

NUTRITION ENRICHIE ET NUTRACEUTIQUES DANS L'ARTHROSE CANINE : UNE REVUE SYSTÉMATIQUE ET UNE MÉTA-ANALYSE EN 2022

FORTIFIED FOOD AND NUTRACEUTICALS IN CANINE OSTEOARTHRITIS: A 2022 SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Par Maude BARBEAU-GRÉGOIRE¹, Antoine COURNOYER¹, Colombe OTIS¹, Maxim MOREAU¹, Bertrand LUSSIER^{1,2}, Éric TRONCY^{1,2,3}

(Communication présentée le 04 avril 2019, manuscrit accepté le 17 juillet 2022)

RÉSUMÉ

Le but de cette revue systématique et méta-analyse était d'examiner les évidences d'efficacité clinique analgésique des diètes enrichies et nutraceutiques testés chez des chiens arthrosiques. À partir de quatre bases de données bibliographiques électroniques, 1096 publications ont été retracées, en plus de 20 publications provenant de sources internes. Cinquante-quatre articles ont été inclus, comprenant 69 essais et permettant d'établir 9 catégories de traitement. L'évaluation d'efficacité, modulée par le niveau de qualité des essais, établit une évidence analgésique, avec effet clinique, pour les diètes enrichies et les suppléments à base d'oméga-3, ainsi que ceux à base de cannabidiol (à moindre degré). Nos analyses démontrent aussi une faible efficacité du collagène, et un non-effet marqué des nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine qui nous pousse à recommander que ces derniers produits ne soient plus conseillés pour la gestion des douleurs en arthrose canine.

Mots-Clés : Arthrose, Nutraceutiques, Compléments alimentaires, Diètes thérapeutiques, Douleur, Animal, Locomotion, Qualité méthodologique, Évidences scientifiques, Validation métrologique

ABSTRACT

The aim of this systematic review and meta-analysis was to examine the evidence for clinical analgesic efficacy of fortified foods and nutraceuticals tested in dogs with osteoarthritis. In four electronic bibliographic databases, 1096 publications were retrieved, plus 20 additional publications from internal sources. Fifty-four articles were included, comprising 69 trials, divided into 9 categories of treatment compounds. The efficacy assessment, considering the level of quality of the trials, presents clinical analgesic efficacy of omega-3 based fortified food and omega-3 supplements and cannabidiol (to a lesser degree). Our analyses also show a weak efficacy of collagen, and a very marked non-effect of chondroitin-glucosamine nutraceuticals, which leads us to recommend that the last products should no longer be recommended for pain management in canine osteoarthritis.

Keywords: Osteoarthritis, Nutraceuticals, Alimentary supplements, Therapeutic diets, Pain, Animal, Locomotion, Methodological quality, Scientific evidence, Metrological validation.

1- Groupe de recherche en pharmacologie animale du Québec (GREPAQ) – Département de biomédecine vétérinaire, Faculté de médecine vétérinaire – Université de Montréal, Saint-Hyacinthe (QC), J2S 2M2 Canada.

2- Unité de recherche en arthrose, Centre de recherche du centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal, Montréal (QC), H2X 0A9 Canada.

3- Professeur, Directeur du GREPAQ, Courriel : eric.troncy@umontreal.ca

INTRODUCTION

L'arthrose est un trouble musculo-squelettique très répandu chez les animaux de compagnie (Shearer, 2011). En absence de traitement curatif, les médecins vétérinaires tentent de contrôler les symptômes de douleur. Les objectifs thérapeutiques se concentrent donc sur une réduction des douleurs articulaires et l'amélioration des fonctions motrices pour augmenter la qualité de vie des animaux atteints. Les médicaments les plus souvent recommandés sont alors les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur la base de leur efficacité (Engelhardt *et al.* 1996 ; Serni *et al.* 1999). Mais la compliance à ce traitement est difficile en raison des administrations répétées (fréquemment quotidiennes) ; des effets secondaires qui ne sont pas rares (principalement irritations gastro-intestinales, néphrotoxicité, hépatotoxicité) ; et les bienfaits de la prise en charge à long terme sur la longévité et la qualité de vie restent limités (Mabry *et al.* 2021). Au meilleur des connaissances des auteurs, aucune approche thérapeutique ne comporte une quelconque indication d'effet retardé sur la progression de l'arthrose canine. Donc, les termes « chondroprotecteur », « structuromodulateur » ou « modificateur de la maladie » ne s'appliquent présentement pas encore aux approches thérapeutiques disponibles dans l'arthrose des animaux de compagnie, toutes les indications tournant autour d'une amélioration des signes (de douleur) associés à l'atteinte arthrosique. Le manque d'alternatives dans l'approche thérapeutique de l'arthrose bénéficierait d'une prise de position factuelle sur les différentes approches existantes et leurs potentiels avantages pour les animaux souffrants. Les diètes enrichies et les nutraceutiques ont gagné en popularité parmi la communauté vétérinaire dans les dernières décennies. Cependant, les évaluations réglementaires de ces composés portent, d'abord et avant tout, sur l'absence d'effets secondaires (l'innocuité), la qualité et la nutrition, mais n'exigent aucune preuve d'efficacité thérapeutique (Zeisel, 1999 ; Taylor, 2004). Cette revue porte sur les diètes thérapeutiques enrichies ainsi que les nutraceutiques, c'est-à-dire des produits fabriqués à partir de substances alimentaires, offerts dans une grande variété de formulations comme des comprimés, des capsules, des gouttes, des poudres, des gâteries ou d'autres formes médicinales habituellement non associées à des aliments, et qui se sont avérés avoir un possible effet pharmacologique bénéfique ou protecteur contre les maladies chroniques. Trois revues systématiques antérieures sur le traitement de l'arthrose canine ont révélé une quantité et une qualité de preuves scientifiques décevantes concernant les diètes enrichies et nutraceutiques (Aragon *et al.* 2007 ; Sanderson *et al.* 2009 ; Vanderweed *et al.* 2012). Les données émanant de ces trois revues systématiques sur l'utilisation de ces produits ne sont pas suffisamment probantes pour adopter et appuyer des recommandations sérieuses. Cette revue systématique et méta-analyse avait pour but d'examiner les preuves d'efficacité analgésique des diètes enrichies et nutraceutiques en bonnes pratiques cliniques afin de constituer des preuves de recherche solides (médecine factuelle) et diffuser correctement les conclusions sur l'efficacité du potentiel thérapeutique chez le chien arthrosique. Le présent projet bénéficie donc de l'ajout d'une évaluation objective et quantitative de la qualité et de l'efficacité ce qui permet d'apporter des conclusions étayées par de bonnes évidences scienti-

fiques. Notre hypothèse était qu'en 2022, nous avons suffisamment de preuves pour soutenir, ou non, l'utilisation des diètes ou nutraceutiques dans la gestion de l'arthrose canine.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Recherche de littérature

Quatre bases de données électroniques (CAB-Abstract, Embase, Global-Health et Pubmed) ont fait l'objet de recherches pour des articles publiés entre 1980 et le 10 octobre 2021. Une recherche systématique a été effectuée utilisant la même stratégie de recherche avec les termes prédéfinis suivants : (arthrosis OR osteoarthr* OR "degenerative joint disease") AND (dog OR dogs OR canine) AND ("disease modifying agent" OR nutrient* OR nutritional OR "nutritional medicinal product" OR "nutritional supplements" OR nutraceutical* OR "botanical drugs" OR "botanical food supplements" OR "herbal health nutritionals" OR "herbal health nutritional" OR "herbal medicine" OR "fortified food" OR "food additive" OR "food additives" OR diet OR "dietary supplements" OR "dietary supplement" OR dietary OR "geriatric diet" OR "natural product" OR "natural products" OR phytotherapy OR "complementary medicines" OR "complementary medicine" OR homeopathy OR antioxidant OR "food derived products" OR "food derived product" OR "mineral supplements" OR "mineral supplement" OR supplement OR supplements). Tous les doublons présents entre les différentes bases de données ont été retirés dans la sélection des articles (Figure 1). Vingt articles provenant de sources internes complémentaires furent également ajoutés. Les références ont été ensuite toutes transférées vers la plateforme EndNote™ X9 (Clarivate Analytics, Pennsylvanie, USA).

