apport en calcium par le cartilage était estimé par les auteurs à 900 mg/jour. Cependant, le premier patient consommait également du calcium et de la vitamine D. Pour le second, des épisodes d'hypercalcémie étaient survenus avant le début de la prise de cartilage de requin.

Pour le calcium, l'Anses retient une RNP de 950 mg/j pour les hommes et les femmes de plus de 24 ans et une LSS de 2500 mg/j (Anses 2017).

La consommation de compléments alimentaires contenant du cartilage de requin peut représenter un apport de calcium significatif.

3.7.2.3. Sodium

Certains produits contenant de la chondroïtine sulfate peuvent être riches en sodium et les produits contenant de la glucosamine peuvent être stabilisés par du chlorure de sodium. Néanmoins, les teneurs en sodium dans les produits finis ne sont pas précisées.

La consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate peut représenter un apport de sodium, qui n'a pas été évalué.

3.8. Données de sécurité observées

3.8.1. Glucosamine

Une revue a étudié la sécurité liée à la supplémentation en glucosamine. Hathcock et Shao (2007) ont rapporté qu'une supplémentation de 2000 mg/jour de glucosamine dans les études d'efficacité n'a pas donné lieu à des signalements d'effets indésirables.

En 2009, l'Efsa a publié un avis sur l'innocuité du chlorhydrate de glucosamine issue d'*Aspergillus niger* et a conclu que la consommation jusqu'à 750 mg de glucosamine par jour est sans danger pour les adultes (Efsa 2009).

3.8.2. Chondroïtine sulfate

Pour la chondroïtine sulfate, Hathcock et Shao (2007) ont rapporté qu'une supplémentation de 1200 mg/jour de chondroïtine sulfate dans les études d'efficacité n'a pas donné lieu à des signalements d'effets indésirables.

3.9. Conclusions et recommandations du CES et du GT

La glucosamine et la chondroïtine sulfate sont présentes naturellement dans les tissus conjonctifs et cartilagineux afin d'assurer, entre autres, la structure et l'élasticité des cartilages, des tendons et de la peau. En France, ces molécules sont commercialisées sous forme de médicaments ou de compléments alimentaires.

Soixante-quatorze cas d'effets indésirables survenus suite à la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate ont été portés à la connaissance de la nutrivigilance. Sur les 23 cas pour lesquels un score d'imputabilité a pu être établi, 11 étaient d'imputabilité très vraisemblable ou vraisemblable. D'autres signalements ont été reçus par la toxicovigilance et les systèmes de vigilance de quelques Etats membres de l'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis. Les effets indésirables rapportés sont très variés, avec en particulier des effets d'ordre gastroentérologique, neurologique, dermatologique, allergologique, hépatique et hématologique.

Le GT et le CES soulignent que peu de données toxicologiques ou cliniques sont disponibles dans la littérature scientifique pour la chondroïtine sulfate seule, rendant difficile l'analyse de sa responsabilité dans l'apparition d'effets indésirables.

Concernant les cas d'allergies, les données de la littérature montrent que les risques allergiques attribués à la consommation de glucosamine chez les patients allergiques aux crustacés semblent ne concerner que les personnes allergiques à la chitine. Le GT et le CES déconseillent aux personnes présentant une allergie alimentaire connue aux crustacées ou aux insectes de consommer des compléments alimentaires contenant de la glucosamine.

Des données toxicologiques et cliniques amènent le GT et le CES à déconseiller la consommation de glucosamine, associée ou non à la chondroïtine sulfate, sous forme de compléments alimentaires aux personnes diabétiques, pré-diabétiques ou traitées par anti-vitamine K.

En l'absence de données de sécurité suffisantes, le GT et le CES déconseillent la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate aux femmes enceintes, allaitantes et aux enfants.

Le GT et le CES recommandent aux professionnels de santé de rechercher une éventuelle consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine seule ou associée à la chondroïtine sulfate :

- devant une élévation inexpliquée de l'INR chez des personnes traitées par anti-vitamine K ;
- en présence d'une cytololyse hépatique ou d'une insuffisance rénale d'origine indéterminée.

Les compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate peuvent être une source importante de minéraux tels que le calcium, le potassium ou le sodium. Les personnes dont l'alimentation doit être contrôlée pour l'un de ces minéraux doivent consommer ces produits avec précaution. Le GT et le CES recommandent que le consommateur soit informé des teneurs en calcium, potassium ou sodium apportées par ces compléments alimentaires.

Le GT et le CES recommandent que les sources d'apport (médicaments ou compléments alimentaires) en glucosamine ou chondroïtine sulfate ne soit jamais cumulées, en l'absence de données de sécurité suffisantes.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les recommandations du groupe de travail « Nutrivigilance » et du comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Anses a procédé à l'analyse des 23 déclarations d'effets indésirables identifiés comme susceptibles d'être liés à la prise de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate reçues depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'en février 2018. Cette analyse a été complétée par l'étude des données bibliographiques permettant à l'Anses d'identifier les risques associés à leur utilisation.

L'expertise a mis en évidence l'existence de populations spécifiques pour lesquelles la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate présente un risque. Ainsi, chez les personnes diabétiques ou pré-diabétiques, asthmatiques, traitées par anti-vitamine K et les personnes présentant une allergie alimentaire aux crustacés ou aux insectes ou dont l'alimentation est contrôlée pour le sodium, le potassium ou le calcium, la consommation de ces compléments alimentaires est déconseillée.

Par ailleurs, en l'absence de données de sécurité suffisantes, la consommation de compléments alimentaires contenant de la glucosamine ou de la chondroïtine sulfate est également déconseillée aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants.

L'Anses considère que les fabricants doivent prendre les mesures qui s'imposent vis-à-vis des consommateurs à ce sujet.

Les informations recueillies à l'issue de la consultation des points focaux européens de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) montrent une forte variabilité des doses journalières maximales autorisées de glucosamine et de chondroïtine sulfate dans les compléments alimentaires en Europe. Selon les pays, les doses varient de 500 mg à 1000 mg pour la glucosamine et de 500 mg à 900 mg pour la chondroïtine sulfate et sont fixées sur la base d'un nombre restreint de données de sécurité disponibles et non sur une évaluation des risques complète. L'Anses estime nécessaire que les doses maximales journalières autorisées de glucosamine et de chondroïtine sulfate dans les compléments alimentaires soient harmonisées au

niveau européen sur la base de données de sécurité issues d'études d'innocuité robustes - aujourd'hui manquantes - pour la glucosamine et la chondroïtine sulfate.

Devant l'apparition d'anomalies biologiques ou de manifestations clinique d'origine indéterminée, l'Anses recommande aux professionnels de santé d'interroger leurs patients sur leur consommation de compléments alimentaires.

D'une manière générale, l'Anses recommande aux consommateurs de :

- solliciter l'avis d'un médecin lors de la consommation de compléments alimentaires ;
- éviter l'apport d'un même ingrédient par différentes sources (compléments alimentaires, médicament...);
- privilégier la consommation de compléments alimentaires présentant des formulations simples ;
- éviter la consommation concomitante de plusieurs compléments alimentaires ;
- signaler la consommation de compléments alimentaires à son médecin ou son pharmacien.

L'Anses rappelle aux professionnels de santé et aux fabricants la nécessité de déclarer auprès de son dispositif de nutrivigilance les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires dont ils auraient connaissance.

Enfin, l'Anses souligne l'intérêt de la mise en œuvre d'une coopération internationale sur la surveillance des effets indésirables associés à la consommation des compléments alimentaires.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Nutrivigilance, effets indésirables, compléments alimentaires, glucosamine, chondroïtine sulfate
Nutrivigilance, adverse effects, dietary supplements, glucosamine, chondroitin sulfate