Critères d'inclusion et de non-inclusion des études

Pour être éligibles, les études cliniques ou articles de recherche devaient donc tester des nutraceutiques ou diètes thérapeutiques au potentiel analgésique, leur impact sur la douleur et/ou l'altération de la fonction lors d'arthrose canine, naturelle ou induite. Les sujets canins étudiés pouvaient provenir de toute race ainsi que les deux sexes. Tous les régimes et dosages de traitement, tels que recommandés par les instructions du fabricant, étaient éligibles pour l'inclusion. Tous les types de conception d'étude étaient éligibles pour l'inclusion. Toute publication remplissant les critères d'inclusion précédents, rédigée en français ou en anglais, a été alors incluse dans cette revue systématique et méta-analyse. Les textes de conférences, les études *in vitro*, *ex vivo* ou les modèles *in silico*, les articles publiés avant 1980, les sondages, les revues de littérature, les rapports de cas et les études non interventionnelles n'ont pas été inclus dans cette revue systématique. Les articles sans évaluation de la douleur/fonction des animaux de compagnie (e.g. suivi de biomarqueurs sanguins), n'ont pas été retenus. Les articles de revue de littérature disponibles ont toutefois été vérifiés afin de s'assurer que des données originales ne soient pas négligées. Si un article de recherche comportait plusieurs bras thérapeutiques (donc, plusieurs composés ou doses à l'étude), chaque essai a été évalué et analysé de manière indépendante.

Sélection des études et extraction des données

Les titres et/ou résumés des études récupérés à l'aide de la stratégie de recherche, et ceux provenant de sources supplémentaires, ont été évalués indépendamment par deux examinateurs (MBG, ACO) pour identifier les études répondant potentiellement aux critères d'inclusion/exclusion décrits ci-dessus. Le texte intégral des études potentiellement éligibles a ensuite été récupéré et évalué de manière indépendante par ces deux mêmes examinateurs. Tout désaccord entre eux sur l'éligibilité d'études particulières a été résolu par une discussion avec un troisième examinateur (COT). Les données des études incluses ont été extraites selon un format standardisé pour l'évaluation de la qualité de l'essai et de l'efficacité analgésique. Les informations extraites comprenaient : Le milieu (contexte social, dont le groupe de recherche, son financement, arthrose clinique ou expérimentale) ; le design de l'étude ; les caractéristiques de la population étudiée ; les détails des conditions d'intervention (incluant la dose et la durée d'administration) et de contrôle ; l'occultation des observateurs ; les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion ; les informations pour l'évaluation et la lutte contre les risques de biais ; la collecte et l'analyse statistique de données ; les taux de recrutement et d'achèvement des études ; la puissance d'analyse (taille de l'échantillon des groupes traités et témoins) ; la(les) méthode(s) utilisée(s) de quantification de la douleur/fonction (subjectives comme une grille, ou objectives comme les forces de réaction au sol, y compris leur validité et fiabilité reconnue dans la littérature) et leurs temps de mesure ; les indicateurs d'acceptabilité (des méthodes d'évaluation, du produit testé) pour les utilisateurs ; la nature des résultats obtenus pour chaque variable et la répétabilité dans le temps et la reproductibilité des résultats du produit dans la littérature (lorsqu'accessible). Deux examinateurs (MBG, ACO) ont extrait les données indépendamment, les divergences ont été identifiées et résolues par discussion avec un troisième examinateur (COT), si nécessaire.

Méta-analyse : construction et validation des grilles d'analyse des données extraites des publications

Une grille de méta-analyse « Qualité de l'essai » a été élaborée, sur la base de trois critères d'évaluation, afin d'apprécier de façon systématique, indépendante et quantitative chaque essai thérapeutique. Une grille de méta-analyse « Efficacité analgésique » a aussi été construite sous la forme d'une catégorisation simple (cf. ci-dessous) en Effet du groupe traité vs. groupe contrôle, Amélioration (intra-groupe) temporelle, et Non-effet. Les grilles d'appréciation ont été élaborées à partir de modèles utilisés dans trois revues systématiques précédentes (Aragon *et al.* 2007 ; Sanderson *et al.* 2009 ; Vanderweed *et al.* 2012), dans le respect des recommandations ARRIVE (*Animal Research: Reporting In Vivo Experiments* ; Kilkenny *et al.* 2014), CONSORT (*Consolidated Standards Of Reporting Trials* ; Schulz *et al.* 2010), et CAMARADES (*Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies* ; Sena *et al.* 2007 ; Suokas *et al.* 2014). Finalement, l'étude a été enregistrée sur l'*International prospective register of systematic reviews* PROSPERO

(www.crd.york.ac.uk/prospero/; CRD42021279368) dont les outils éducatifs guident le processus de réalisation de revue systématique alors que le rapport des informations recueillies a suivi le guide PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* ; Moher *et al.* 2009 ; Page *et al.* 2021). Après la construction primaire de la grille Qualité de l'essai, elle a été soumise à une série de validations : une validation de face par un étudiant vétérinaire stagiaire (au cours de laquelle l'évaluateur « naïf » teste si la grille proposée évalue bien ce qu'elle prétend évaluer ; on parle aussi de validation apparente) ; puis, le contenu a été validé à l'interne et à l'externe par un total de cinq évaluateurs indépendants de plusieurs niveaux d'expertise différents (pharmacologue, expert en douleur, chirurgien vétérinaire, chercheurs). La validation de contenu résulte de l'appréciation par des juges compétents que chaque épreuve (ou item, ou critère) de la grille explore au moins une dimension du phénomène mesuré, et est représentatif du construit mesuré et de ses différentes facettes. Considérant que cette grille d'évaluation avait pour vocation un seul usage à l'interne, ces trois phases successives ont abouti à plusieurs changements mineurs, mais n'ont pas bouleversé son construit. La validation de construit a porté sur l'attribution d'une pondération des scores attribués à chaque critère et à la vérification de son utilisation sur un petit échantillon d'articles (N = 7) pour lesquels certains étaient considérés de haute, et d'autres de faible valeur. Deux évaluateurs indépendants, considérés comme naïfs (MBG, ACO), ont procédé à l'évaluation (reproductibilité inter-observateurs), et la répétabilité de leurs scores, ainsi que la sensibilité de leurs scores (articles de faible à haute valeur) ont été comparées. Une fois le développement des grilles entièrement terminé (Tableau 1), tous les articles retenus (avec les différents essais produits et de doses) ont été évalués et scorés par trois investigateurs indépendants et considérés de niveaux d'expertise différents (MBG, COT et ETR). Les valeurs attribuées par chaque évaluateur ont été comparées pour chaque essai testé, et un score final unique, utilisé pour les analyses statistiques, fut systématiquement obtenu par consensus.

Grille de Qualité des essais (Tableau 1)

La grille d'appréciation était constituée de trois sections, cherchant à tester trois critères fondamentaux.

Critères de la grille d'évaluation :

1) Risque de biais, 2) Qualité méthodologique et 3) Force des évidences scientifiques

Quatre sous-critères constituent l'évaluation du « Risque de biais » : Randomisation, design expérimental, groupe(s) contrôle(s) et occultation de la procédure. Plus le score du critère Risque de biais est élevé, moins biaisée était l'étude. L'évaluation de la « Qualité méthodologique » a été basée sur cinq sous-critères : Critères d'inclusion des patients à l'étude, critères de non-inclusion, critères d'exclusion de l'étude, lutte contre les biais possibles dans l'étude (reprenant partiellement la classification précédente pour en accentuer l'importance), ainsi que collecte et analyse des données. Trois sous-critères permettent de quantifier la « Force des évidences scientifiques » du résultat obtenu : la taille de l'échantillon testé, la nature des

mesures effectuées et la répétition des résultats obtenus avec le produit testé.

Score et catégorisation du Total de Qualité

Le score du Total de Qualité a été obtenu en additionnant les scores des trois critères constitutifs. Tous les essais ont été classés en quatre niveaux de qualité sur la base de la distribu-

tion des totaux obtenus : A) Qualité très élevée (Score ≥ 33) ; B) Qualité bonne ($23,5 < \text{Score} < 33$) ; C) Qualité moyenne ($18,5 \leq \text{Score} \leq 23,5$) ; D) Qualité faible (Score $< 18,5$). Ce classement a été établi sur la base des quartiles de la variable Total de Qualité. Le score, et son classement en quatre niveaux, sera alors le seul retenu pour les évaluations et les analyses subséquentes.