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa. 2008. "Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires. ." Maisons-Alfort.
- Aghazadeh-Habashi, A., S. Sattari, F. Pasutto, et F. Jamali. 2002. "Single dose pharmacokinetics and bioavailability of glucosamine in the rat." *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5 (2):181-184.
- Al-Razzuqi, R. AM., et A. A. Al-Jeboori. 2011. "Is glucosamine-chondroitin risky to normoglycemic individuals with family history of diabetes mellitus." *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 31 (1):37-40.
- Albert, S. G., R. F. Oiknine, S. Parseghian, A. D. Mooradian, M. . Haas, et T. McPherson. 2007. "The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes." *Diabetes Care* 30 (11):2800-2803.
- Anderson, J. W., R. J. Nicolosi, et J. F. Borzelleca. 2005. "Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations, and efficacy." *Food Chem. Toxicol.* 43 (2):187-201. doi: 10.1016/j.fct.2004.11.006.
- Anses. 2011. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance. (saisine 2010-SA-0195)." Maisons-Alfort, Fr: Anses, 8 p.
- Anses. 2012. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation initiale des autorités irlandaises concernant l'autorisation de mise sur le marché d'un nouvel ingrédient : acide (6S)-5-méthyltétrahydrofolique sous forme de sel de glucosamine." Maisons-Alfort, Fr.
- Anses. 2015. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un cas d'hépatite survenu après la prise d'un complément alimentaire à visée articulaire. (saisine 2014-SA-0192)." Maisons-Alfort, Fr.
- Anses. 2017. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des repères du PNNS : Révision des repères de consommations alimentaires." Maisons-Alfort, Fr.
- Asahina, Y., S. Hori, et Y. Sawada. 2010. "Safety Assessment regarding use of glucosamine sulfate by patients whose dietary potassium intake is restricted." *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 130 (2):271-275.
- Audimoolam, V. K., et S. Bhandari. 2006. "Acute interstitial nephritis induced by glucosamine." *Nephrology Dialysis Transplantation.*
- Bertram, J., B. H. Ragatz, W. Baldwin, et P. G. Iatrides. 1981. "The effects of glucosamine on platelet aggregation." *Thrombosis Research* 23 (3):301-307. doi: 10.1016/0049-3848(81)90019-0.
- BfR. 2009. Opinion : Food supplements that contain glucosamine can constitute a health risk for patients who take coumarin anticoagulants as blood coagulation inhibitor :Federal Institute for Risk Development, Allemagne.
- Biggee, B. A., C. M. Blinn, M. Nuite, J. E. Silbert, et T. E. McAlindon. 2007. "Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 66 (2):260-262.

- Bottegoni, C., R. Muzzarelli, F. Giovannini, A. Busilacchi, et A. Gigante. 2014. "Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis." *Carbohydrate polymers* 109:126-138.
- Braham, R., B. Dawson, et C. Goodman. 2003. "The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain." *British Journal of Sports Medicine* 37 (1):45-49. doi: 10.1136/bjism.37.1.45.
- Bruyère, O., R. D. Altman, et J-Y. Reginster. 2016. "Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys." *Seminars in arthritis and rheumatism*.
- Burton, O. T., et P. Zacccone. 2007. "The potential role of chitin in allergic reactions." *Trends in Immunology* 28 (10):419-422. doi: 10.1016/j.it.2007.08.005.
- Cerda, C., M. Bruguera, et A. Parés. 2013. "Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease." *World journal of gastroenterology: WJG* 19 (32):5381.
- Coates, P. M., M. Blackman, J. M. Betz, G. M. Cragg, M. A. Levine, J. Moss, et J. D. White. 2010. *Encyclopedia of dietary supplements*: Informa Healthcare.
- Danao - Camara, T. 2000. "Potential side effects of treatment with glucosamine and chondroitin." *Arthritis & Rheumatism* 43 (12):2853-2853.
- De Mattei, M., A. Pellati, M. Pasello, F. De Terlizzi, L. Massari, D. Gemmati, et A. Caruso. 2002. "High doses of glucosamine-HCl have detrimental effects on bovine articular cartilage explants cultured in vitro>." *Osteoarthritis and Cartilage* 10 (10):816-825.
- Dos Reis, R. P., G. Giacobelli, F. Girolami, R. André, A. Bonazzi, et L. C. Rovati. 2011. "Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: Evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials." *Open Rheumatology Journal* 5 (1):69-77.
- Dostrovsky, N. R., T. E. Towheed, R. W. Hudson, et T. P. Anastassiades. 2011. "The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature." *Osteoarthritis Cartilage* 19 (4):375-80.
- Ebrahim, V., M. Albeldawi, et D. J. Chiang. 2012. "Acute liver injury associated with glucosamine dietary supplement." *BMJ Case Reports*.
- Echard, B. W., N. A. Talpur, K. A. Funk, D. Bagchi, et H. G. Preuss. 2001. "Effects of oral glucosamine and chondroitin sulfate alone and in combination on the metabolism of SHR and SD rats." *Molecular and cellular biochemistry* 225 (1-2):85-91.
- Efsa. 2009. "Opinion of the safety of glucosamine hydrochloride from *Aspergillus niger* as food ingredient. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies." *The EFSA Journal* 1099.
- Efsa. 2011. "Scientific Opinion. Statement on the safety of glucosamine for patients receiving coumarin anticoagulants. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)." *EFSA Journal* 9 (12):2473-2481.
- Efsa. 2016. "Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) ; Scientific Opinion on dietary Reference Values for potassium." *The EFSA Journal* 14 (10):4592.
- Elieh Ali Komi, D., L. Sharma, et C. S. Dela Cruz. 2018. "Chitin and Its Effects on Inflammatory and Immune Responses." *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 54 (2):213-223. doi: 10.1007/s12016-017-8600-0.
- Fujii, H., N. Takagaki, T. Yoh, A. Morita, T. Ohkawara, K. Yamaguchi, M. Minami, Y. Sawa, T. Okanoue, Y. Ohkawara, et Y. Itoh. 2008. "Non-prescription supplement-induced hepatitis with hyperferritinemia and mutation (H63D) in the HFE gene." *Hepatology Research* 38 (3):319-323. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00266.x.
- Garrote García, M., M.J. Iglesias, R. Martín Álvarez, et J. Pérez González. 2004. "Interacción farmacológica del sulfato de glucosamina con acenocumarol." *Atención Primaria* 33 (3):162-164.
- Gray, H. C., P. S. Hutcheson, et R. G. Slavin. 2004. "Is glucosamine safe in patients with seafood allergy? [6]." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114 (2):459-460. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.050.