Critères	Sous-critères (scores)
Risque de biais	1. <u>Randomisation</u> : Non-randomisé (0), Non-mentionné (0) ou Randomisé (2)
	2. <u>Type d'étude</u> : Cohorte simple (0), Croisée (1) ou Parallèle (2)
	3. <u>Étude contrôlée</u> : Absence de groupe contrôle (0), Contrôle positif (1*) ou Placebo (1*)
	4. <u>Occultation de la procédure</u> : Non-aveugle (0), Simple-aveugle (1) ou Double-aveugle (2)
Qualité méthodologique	5. <u>Critères d'inclusion</u> : Aucun (0), Autre (1*), Induction expérimentale d'arthrose sur animal sain (2), Boiterie rapportée par le propriétaire (2*), Examen orthopédique par un vétérinaire (2*), Grille d'inclusion (2*) ou Radiographies (2*)
	6. <u>Critères de non-inclusion</u> : Aucun (0), Période de sevrage trop courte (1*), Période de sevrage adéquate (2*) ou Description des critères de non-inclusion (2*)
	7. <u>Critères d'exclusion</u> : Aucun (0) ou Description des critères d'exclusion (2)
	8. <u>Lutte contre biais possibles</u> : Étude non-randomisée, ou en non-aveugle, avec évaluations subjectives (0), Étude non-randomisée, ou en non-aveugle, avec évaluations objectives (1*), Hypothèses et objectifs de recherche clairement indiqués (0,5/ch.*), Approbation par un comité d'éthique indiquée (1*), Manuscrit édité selon les critères ARRIVE ou CONSORT (1*), Déclaration de tout conflit d'intérêt (1*), Étude randomisée, en aveugle (2*) ou Absence d'indication de la dose utilisée (-5*)
	9. <u>Collecte et analyse des données</u> : Aucune information (0), Collecte électronique, ou méthodes déjà utilisées (1), Contrôle de l'assurance qualité (2*), Analyses statistiques clairement décrites (1 ou 2*)
Forces des évidences scientifiques	10. <u>Taille de l'échantillon testé à l'analyse</u> : <10 par groupe (0), Entre 10 et 20 par groupe (2) ou 20 et plus, par groupe (4)
	11. <u>Nature des données</u> : Subjectives non-validées (0*), Subjectives validées (2*), Objectives non-validées (1*) ou Objectives validées (4*)
	12. <u>Répétabilité des résultats obtenus</u> (selon le niveau de risque de biais) : Une seule étude réalisée (sauf si [A]) (0), Plusieurs études [C] ou [D] (1), Une étude [A] (2), Plusieurs études [B ou moindre] (3), Plusieurs études [A et/ou moindre] (4) ou Plusieurs études de niveau [A] (6)

[A] = Étude prospective, randomisée, contrôlée et en aveugle ; [B] = Cohorte prospective, randomisée, observationnelle ; [C] = Essai interventionnel non-randomisé, contrôlé (historique ou prospectif) ; [D] = Étude transversale, ou cas clinique, ou essai interventionnel, non-randomisé, non-contrôlé.

Tableau 1 : Grille d'évaluation de la Qualité des essais : la grille présente trois critères constitutifs avec leurs sous-critères et les scores qui y sont associés. Les scores suivis d'un astérisque (*) sont cumulatifs et n'étaient donc pas exclusifs. La grille a été inspirée par des études précédentes (Aragon et al. 2007 ; Sanderson et al. 2009 ; Vanderweerd et al. 2012) et a été validée (validation de face, de contenu interne et externe, de construit et prédictive sur un pilote de sept essais).

Grille d'Efficacité analgésique

Les évidences d'efficacité, ou de non-effet, du composé testé ont été complétées par une catégorisation simple : 1) Les essais avec « Effet analgésique » représentent une amélioration de la condition de l'animal avec le traitement, dans le temps et comparativement à un groupe contrôle. Il s'agit donc d'une comparaison inter-groupe temporelle. 2) Les essais avec « Amélioration » représentent une amélioration intra-groupe de la condition dans le temps. Les animaux sont donc seulement évalués sur le plan temporel. Considérant que les conditions chroniques, comme l'arthrose, sont sujettes à des changements dans le temps, cette efficacité est moindre que la précédente. 3) Finalement, les essais avec un « Non-Effet » ne représentent aucune amélioration, ni dans le temps au sein d'un même groupe, ni entre les groupes. Sachant que ces appréciations semi-objectives sont influencées par le risque de biais, la qualité méthodologique et les évidences d'efficacité (ou de non-effet), elles n'ont été réalisées qu'à la fin

du processus d'évaluation par chaque observateur, et leur gradation devait systématiquement être consensuelle entre les trois observateurs.

Analyses statistiques

Tous les essais ont été regroupés en neuf catégories (ctg.) comme le présente le Tableau 2 : 1. Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3 (N = 9) ; 2. Nutraceutiques à base d'oméga-3 (huile de poisson, moules vertes, etc.) (N = 9) ; 3. Nutraceutiques à base de collagène (N = 11) ; 4. Nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine (N = 8) ; 5. Nutraceutiques à base de cannabinoïdes (N = 7) ; 6. Nutraceutiques à base d'acide hydroxycitrique (N = 3) ; 7. Nutraceutiques à base de fructoborate (N = 3) ; 8. Nutraceutiques composites (N = 3) ; 9. Autres (N = 16). Seules les catégories 1 à 5 ont été retenues pour des comparaisons de Qualité et d'Efficacité, car les autres (ctg. 6 à 9) ne présentaient pas un nombre suffisant d'essais (N ≤ 3).

Catégories et composés testés	Références
Catégorie 1. Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3	
Moules vertes	Bierer & Bui, 2002 ; Servet <i>et al.</i> 2006 ; Rialland <i>et al.</i> 2013
Huiles de poisson	Fritsch <i>et al.</i> 2010a ; Fritsch <i>et al.</i> 2010b ; Roush <i>et al.</i> 2010a ; Roush <i>et al.</i> 2010b ; Moreau <i>et al.</i> 2013
Catégories 2. Nutraceutiques à base d'oméga-3	
Moules vertes	Bierer & Bui, 2002 ; Dobenecker <i>et al.</i> 2002 ; Pollard <i>et al.</i> 2006 ; Hielm-Björkman, 2009 ; Soontornvipart <i>et al.</i> 2015 ; Vijarnson <i>et al.</i> 2019
Huiles de poisson	Hielm-Björkman <i>et al.</i> 2012 ; Mehler <i>et al.</i> 2016
Catégorie 3. Nutraceutiques à base de collagène	
Collagène	Deparle <i>et al.</i> 2005 ; Peal <i>et al.</i> 2007 ; Gupta <i>et al.</i> 2012 ; Stabile <i>et al.</i> 2019
Collagène, hydrochlorure de glucosamine et sulfate de chondroïtine	D'altilio <i>et al.</i> 2007 ; Gupta <i>et al.</i> 2012
Gélatine dérivée de collagène	Beynen <i>et al.</i> 2010
NEM®	Ruff <i>et al.</i> 2016
Ovopet®	Aguirre <i>et al.</i> 2018
Movoflex™	Muller <i>et al.</i> 2019
Catégorie 4. Nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine	
Sulfate de chondroïtine	Dobenecker <i>et al.</i> 2002
Hydrochlorure de glucosamine, sulfate de chondroïtine et manganèse	Moreau <i>et al.</i> 2003
Hydrochlorure de glucosamine et sulfate de chondroïtine	D'Altilio <i>et al.</i> 2007 ; Gupta <i>et al.</i> 2012 ; Maihasap <i>et al.</i> 2014
Hydrochlorure de glucosamine, sulfate de chondroïtine, N-acétyl-D-glucosamine, acide ascorbique et sulfate de zinc	McCarty <i>et al.</i> 2007
Hydrochlorure de glucosamine, sulfate de chondroïtine et acide hyaluronique	Alves <i>et al.</i> 2017
Hydrochlorure de glucosamine, sulfate de chondroïtine et insaponifiables d'avocat et de soja	Scott <i>et al.</i> 2017