- Gueye, S., M. Saint-Cricq, M. Coulibaly, N. Goumri, C. Guilbeau-Frugier, H. Quentin, E. Ged, A. Sidi Aly, et L. Rostaing. 2016. "Chronic tubulointerstitial nephropathy induced by glucosamine: a case report and literature review." *Clinical nephrology* 86 (2):106-110.
- Guillaume, M - P., et A. Peretz. 2001. "Possible association between glucosamine treatment and renal toxicity: Comment on the letter by Danao - Camara." *Arthritis & Rheumatism* 44 (12):2943-2944.
- Hathcock, J. N., et A. Shao. 2007. "Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 47 (1):78-83.
- Herrero-Beaumont, G., J. A. Ivorra, M. Del Carmen Trabado, F. J. Blanco, P. Benito, E. Martin-Mola, J. Paulino, J. L. Marengo, A. Porto, A. Laffon, D. Araujo, M. Figueroa, et J. Branco. 2007. "Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator." *Arthritis Rheum* 56 (2):555-67. doi: 10.1002/art.22371.
- Hua, J., S. Suguro, K. Iwabuchi, Y. Tsutsumi-Ishii, K. Sakamoto, et I. Nagaoka. 2004. "Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans." *Inflammation Research* 53 (12):680-688. doi: 10.1007/s00011-004-1312-y.
- Huang, J., R. Olivenstein, R. Taha, Q. Hamid, et M. Ludwig. 1999. "Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160 (2):725-729. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9809040.
- Huskisson, E. C. 2008. "Glucosamine and chondroitin for osteoarthritis." *Journal of International Medical Research* 36 (6):1161-1179. doi: 10.1177/147323000803600602.
- Hwang, J. S., J. W. Park, M. S. Nam, H. Cho, et I. O. Han. 2015. "Glucosamine enhances body weight gain and reduces insulin response in mice fed chow diet but mitigates obesity, insulin resistance and impaired glucose tolerance in mice high-fat diet." *Metabolism* 64 (3):368-379.
- Ishikawa, S., M. Sunagawa, H. Fujiwara, T. Anzai, E. Tokita, H. Ikemoto, T. Sato, T. Hisamitsu, et K. Asano. 2010. "Influence of chondroitin sulfate on the blood fluidity in rats." *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 38 (4):349-356.
- Jackson, C. G., A. H. Plaas, J. D. Sandy, C. Hua, S. Kim-Rolands, J. G. Barnhill, C. L. Harris, et D. O. Clegg. 2010. "The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination." *Osteoarthritis and Cartilage* 18 (3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013.
- Johnson, P. R. A., J. L. Black, S. Carlin, Q. Ge, et P. A. Underwood. 2000. "The production of extracellular matrix proteins by human passively sensitized airway smooth-muscle cells in culture: The effect of beclomethasone." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (6):2145-2151. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.9909111.
- Jung, A. Y., M. J. Heo, et Y. H. Kim. 2017. "Glucosamine has an anti-allergic effect in mice with allergic asthma and rhinitis." *International Forum of Allergy and Rhinology* 7 (8):763-769. doi: 10.1002/alr.21967.
- Kim, Y. H., T. Nakayama, et J. Nayak. 2018. "Glycolysis and the hexosamine biosynthetic pathway as novel targets for upper and lower airway inflammation." *Allergy, Asthma and Immunology Research* 10 (1):6-11. doi: 10.4168/aaair.2018.10.1.6.
- Knudsen, J. F., et G. H. Sokol. 2008. "Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: Case report and review of the literature and medwatch database." *Pharmacotherapy* 28 (4):540-548.
- Lagman, R., et D. Walsh. 2003. "Dangerous nutrition? Calcium, vitamin D, and shark cartilage nutritional supplements and cancer-related hypercalcemia." *Support Care Cancer* 11 (4):232-5. doi: 10.1007/s00520-002-0428-2.
- Linnebur, S. A., O. C. Rapacchietta, et M. Vejar. 2010. "Hepatotoxicity associated with Chinese skullcap contained in move free advanced dietary supplement: Two case reports and review of the literature." *Pharmacotherapy* 30 (7):258e-262e.