Catégories et composés testés	Références
Catégorie 5. Nutraceutiques à base de cannabinoïdes	
Cannabidiol	Gamble <i>et al.</i> 2018 ; Brioschi <i>et al.</i> 2020 ; Kogan <i>et al.</i> 2020 ; Verrico <i>et al.</i> 2020 ; Mejia <i>et al.</i> 2021
Catégorie 6. Nutraceutiques à base d'acide hydroxycitrique	
Acide hydroxycitrique	Peal <i>et al.</i> 2007
Acide hydroxycitrique et chromemate	Peal <i>et al.</i> 2007
Acide hydroxycitrique, chromemate et collagène	Peal <i>et al.</i> 2007
Catégorie 7. Nutraceutiques à base de fructoborate de calcium	
Fructoborate de calcium	Price <i>et al.</i> 2017
Fructoborate de calcium, hydrochlorure de glucosamine et sulfate de chondroïtine	Price <i>et al.</i> 2017
Catégorie 8. Nutraceutiques composites	
Flexodol ® / Flexxil ®	Moreau <i>et al.</i> 2014
Dinamic TM	Musco <i>et al.</i> 2019
Curcuvet ® - acide boswellique – glucosamine – chondroïtine – oméga-3 – Vit. C, E – <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
Catégorie 9. Autres	
Concentré de lait protéiné spécial	Gingerich & Strobel, 2003
Curcumoïdes	Innes <i>et al.</i> 2003
Bois de velours de Wapiti	Moreau <i>et al.</i> 2004
Résine de <i>Boswellia serrata</i>	Reichling <i>et al.</i> 2004
Insaponifiables d'avocat et de soja	Boileau <i>et al.</i> 2009
Levure (Beta-1.3/1.6 glucans)	Beynen & Legerstee, 2010
<i>Brachystemma calycinum</i> D don	Boileau <i>et al.</i> 2010 ; Moreau <i>et al.</i> 2012
STA-LITE ® polydextrose	Beynen <i>et al.</i> 2011
S-adénosyl L-méthionine (SAmE)	Imhoff <i>et al.</i> 2011
Crominex 3+ ® (chrome trivalent, <i>Phyllanthus emblica</i> , shilajit)	Fleck <i>et al.</i> 2013
Shilajit (<i>Asphaltum punjabianum</i>)	Lawley <i>et al.</i> 2013
Vitamine E	Rhouma <i>et al.</i> 2013
<i>Terminalia chebula</i> (myrobolan Indien)	Murdock <i>et al.</i> 2016
Diète enrichie en extrait de curcumoïdes, collagène hydrolysé et extrait de thé vert	Comblain <i>et al.</i> 2017
4CYTE TM Epiitalis ® Forte (<i>Biota orientalis</i>)	Beths <i>et al.</i> 2020

Tableau 2 : Présentation par catégorie des essais cliniques portant sur la nutrition thérapeutique et les nutraceutiques dans l'arthrose canine.

L'hypothèse nulle était qu'aucune différence statistiquement significative n'existe entre les scores des cinq catégories pour la Qualité des essais ou l'Efficacité analgésique. Pour les analyses statistiques, nous avons utilisé le logiciel R® (Version 4.0.3; R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) avec un seuil alpha de 0,05 pour la significativité des résultats.

1) Qualité des essais

Dans le processus de validation de construit de la grille, nous avons testé les liens de corrélation entre les trois critères constitutifs ainsi que les liens entre ces critères et le Total de Qualité à l'aide de modèles linéaires mixtes (LMMs), en intégrant l'identifiant de l'essai comme facteur aléatoire afin de contrôler pour un éventuel biais de pseudo-réplication. Finalement, un LMM avec l'identifiant de l'essai en facteur aléatoire a testé l'effet de la

catégorie (1 à 5) sur le Total de Qualité. Des tests post-hocs de Tukey sans correction pour les comparaisons multiples ont ensuite été effectués, de manière exploratoire, afin d'identifier les paires significativement différentes entre les catégories.

2) Efficacité analgésique

Les analyses descriptives ont porté dans un premier temps sur tous les essais inclus dans chaque catégorie (1 à 5) sans tenir compte de leur Qualité et en indiquant au niveau de l'Efficacité le pourcentage d'Effet, d'Amélioration et de Non-Effet. La pondération détaillée dans le Tableau 3 a ensuite été appliquée pour donner plus de poids aux résultats d'efficacité obtenus sur les essais de meilleure qualité.

Qualité	Niveau	Effet > contrôle	Amélioration > basale	Non-Effet
Très élevée	A	+5	+3	-5
Bonne	B	+4	+2	-4
Moyenne	C	+2	+1	-2
Faible	D	+1	+1	-1

Tableau 3 : Pondération des scores d'Efficacité en fonction du niveau de Qualité de chaque essai.

Des modèles linéaires généralisés (GLMs) ont testé l'effet de chaque catégorie (1 à 5) sur l'Efficacité en interaction avec le Total de Qualité. Ici, la variable dépendante Efficacité a été considérée de deux manières différentes : dans un premier temps lorsqu'il y avait un effet seulement ; et dans un second temps lorsqu'il y avait un effet ou une amélioration. La variable dépendante étant, dans les deux cas, binomiale, nous avons utilisé un lien logit dans les analyses GLMs. Un modèle mixte à cotes proportionnelles (POM) a enfin identifié les différences entre les catégories sur l'Efficacité, s'il y avait lieu.

3) Analyses complémentaires

Les effets de la durée de suivi, de la dose utilisée dans chaque essai et du Total de Qualité sur l'Efficacité ont été analysés pour les catégories 1 à 5. Un modèle POM a encore une fois été utilisé. La taille d'effet a aussi été calculée pour ces 5 mêmes catégories à partir des données d'Efficacité à l'aide du logiciel SPSS (Version 27.0 ; IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY : IBM Corp). La mesure choisie a été le d de Cohen avec la variance globale comme normalisateur. Dans un premier temps, les scores d'Efficacité des différentes catégories ont été mis en comparaison aux scores des contrôles négatifs de ces mêmes essais qui ont alors été scorés en utilisant la pondération détaillée dans le Tableau 4.

Qualité	Niveau	Non-effet	Détérioration	Amélioration
Très élevée	A	+1	+1	-1
Bonne	B	+2	+1	-2
Moyenne	C	+4	+2	-4
Faible	D	+5	+3	-5

Tableau 4 : Pondération des scores d'Efficacité en fonction du niveau de Qualité de chaque contrôle négatif des essais.

Dans un second temps, les 5 catégories de produit ont également été comparées entre elles, toujours sur la base de leur score d'Efficacité. L'interprétation des résultats a été faite sur la base des repères suggérés par Cohen (1988).

RÉSULTATS

Sélection des articles

La Figure 1 présente le diagramme de flux PRISMA des études répertoriées.

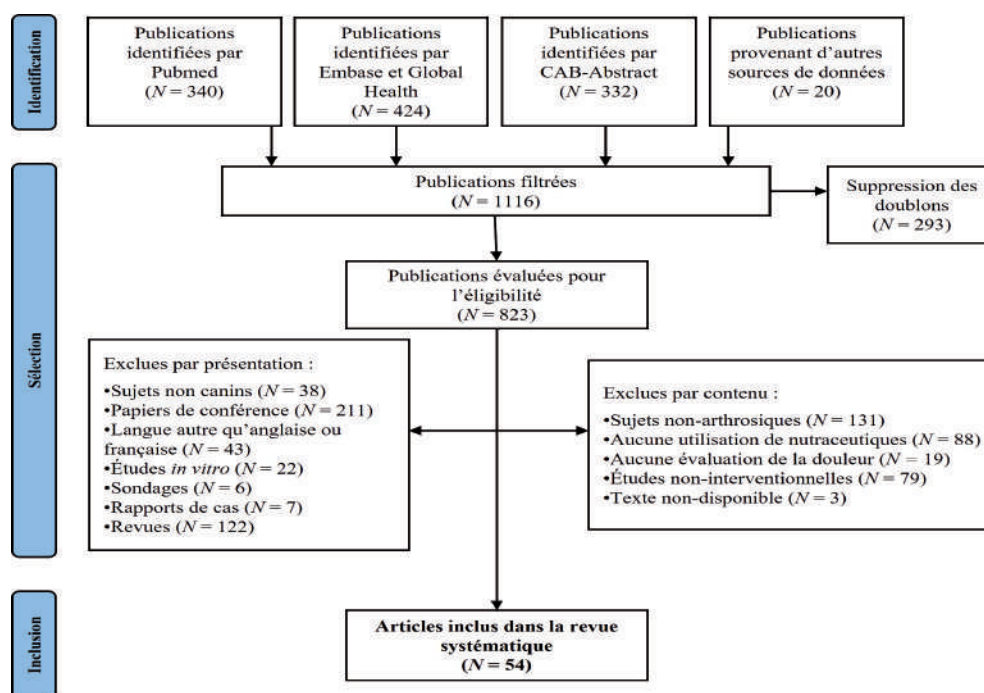


Figure 1 : Diagramme de flux PRISMA des publications répertoriées sur l'utilisation de nutraceutiques et diètes thérapeutiques en arthrose canine.

Si 54 articles sur l'arthrose canine ont été retenus, un total de 69 essais, en raison des différents bras testés dans certaines études, et 38 composés différents ont pu être évalués.

Validation de la grille Qualité des essais

Les critères Qualité méthodologique et Force des évidences scientifiques étaient significativement associés (LMM: $F=13.29$; $IC95\% = [0.15 ; 0.49]$). Aucun des deux autres liens testés entre les critères constitutifs ne s'est avéré significatif. Également, les trois critères constitutifs de la grille avaient un lien positif et significatif lié au Total de Qualité, le critère le plus associé ($R^2 = 0,81$) étant la Qualité méthodologique. Ceci indique que chaque critère entrainé de manière significative dans la composition de la

grille de Qualité des essais, et justifie d'utiliser le Total de Qualité comme variable témoin de la qualité de chaque essai.