- Lu-Suguro, J. F., J. Hua, K. Sakamoto, et I. Nagaoka. 2005. "Inhibitory action of glucosamine on platelet activation in guinea pigs." *Inflammation Research* 54 (12):493-499. doi: 10.1007/s00011-005-1384-3.
- Matheu, V., M. T. Gracia Bara, R. Pelta, E. Vivas, et M. Rubio. 1999. "Immediate-hypersensitivity reaction to glucosamine sulfate." *Allergy* 54 (6):643.
- Michel, B. A., G. Stucki, D. Frey, F. De Vathaire, E. Vignon, P. Bruehlmann, et D. Uebelhart. 2005. "Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial." *Arthritis and Rheumatism* 52 (3):779-786. doi: 10.1002/art.20867.
- Miraglia, N., D. Bianchi, A. Trentin, N. Volpi, et M. G. Soni. 2016. "Safety assessment of non-animal chondroitin sulfate sodium: Subchronic study in rats, genotoxicity tests and human bioavailability." *Food and Chemical Toxicology* 93:89-101. doi: 10.1016/j.fct.2016.04.013.
- Monauni, T., M. G. Zenti, A. Cretti, M. C. Daniels, G. Targher, B. Caruso, M. Caputo, D. McClain, S. Del Prato, et A. Giaccari. 2000. "Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans." *Diabetes* 49 (6):926-935.
- Müller-Faßbender, H., G. L. Bach, W. Haase, L. C. Rovati, et I. Setnikar. 1994. "Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee." *Osteoarthritis and Cartilage* 2 (1):61-69.
- Muniyappa, R., R. J. Karne, G. Hall, S. K. Crandon, J. A. Bronstein, M. R. Ver, G. L. Hortin, et M. J. Quon. 2006. "Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects." *Diabetes* 55 (11):3142-3150.
- Noushi, A. A., et N. N. Al-Shawi. 2013. "Possible adverse effects of once-daily oral therapeutic dose of either glucosamine sulfate or glucosamine/chondroitin sulfate on blood cells count in rats." *International Research Journal of Pharmacy* 4 (10):24-29.
- NTP. 2002. "Summary of data for chemical selection. Chondroitin Sulfate." : National Toxicology Program.
- Ortega, H. G., K. Kreiss, D. P. Schill, et D. N. Weissman. 2002. "Fatal asthma from powdering shark cartilage and review of fatal occupational asthma literature." *American Journal of Industrial Medicine* 42 (1):50-54. doi: 10.1002/ajim.10088.
- Ossendza, R. A., P. Grandval, F. Chinoune, F. Rocher, F. Chapel, et D. Bernardini. 2007. "Hépatite aiguë cholestatique à la Glucosamine forte®." *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 31 (4):449-450.
- Pavelká, K., J. Gatterová, M. Olejarová, S. Machacek, G. Giacobelli, et L. C. Rovati. 2002. "Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study." *Archives of internal medicine* 162 (18):2113-2123.
- Persiani, S., E. Roda, L. C. Rovati, M. Locatelli, G. Giacobelli, et A. Roda. 2005. "Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man." *Osteoarthritis and Cartilage* 13 (12):1041-1049.
- Pham, T., A. Cornea, K. E. Blick, A. Jenkins, et R. H. Scofield. 2007. "Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance." *The American journal of the medical sciences* 333 (6):333-339.
- Pouwels, M-J. J., J. R. Jacobs, P. N. Span, J. A. Lutterman, P. Smits, et C. J. Tack. 2001. "Short-Term Glucosamine Infusion Does Not Affect Insulin Sensitivity in Humans 1." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (5):2099-2103.
- Reginster, J. Y., R. Deroisy, L. C. Rovati, R. L. Lee, E. Lejeune, O. Bruyere, G. Giacobelli, Y. Henrotin, J. E. Dacre, et C. Gossett. 2001. "Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: A randomised, placebo-controlled clinical trial." *Lancet* 357 (9252):251-256. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
- Rindone, J. P., D. Hiller, E. Collacott, N. Nordhaugen, et G. Arriola. 2000. "Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee." *Western Journal of Medicine* 172 (2):91.

- Rolland, J. M., N. Varese, C. M. Zubrinich, et R. E. O'Hehir. 2013. "Intractable shellfish anaphylaxis: Sensitization by cross-reactive substances in a complementary "immune stimulant" and acrylic nails." *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 110 (3):211-212. doi: 10.1016/j.anai.2012.12.024.
- Rozenfeld, V., J. L. Crain, et A. K. Callahan. 2004. "Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine-chondroitin." *American journal of health-system pharmacy* 61 (3):306-307.
- Russell, A. S., A. Aghazadeh-Habashi, et F. Jamali. 2002. "Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products." *The Journal of rheumatology* 29 (11):2407-2409.
- Salazar, J., L. Bello, M. Chávez, R. Añez, J. Rojas, et V. Bermúdez. 2014. "Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism." *Arthritis* 2014.
- San-Juan, S., M. Garcés, M. L. Caballero, S. Monzón, et I. Moneo. 2004. "Occupational asthma caused by shark cartilage dust [3]." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114 (5):1227-1228. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.057.
- Schelbach, C. J., R. L. Robker, B. D. Bennett, A. D. Gauld, J. G. Thompson, et K. L. Kind. 2013. "Altered pregnancy outcomes in mice following treatment with the hyperglycaemia mimetic, glucosamine, during the periconception period." *Reproduction, Fertility and Development* 25 (2):405-416. doi: 10.1071/RD11313.
- Schiraldi, C., D. Cimini, et M. De Rosa. 2010. "Production of chondroitin sulfate and chondroitin." *Applied Microbiology and Biotechnology* 87 (4):1209-1220. doi: 10.1007/s00253-010-2677-1.
- Scott, G. N. 2004. "Interaction of warfarin with glucosamine--chondroitin." *American journal of health-system pharmacy* 61 (11):1186-1186.
- Scroggie, D. A., A. Albright, et M. D. Harris. 2003. "The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial." *Archives of internal medicine* 163 (13):1587-1590.
- Setnikar, I., M. A. Pacini, et L. Revel. 1991. "Antiarthritic effects of glucosamine sulfate studied in animal models." *Arzneimittel-Forschung* 41 (5):542-545.
- Setnikar, I., R. Palumbo, S. Canali, et G. Zanolo. 1993. "Pharmacokinetics of glucosamine in man." *Arzneimittel-Forschung* 43 (10):1109-1113.
- Setnikar, I., et L. C. Rovati. 2001. "Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate." *Arzneimittelforschung* 51 (09):699-725.
- Sherman, A. L., G. Ojeda-Correal, et J. Mena. 2012. "Use of Glucosamine and Chondroitin in Persons With Osteoarthritis." *PM and R* 4 (5 SUPPL.):S110-S116. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.02.021.
- Simon, R. R., V. Marks, A. R. Leeds, et J. W. Anderson. 2011. "A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals." *Diabetes/metabolism research and reviews* 27 (1):14-27.
- Sivojelezova, A., G. Koren, et A. Einarson. 2007. "Glucosamine use in pregnancy: an evaluation of pregnancy outcome." *Journal of Women's Health* 16 (3):345-348.
- Smith, A., et J. Dillon. 2009. "Acute liver injury associated with the use of herbal preparations containing glucosamine: three case studies." *BMJ case reports* 2009:bcr0220091603.
- Stender, S., et P. Astrup. 1977. "Glucosamine and experimental atherosclerosis Increased wet weight and changed composition of cholesterol fatty acids in aorta of rabbits fed a cholesterol-enriched diet with added glucosamine." *Atherosclerosis* 26 (2):205-213.
- Tallia, A. F., et D. A. Cardone. 2002. "Asthma exacerbation associated with glucosamine-chondroitin supplement." *J Am Board Fam Pract* 15 (6):481-4.
- Tannis, A. J., J. Barban, et J. A. Conquer. 2004. "Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals." *Osteoarthritis and Cartilage* 12 (6):506-511.

- Tannock, L. R., E. A. Kirk, V. L. King, R. LeBoeuf, T. N. Wight, et A. Chait. 2006. "Glucosamine Supplementation Accelerates Early but Not Late Atherosclerosis in LDL Receptor-Deficient Mice." *The Journal of nutrition* 136 (11):2856-2861.
- Tapadinhas, M. J., I. C. Rivera, et A. A. Bignamini. 1982. "Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: Report on a multi-centre open investigation in Portugal." *Pharmatherapeutica* 3 (3):157-168.
- Uldry, M., M. Ibberson, M. Hosokawa, et B. Thorens. 2002. "GLUT2 is a high affinity glucosamine transporter." *FEBS letters* 524 (1):199-203.
- Van der Brempt, X., E. Beaudouin, et F. Lavaud. 2016. "Is eating insects risky for allergic patients?" *Revue Francaise d'Allergologie* 56 (3):186-188. doi: 10.1016/j.reval.2016.01.044.
- Verbruggen, G., S. Goemaere, et E. M. Veys. 2002. "Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs." *Clinical Rheumatology* 21 (3):231-243. doi: 10.1007/s10067-002-8290-7.
- Vidal. 2017. "Vidal 2017 : le dictionnaire." 93e édition.
- Villacis, J., T. R. Rice, L. R. Bucci, J. M. El-Dahr, L. Wild, D. Demerell, D. Soteres, et S. B. Lehrer. 2006. "Do shrimp-allergic individuals tolerate shrimp-derived glucosamine?" *Clin Exp Allergy* 36 (11):1457-61. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02590.x.
- Volpi, N. 2002. "Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers." *Osteoarthritis and Cartilage* 10 (10):768-777. doi: 10.1053/joca.2002.0824.
- Volpi, N. 2003. "Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers." *Osteoarthritis and Cartilage* 11 (6):433-441. doi: 10.1016/S1063-4584(03)00051-7.
- Von Felden, J., M. Montani, K. Kessebohm, et F. Stickel. 2013. "Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate." *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 51 (3):219-223. doi: 10.5414/CP201835.
- Yokotani, K., T. Nakanishi, T. Chiba, Y. Sato, et K. Umegaki. 2014. "Glucosamine and Chondroitin Sulfate do not Enhance Anticoagulation Activity of Warfarin in Mice in vivo." *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)* 55 (4):183-187. doi: 10.3358/shokueishi.55.183.
- Yu, J. G., S. M. Boies, et J. M. Olefsky. 2003. "The effect of oral glucosamine sulfate on insulin sensitivity in human subjects." *Diabetes Care* 26 (6):1941.
- Zuluaga, N., L. F. Roldán, M. González, R. Ríos, Y. Farfán, et A. Restrepo. 2011. "Case report: Ulcers in the small intestine due to glucosamine and methylsulfonylmethane (MSM) use." *Revista Colombiana de Gastroenterologia* 26 (3):222-225.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL 2015-2018