Évaluation de la qualité

Distribution descriptive de la qualité

Suite au classement en quatre catégories du Total de Qualité, le nombre d'essais par niveau de qualité était équilibré. Ainsi, on retrouve 35 essais de haute qualité (regroupant les niveaux A & B) et 34 de qualité médiocre (niveaux C & D). Pour les catégories 1 à 5, on observe également des proportions similaires : 25 essais de haute qualité (niveaux A & B) et 19 de qualité médiocre (niveaux C & D). Cependant, cette distribution n'est pas homogène entre les 5 catégories comme le montre la Figure 2.

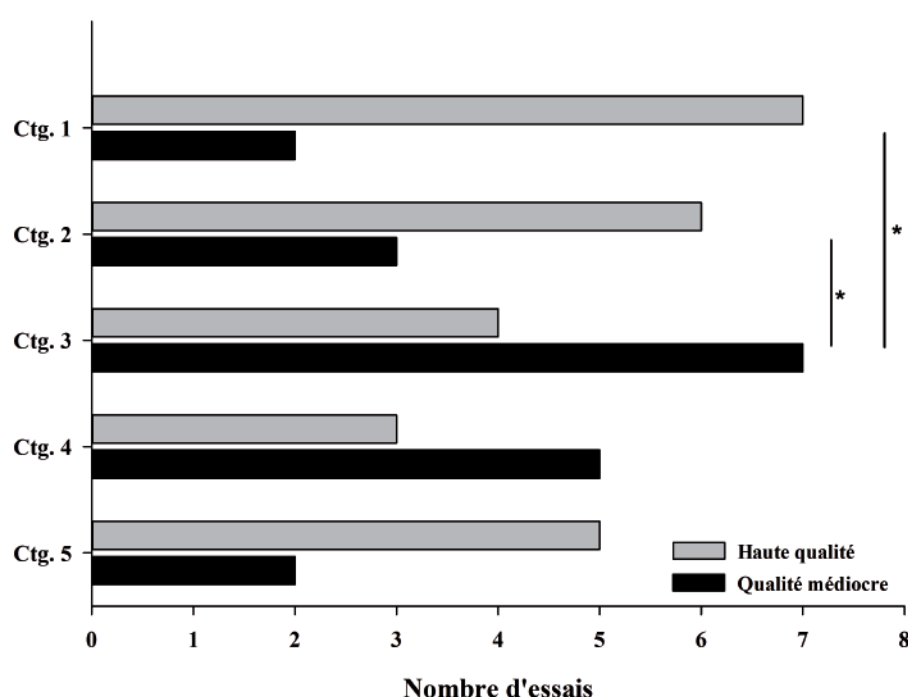


Figure 2 : Distribution des niveaux de qualité des essais des catégories 1 à 5. Un essai de haute qualité est représenté par les niveaux A et B tandis qu'une qualité médiocre par les niveaux C et D. Ctg. 1 (Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3), ctg. 2 (Nutraceutiques à base d'oméga-3), ctg. 3 (Nutraceutiques à base de collagène), ctg. 4 (Nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine), ctg. 5 (Nutraceutiques à base de cannabinoïdes). Ctg : catégorie. *indique une différence significative ($P < 0,05$) vs. les autres catégories.

Les nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3) et de chondroïtine – glucosamine (ctg. 4) se démarquent par la présence plus abondante d'essais de qualité moindre. Les ratios de niveaux de qualité (nombre d'essais de niveaux AB/CD) étant de 0,6 pour ces deux catégories. À l'inverse, les diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3 (ctg. 1), les nutraceutiques à base d'oméga-3 (ctg. 2) ou de cannabinoïdes (ctg. 5) comportent plus d'essais de haute qualité comme en témoignent les ratios de niveaux de qualité de 3,5 ; 2,0 et 2,5 respectivement. Pour ce qui en est des autres catégories, le niveau de qualité des essais varie entre elles. Les nutraceutiques à base d'acide hydroxycitrique (ctg. 6) présentent trois essais de qualité faible (niveau D). Les nutraceutiques à base de fructoborate de calcium (ctg. 7) présentent trois essais de qualité très élevée (niveau A). Les nutraceutiques composites (ctg. 8) comprennent un essai de

qualité très élevée (niveau A) (Moreau *et al.* 2014) et deux essais de qualité moyenne (niveau C). Finalement, dans la catégorie regroupant les autres produits (ctg. 9), sur les 16 essais retenus, on retrouve trois essais de qualité très élevée (niveau A) (Innes *et al.* 2003 ; Moreau *et al.* 2012 ; Comblain *et al.* 2017), trois de bonne qualité (niveau B) (Moreau *et al.* 2004 ; Boileau *et al.* 2010 ; Imhoff *et al.* 2011), sept de qualité moyenne (niveau C) et trois de qualité faible (niveau D) (Beynen & Legerstee, 2010 ; Beynen *et al.* 2011 ; Murdock *et al.* 2016).

Effet de la catégorie sur le Total de Qualité

Les différences descriptives observées sur la Figure 2 sont confirmées par des différences statistiquement significatives entre les nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3) présentant un Total de Qualité plus faible (médiane 18,5 [min = 13,0 ; max

= 32,0]) que les diètes enrichies en oméga-3 (ctg. 1) (31,5 [13,5 ; 38,0], $P = 0,043$) et les nutraceutiques à base d'oméga-3 (ctg. 2) (33,0 [14,0 ; 44,0], $P = 0,026$). Le Total de Qualité des autres catégories se situe entre ces deux extrêmes, à savoir les nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4) (23,0 [16,0 ; 40,0]) ; et les nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5) (26,0 [18,5 ; 37,5]).

Évaluation de l'Efficacité analgésique

Distribution descriptive de l'efficacité

La Figure 3 montre la répartition des efficacités, soit Effet, Amélioration et Non-Effet pour tous les essais inclus dans les catégories 1 à 5. On constate que les nutraceutiques à base d'oméga-3 (ctg. 2) se distinguent en termes d'Effet alors que les nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4) se démarquent par l'absence d'efficacité avec 87,5% de Non-Effet et 0% d'Effet. Les autres catégories répertorient un pourcentage réduit de Non-Effet : de 11,1% pour les diètes thérapeutiques enrichies (ctg. 1) et nutraceutiques (ctg. 2) à base d'oméga-3, à 18,2% pour les nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3) et 14,3% pour les nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5).

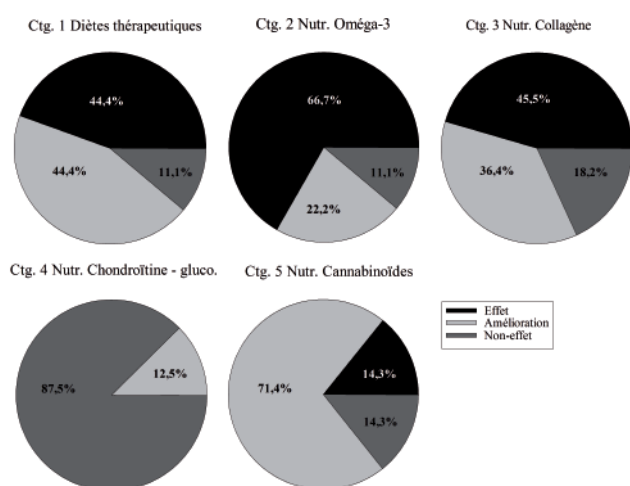


Figure 3 : Répartition de l'Efficacité des catégories 1 à 5. Sur le nombre total d'essais inclus dans chaque catégorie, sont exprimés les pourcentages d'essais classés comme un Effet analgésique (vs. un groupe contrôle), une seule Amélioration dans le temps du groupe traité, ou encore un Non-Effet du traitement. Ctg. 1 (Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3), ctg. 2 (Nutraceutiques à base d'oméga-3), ctg. 3 (Nutraceutiques à base de collagène), ctg. 4 (Nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine), ctg. 5 (Nutraceutiques à base de cannabinoïdes). Ctg : catégorie.

En ce qui concerne les catégories 6 à 8 ($N = 3$, chaque), tout comme pour le niveau de Qualité, l'Efficacité est variable. L'acide hydroxycitrique (ctg. 6) utilisé seul n'a eu aucun effet, et a démontré seulement de l'Amélioration lorsqu'associé au chromemate, seul ou avec aussi du collagène (Peal *et al.* 2007). Aucun des trois essais des nutraceutiques à base de fructoborate de calcium (ctg. 7) n'a eu d'effet, que ce soit utilisé seul ou en combinaison avec de la chondroïtine - glucosamine (Price *et al.* 2017). Pour les nutraceutiques composites (ctg. 8), l'association d'extraits phytothérapeutiques avec des oméga-3, de la chondroïtine - glucosamine, des vitamines, etc. a témoigné un Effet

analgésique (Moreau *et al.* 2014 ; Musco *et al.* 2019) et un Non-Effet (Caterino *et al.* 2021).

Finalement, des 16 essais des autres produits (ctg. 9), quatre ont décelé un Effet analgésique avec le concentré de lait protéiné spécial (Gingerich & Strobel, 2003), le bois de velours (Moreau *et al.* 2004), les insaponifiables d'avocat et de soja (Boileau *et al.* 2009), et la vitamine E (Rhouma *et al.* 2013), neuf une simple Amélioration, et trois un Non-Effet pour le curcuma (Innes *et al.* 2003), le polydextrose STA-LITE® (Beynen *et al.* 2011) et le Sadénosyl L-méthionine (Imhoff *et al.* 2011).

Effet de la catégorie sur l'Efficacité des essais

Dans les deux modèles testés par GLM, la catégorie avait un effet significatif sur l'Efficacité analgésique, que ce soit en se restreignant au seul Effet (Goodness-of-fit = 0,248, $LRT \chi^2 = 12,74$, $df = 4$, $P = 0,013$) ou en cumulant Effet + Amélioration (Goodness-of-fit = 0,500, $LRT \chi^2 = 16,31$, $df = 4$, $P = 0,003$). L'analyse subséquente des scores d'Efficacité ajustés pour la Qualité a aussi montré que le niveau d'efficacité des nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4) était significativement le plus faible des quatre autres catégories (Estimé = -3,96 (1,06), $Z = -3,72$, $P < 0,001$) comme le présente la Figure 4.

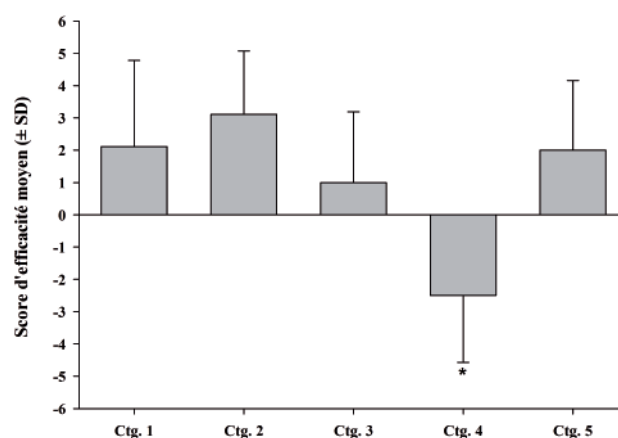


Figure 4 : Score moyen d'Efficacité codé pour le niveau de Qualité des catégories 1 à 5. Le score moyen pondéré d'Efficacité est représenté ainsi que l'écart-type du score pour chacune catégorie. Ctg. 1 (Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3), ctg. 2 (Nutraceutiques à base d'oméga-3), ctg. 3 (Nutraceutiques à base de collagène), ctg. 4 (Nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine), ctg. 5 (Nutraceutiques à base de cannabinoïdes). Ctg : catégorie. *indique une différence significative ($P < 0,001$) vs. les autres catégories.

La Figure 4 indique également, sans significativité, que les nutraceutiques à base d'oméga-3 (ctg. 2) présentent le niveau d'efficacité le plus élevé (moyenne $3,1 \pm 2,0$), suivi des diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3 (ctg. 1) ($2,1 \pm 2,7$) et des nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5) ($2,0 \pm 2,1$). Les nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3) ($1,0 \pm 2,2$) présente l'efficacité la plus basse alors que les nutraceutiques de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4) ($-2,5 \pm 2,1$) sont inefficaces.

Analyses complémentaires

Aucun effet significatif de la durée du traitement, de la dose et du Total de Qualité des essais n'a été noté sur l'Efficacité dans

chacune des cinq catégories testées. La durée de suivi oscillait entre 42 (Bierer & Bui, 2002) et 180 jours (Roush *et al.* 2010a) pour les diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3 (ctg. 1) ; entre 28 (Vijarnson *et al.* 2019) et 180 jours (Soontornvipart *et al.* 2015) pour les nutraceutiques à base d'oméga-3 (ctg. 2) ; entre 30 (Stabile *et al.* 2019) et 150 jours (Gupta *et al.* 2010) pour les nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3) ; entre 28 (Maihasap *et al.* 2014) et 150 jours (Gupta *et al.* 2010) pour les nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4) ; entre 28 (Verrico *et al.* 2020) et 90 jours (Kogan *et al.* 2020) pour les nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5) ; de 120 jours pour les nutraceutiques à base d'acide hydroxycitrique (ctg. 6) (Peal *et al.* 2007) ; de 28 jours pour les produits à base de fructoborate de calcium (ctg. 7) (Price *et al.* 2017) ; entre 56 (Moreau *et al.* 2014) et 150 jours (Caterino *et al.* 2021) pour les nutraceutiques composites (ctg. 8) et entre 28 (Beths *et al.* 2020) et 150 jours (Fleck *et al.* 2013 ; Lawley *et al.* 2013 ; Murdock *et al.* 2016) pour les autres suppléments (ctg. 9). Dans l'ensemble, la dose du traitement n'a pas non plus eu d'effet significatif sur le niveau d'Efficacité, les doses étant assez homogènes dans chaque catégorie. On notera toutefois que pour les nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5), un essai a utilisé une dose beaucoup plus basse (0,5 mg/kg/j) et ce fut le seul à ne présenter aucun effet (Verrico *et al.* 2020).

Les calculs de la taille de l'effet montrent un effet, allant de moyen à large, des diètes enrichies ($d = 0,45$) (ctg. 1) et nutraceutiques ($d = 0,99$) (ctg. 2) à base d'oméga-3 en comparaison aux scores des contrôles de ces mêmes catégories. Un large effet a également été observé, favorisant cette fois-ci les scores d'Efficacité des contrôles négatifs, pour les nutraceutiques à base de collagène ($d = -1,57$) (ctg. 3) et les nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine ($d = -1,29$) (ctg. 4). Finalement, aucun effet n'a pu être noté pour les produits à base de cannabinoïdes ($d = 0$) (ctg. 5).

La comparaison entre les catégories a, quant à elle, révéla un large effet de toutes les catégories (ctg. 1 : $d = 1,92$; ctg. 2 : $d = 2,67$; ctg. 3 : $d = 1,63$; ctg. 5 : $d = 2,13$) en comparaison aux nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4). Les nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3) paraissent aussi avoir un effet moins important que les diètes enrichies ($d = 0,46$) (ctg. 1), les nutraceutiques ($d = 0,89$) (ctg. 2) à base d'oméga-3 et ceux à base de cannabinoïdes ($d = 0,46$) (ctg. 5).

DISCUSSION

Retour sur le travail

Cette revue systématique et méta-analyse a permis d'évaluer l'efficacité de 38 composés dans le traitement des signes cliniques de l'arthrose (Tableau 2). Pour ce faire, 54 articles, comprenant 69 essais, ont été analysés.

Grille d'évaluation : Qualité des essais et Efficacité analgésique

Les deux grilles ont été établies suite à la révision des méthodologies présentées par de précédents articles, notamment trois revues systématiques portant sur l'évaluation des bienfaits des diètes enrichies et nutraceutiques lors d'arthrose canine

(Aragon *et al.* 2007 ; Sanderson *et al.* 2009 ; Vanderweed *et al.* 2012) (Cf. Matériel et Méthodes). Les 69 essais ont donc été évalués sur la base de trois critères constitutifs pour la grille de Qualité des essais. La comparaison des associations entre les critères nous a confirmé l'absence de redondance entre les trois critères et donc la pertinence de notre grille. En effet, l'association trouvée entre la Qualité méthodologique et la Force des évidences scientifiques était attendue, et ne biaise pas l'utilisation de la grille, puisque ces deux critères vont de pair. Les scores obtenus à chacun des critères ont ensuite été additionnés de manière à obtenir le score du Total de Qualité. Les trois critères constitutifs ont également montré un effet significatif positif sur le Total de Qualité, justifiant ainsi la simple utilisation du Total pour les analyses de Qualité. Nos résultats sont alors le fruit de mesures systématiques, indépendantes et quantitatives. Contrairement à notre travail, les méthodes d'évaluation des trois revues systématiques précédentes ont plutôt été fondées sur des grilles qualitatives, seule la revue de Vanderweed *et al.* (2012) ajoutait une évaluation de la qualité attribuée en pourcentages. L'enrichissement de la grille de Qualité des essais, en conséquence, a principalement été l'ajout de cet aspect quantitatif qui était manquant dans les travaux antérieurs et suit les règles présentes de la médecine factuelle. Également, plusieurs sous-critères ont été développés et détaillés dans la construction de notre grille d'évaluation afin d'extraire un maximum d'informations de chacun des essais (Tableau 1). Cette grille a été soumise à un processus rigoureux de validation de face, de contenu (interne et externe), de construit et prédictive sur un pilote de sept essais (Roberts & Priest, 2006). Cette évaluation a également inclus un test de répétabilité intra-observateur, et de reproductibilité inter-observateurs. L'établissement de la grille d'Efficacité analgésique fut plus simple puisqu'elle comporte uniquement trois paliers : Effet statistiquement significatif du traitement testé vs. un groupe contrôle ; Amélioration seule du groupe traité dans le temps ; Absence d'effet. Il est à noter que cette évaluation d'Efficacité analgésique se basait sur les méthodes, les résultats et les analyses statistiques utilisés dans chaque essai. Le suivi des procédures de PROSPERO aide à une standardisation de collecte dans la revue systématique et donc à la qualité de réalisation. Finalement, tous les essais ont été évalués et scorés de manière consensuelle par trois observateurs de niveaux d'expertise différents pour les deux grilles.