Président

M. Alexandre MACIUK – MCU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

Membres

Mme Catherine ATLAN – MCU-PH (Centre hospitalier de Luxembourg) – Spécialités : maladies métaboliques, nutrition et endocrinologie

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine générale

Mme Sabrina BOUTEFNOUCHET – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pierre CHAMPY – PU (Université Paris-Sud) – Spécialité : pharmacognosie

M. Pascal CRENN – PU-PH (Hôpital Raymond Poincaré) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Raphaële LE GARREC – MCU (Université de Bretagne occidentale) – Spécialité : toxicologie

M. Jean-Marie RENAUDIN – PH (Centre hospitalier Emile Durkheim) – Spécialité : allergologie

Mme Dominique Angèle VUITTON – Retraîtée, PU-PH (Université de Franche Comté) – Spécialités : allergologie, hépato-gastro-entérologie

M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Bécclère) – Spécialités : médecine générale, anesthésie-réanimation, nutrition

RAPPORTEURS

M. Thierry HENNEBELLE – PU (Université de Lille II) – Spécialité : pharmacognosie

M. Bernard WENIGER – Retraité, MCU (Université de Strasbourg) – Spécialité : pharmacognosie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2018-2021

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

M. Frédérick BARREAU – CR (Inserm / UMR 1220 / Institut de Recherche en Santé Digestive, Hôpital Toulouse Purpan) – Spécialités : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, muqueuse intestinale

Mme Charlotte BEAUDART – Chercheur post-doctorat (Université de Liège) – Spécialités : sarcopénie, épidémiologie

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse

Mme Clara BENZI-SCHMID – Collaboratrice scientifique (Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, Suisse) – Spécialités : bases légales des denrées alimentaires, allégation de santé, compléments alimentaires

Mme Marie-Christine BOUTRON-ROUALT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

Mme Blandine DE LAUZON-GUILLAIN – DR (Inra, CRESS, Sorbonne Paris Cité) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes et allaitantes, santé publique

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : Nutrition infantile, allaitement maternel, diversification alimentaire, allergie, épidémiologie

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – CR (Inra Montpellier) – Spécialités : Métabolisme des minéraux, désordres métaboliques et obésité, polyphénols

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR (Inra / Inserm U1213, Lyon Est) – Spécialités : Métabolisme glucidique, prise alimentaire, dépense énergétique, nutrition et cognition, pathologies métaboliques du foie

M. Jacques GROBER – MCU (Inserm U1231 / Université de Bourgogne / Agrosup Dijon) – Spécialités : Nutrition, lipides, protéines de transfert des lipides, métabolisme des lipoprotéines

M. Jean-François HUNEAU – PR (Inra / AgroParisTech) – Spécialité : nutrition humaine

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PR (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : nutrition des pathologies, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (Inra Clermont-Ferrand) – Spécialités : bioactifs végétaux, dysfonctionnements vasculaires

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR (Inra Lyon) – Spécialités : nutrition humaine, métabolisme énergétique, obésité, activité physique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Nice Sophia Antipolis) – Spécialités : nutrition et activité physique, biodisponibilité, stress oxydant

M. Stéphane WALRAND – DR (Inra de Clermont-Ferrand/Theix) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique et acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Gwenn VO VAN-REGNAULT – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – PU détachée (Université Nice Sophia Antipolis) – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADE – DER