Combinaison Qualité des essais et Efficacité analgésique (ctg. 1-5)

Concernant les résultats de nos analyses sur les catégories 1 à 5 ($N > 3$ essais), l'évaluation de la Qualité a présenté une tendance à être significativement impactée par la catégorie de produit, alors que l'Efficacité, elle, s'est trouvée significativement influencée par la catégorie. Il est aussi à noter, qu'au niveau de la Qualité, les essais ont été pénalisés lorsque la dose n'était pas présente ou introuvable avec les références données. Cette pénalité a, dans certains cas, grandement affecté le niveau de Qualité des essais. Cependant, certains de ces produits, n'étant plus disponibles sur le marché, n'ont pas eu la chance de présenter leur dose. Somme toute, nous avons été dans l'impossibilité de retracer la dose dans seulement 7 des 69 essais mis à l'étude, ce qui minore leur impact. La combinaison des résultats de

l'évaluation de la Qualité (Figure 2) et de l'Efficacité (Figure 4) nous permet de suggérer l'efficacité, avec appui d'études de qualité, des nutraceutiques à base d'oméga-3 sous forme de suppléments (ctg. 2), ou de diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3 (ctg. 1) et des nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5) (respectivement de la plus à la moins probante). Nos analyses démontrent également, avec l'appui d'études de qualité moindre, une faible efficacité des nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3), et un non-effet très marqué des produits à base de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4). La qualité de ces dernières études est décevante pour conclure sur l'utilisation de ces produits, et l'absence totale d'efficacité des nutraceutiques à base de chondroïtine - glucosamine (ctg. 4) se démarque par rapport aux autres catégories, et indique dès lors que ces produits ne devraient plus être conseillés dans les cas d'arthrose canine.

Diètes thérapeutiques enrichies (ctg. 1) et nutraceutiques (ctg. 2) à base d'oméga-3

Pour les composés à base d'oméga-3, soit les catégories 1 et 2, les résultats de toutes les revues précédentes (Aragon *et al.* 2007 ; Sanderson *et al.* 2009 ; Vanderweed *et al.* 2012) appuient nos déductions avec un fort niveau de confort sur l'efficacité élevée de ces produits. Une difficulté rencontrée par les revues précédentes, et la présente, est le manque de données objectives disponibles dans les études portant sur ces produits. Toutefois, on relèvera la prépondérance de haute Qualité des essais des catégories 1 et 2. La complexité des évaluations lors d'études sur les diètes thérapeutiques dans l'arthrose canine a déjà été soulevée (Gagnon *et al.* 2017). Par rapport aux autres modalités thérapeutiques, le taux de répondants négatifs (évaluation podobarométrique cinétique) à l'introduction d'une diète thérapeutique est trois fois plus élevé, alors qu'à l'inverse le taux de répondants positifs à une diète contrôle est jusqu'à deux fois élevé. En effet, le rôle d'une diète thérapeutique est de répondre d'abord aux besoins nutritionnels des chiens tout en apportant des ingrédients actifs susceptibles de modifier la condition. L'apport d'une diète équilibrée peut dès lors se répercuter avec moins d'impact sur des chiens recrutés en essai clinique car déjà bien nourris, alors que de l'autre côté, la condition de chiens recevant la diète contrôle s'améliorera (Gagnon *et al.* 2017). De plus, l'ingestion de diètes est plus variable que celle de suppléments, et pourrait aussi expliquer une variation dans l'exposition aux ingrédients actifs, et de fait dans l'expression de leurs bienfaits attendus, sans parler des perturbations inter-individuelles sur le microbiote intestinal (Gagnon *et al.* 2017). Concernant l'efficacité des produits à base d'oméga-3, seuls deux (Fritsch *et al.* 2010b ; Dobenecker *et al.* 2002) des 18 essais portant sur ceux-ci se sont avérés être non-efficaces, ce qui souligne bien le potentiel analgésique de ces produits. D'ailleurs, le seul essai des diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3 (ctg. 1) (Fritsch *et al.* 2010b) ne présentant pas d'amélioration de la condition des animaux était inclus dans une étude de titration de la dose d'huile de poisson, et cet essai testait la dose la plus basse. Il apparaît donc, de cette méta-analyse, que l'utilisation d'une supplémentation en oméga-3 est recommandée pour la gestion de l'arthrose canine. L'incorpora-

tion dans une diète thérapeutique offre la facilité d'administration, de doses adaptées en oméga-3, et les diètes facilitent également, par leur qualité nutritionnelle, le maintien des fonctions digestives et rénales souvent affectées chez ces patients gériatriques, tout en favorisant, théoriquement, la perte de poids excédentaire.

Nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5)

Les essais effectués avec le cannabidiol chez les chiens indiquent aussi des études de haute Qualité et de bonnes preuves d'Efficacité. Il est intéressant de noter que ces études sont récentes (publiées entre 2018 et 2021) et qu'elles intègrent davantage les recommandations internationales. L'efficacité du cannabidiol dans le traitement des douleurs chroniques, de nature neuropathique essentiellement, a déjà été rapportée sur des modèles murins (Mitchell *et al.* 2021) et chez des patients humains (Urits *et al.* 2020). Le(s) mécanisme(s) d'action du cannabidiol, les dosages adaptés à chaque condition, les voies d'administration, et la combinaison (en association avec le Δ^9 tétrahydrocannabinol ?) avec d'autres analgésiques manquent encore pour déterminer les indications les plus adaptées à son utilisation. Sept essais testant le cannabidiol dans la gestion de la douleur arthrosique chez le chien ont été évalués. Tous démontrent une amélioration de la condition à l'exception d'un seul essai mené par Verrico *et al.* (2020). Lors de cet essai, les auteurs ont testé une faible dose (0,5 mg/kg/jour) en comparaison d'une dose plus élevée (1,2 mg/kg/jour). Il est intéressant de noter que dans la même étude, un essai portant sur une formulation liposomale à la même faible dose (0,5 mg/kg/jour) s'est montré efficace. L'encapsulation liposomale a déjà montré, chez des sujets humains et des souris, une meilleure biodisponibilité (Verrico *et al.* 2020). Les résultats de la présente méta-analyse sont prometteurs, mais de nouvelles investigations sont nécessaires pour statuer sur l'efficacité, les doses, les formulations et les associations recommandées dans le cadre du traitement de la douleur arthrosique canine.

Nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3)

Les évidences scientifiques d'efficacité du collagène (ctg. 3) sous sa formulation UC-II (*Undenatured type II collagen*), seule ou associée le plus souvent avec chondroïtine - glucosamine, ou encore sous la formulation issue de la membrane de coquille d'œuf (Ruff *et al.* 2016 ; Aguirre *et al.* 2018 ; Muller *et al.* 2019) sont les moins élevées des quatre catégories présentant un score d'Efficacité positif. La raison majeure revient à la Qualité médiocre des essais qui l'ont évaluée : faible taille d'échantillon [N = 5 chiens par groupe (Deparle *et al.* 2005 ; D'Altilio *et al.* 2007 ; Peal *et al.* 2007), N = 7-10 par groupe (Gupta *et al.* 2012), N = 9 (Muller *et al.* 2019)], évaluation à partir d'outils subjectifs non-validés sans indication des observateurs (Deparle *et al.* 2005 ; D'Altilio *et al.* 2007 ; Peal *et al.* 2007 ; Beynen *et al.* 2010 ; Gupta *et al.* 2012) avec une méthodologie statistique visiblement non-adaptée, nombre restreint (souvent unique) de temps d'évaluation dans la période de suivi (Deparle *et al.* 2005 ; Ruff *et al.* 2016 ; Muller *et al.* 2019 ; Stabile *et al.* 2019). De plus, une étude a porté sur une diète thérapeutique présen-

tant comme ingrédients actifs des extraits de thé vert, de curcuma et du collagène hydrolysé, et si les évaluations subjectives ont été positives, il demeure que l'évaluation objective podobarométrique (analyse cinétique des forces de réaction au sol) s'est avérée non-concluante (Comblain *et al.* 2017). Il apparait donc impossible de statuer, à l'heure actuelle, sur une indication du collagène dans l'arthrose canine sur les résultats de cette méta-analyse.

Nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine (ctg. 4)

La revue systématique des publications a permis d'inclure huit essais portant sur l'évaluation, la plus souvent associée, d'hydrochlorure de glucosamine et de sulfate de chondroïtine. Les nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine (ctg. 4) démontrent, dans la méta-analyse, de fortes évidences de non-effet et une différence statistique significative sur l'efficacité avec les autres catégories (ctg. 1, 2, 3 et 5). Parmi les huit essais évalués dans cette revue, un seul (McCarty *et al.* 2007) montre une Amélioration de la condition des animaux évalués, mais ce, à l'aide d'un outil subjectif non-validé et pour un seul temps d'évaluation (à jour 70), différence non présente avant (jour 14 ou 42) ou après (jour 90). Il est à noter que le dosage avait été réduit d'un tiers entre les jours 42 et 70, et stoppé après jour 70, alors que les auteurs concluaient à une non-infériorité du nutraceutique vs. un contrôle positif utilisant le carprofène chez leurs chiens arthrosiques (McCarthy *et al.* 2007). Dans la littérature humaine, on retrouve plusieurs critiques sur son utilisation dans l'arthrose, et une méta-analyse a statué, similairement à la présente, à l'absence d'effet sur la douleur arthrosique, en comparaison au placebo (Wandel *et al.* 2010). Une revue systématique vétérinaire sur l'utilisation de chondroïtine – glucosamine s'était avérée elle aussi non concluante chez les chiens (Bhathal *et al.* 2017). Effectivement, les dosages de chondroïtine – glucosamine sont basés sur des intervalles ce qui peut donner lieu à des administrations sous-optimales. À l'instar de la littérature humaine (Wandel *et al.* 2010), les résultats de la présente méta-analyse poussent à conclure à l'arrêt de prescription de nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine dans l'arthrose canine.

Nutraceutiques à base d'acide hydroxycitrique (ctg. 6), de fructoborate de calcium (ctg. 7) et nutraceutiques composites (ctg. 8)

Les résultats des produits à base d'acide hydroxycitrique (ctg. 6) ou de fructoborate (ctg. 7) ne sont pas probants. La qualité faible des essais d'acide hydroxycitrique et l'absence d'efficacité de ceux portant sur le fructoborate ne nous permettent pas de conclure définitivement sur l'utilisation de ces produits. Cependant, pour les deux types de produits, tous les essais ont été obtenus à partir d'un même article (Peal *et al.* 2007 ; Price *et al.* 2017), ce qui pourrait potentiellement biaiser nos conclusions. En ce qui concerne les nutraceutiques composites (ctg. 8), ils semblent bel et bien d'intérêt comme deux des essais ont montré un effet (Moreau *et al.* 2014* ; Musco *et al.* 2019 Ψ). La composition des deux nutraceutiques repose sur une combinai-

son de phytothérapie (*Harpagophytum procumbens*, *Boswellia serrata*, *Ribes nigrum*, *Salix alba**, *Tanacetum parthenium**, *Ananas comosus**, *Lentinus edodes Ψ , *Equisetum arvense Ψ et *Curcuma longa*), d'oméga-3, ainsi que de chondroïtine – glucosamine, méthylsulfonyleméthane*, L-glutamine* et acide hyaluronique*. Les deux études se caractérisent par un profil d'innocuité remarquable sur N = 16 (Moreau *et al.* 2014) et N = 10 (Musco *et al.* 2019) chiens traités sur respectivement deux et trois mois. Les résultats de l'étude canadienne sont imposants puisqu'ils incorporent des évaluations objectives (podobarométrique et actimétrique), mais on regrettera que les produits ne soient pas commercialisés (Moreau *et al.* 2014). Dans tous les cas, plus d'études de haute qualité sont requises afin de bien statuer sur ces produits.**

Autres (ctg. 9)

Enfin, tous les autres nutraceutiques évalués ne présentaient pas de preuves suffisantes d'efficacité pour statuer sur leur indication. Cependant, certains de ces composés semblaient prometteurs, avec des études de haute qualité, comme le bois de velours de Wapiti (Moreau *et al.* 2004), les extraits de *Brachystemma calycinum* D don (Boileau *et al.* 2010 ; Moreau *et al.* 2012) et les extraits de curcumoides (Innes *et al.* 2003 ; Comblain *et al.* 2017). Les résultats avec le curcuma sont conflictuels, étant soit négatifs (Innes *et al.* 2003), soit ambigus (Comblain *et al.* 2017 ; Caterino *et al.* 2021), soit positifs (Moreau *et al.* 2014 ; Musco *et al.* 2019). Même si le curcuma semble bénéficier d'une approche synergique composite, les preuves d'efficacité restent à confirmer avec de plus amples études. On regrettera que ces études n'aient pas été suivies de prospection supplémentaire, que ce soit lors d'évidence expérimentale (Boileau *et al.* 2009 ; Boileau *et al.* 2010 ; Rhouma *et al.* 2013) ou clinique (Moreau *et al.* 2004 ; Moreau *et al.* 2012).

Tailles d'effet

Les tailles d'effet calculées, en comparaison aux contrôles négatifs, supportent les évidences d'efficacité des diètes enrichies (ctg. 1) et nutraceutiques (ctg. 2) à base d'oméga-3. Ceci indique alors un effet cliniquement important de ces produits.

Pour ce qui en est des nutraceutiques à base de collagène (ctg. 3), cette comparaison souligne l'incertitude quant à l'efficacité de ces produits. Le calcul de la taille d'effet prend en compte le niveau d'efficacité, mais également le niveau de Qualité des essais. Pour cette dernière catégorie, la qualité exerce une énorme influence sur les scores obtenus. Les mesures recueillies nous indiquent donc que nous ne pouvons pas confirmer avec certitude un effet du collagène et que de plus amples études de qualité supérieure seraient requises. La taille d'effet obtenue pour les nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine (ctg. 4), en comparaison aux contrôles, montre bien l'absence d'effet de ces produits, les contrôles négatifs présentant une moyenne d'efficacité supérieure aux essais du produit. De plus, la comparaison de l'efficacité aux autres catégories montre aussi un fort non-effet de ces nutraceutiques. Finalement, les résultats obtenus pour les nutraceutiques à base de cannabinoïdes (ctg. 5) ne permettent pas d'appuyer une conclusion définitive sur

l'utilisation de ces produits, de plus amples études seraient, encore une fois, à suggérer. L'interprétation de ces tailles d'effet doit être faite avec précaution puisqu'il ne s'agit pas d'une comparaison des données obtenues aux évaluations de ces essais, mais bien une comparaison de scores attribués. Ces scores ont tendance à favoriser les effets, et donc, l'évaluation des contrôles négatifs demeure délicate. L'utilisation de contrôles n'a également pas été présente dans tous les essais inclus, ils n'ont donc pas pu être comptabilisés dans le niveau d'efficacité moyen des catégories. L'absence de suivi dans le temps de ces groupes est une autre contrainte qui a été souvent rencontrée. L'évaluation du niveau d'efficacité des contrôles s'est donc parfois basée sur une interprétation propre des résultats présentés sans appui d'analyses statistiques présentées dans les essais.

CONCLUSIONS

Dans l'ensemble, les revues systématiques précédentes (Aragon *et al.* 2007 ; Sanderson *et al.* 2009 ; Vanderweed *et al.* 2012) appuient bien nos conclusions. Cependant, une grande différence entre notre revue systématique et les précédentes est le nombre d'articles recensés. En effet, la revue d'Aragon *et al.* (2007) ne compte que quatre articles sur les nutraceutiques pour un total de trois composés testés. Les revues de Sanderson *et al.* (2009) ainsi que Vanderweed *et al.* (2012) ont, quant à elles, respectivement dix et 16 études pour des totaux de sept et neuf composés. La plus récente de ces publications (Vanderweed *et al.* 2012) datait déjà de 2012, et leurs conclusions ne s'appuyaient sur l'analyse que d'un à quatre essais par nutraceutique. Étonnamment, 29 des articles recensés (sur 54), dans notre revue systématique sont datés de l'année 2012 à aujourd'hui, ce qui ne concorde pas avec les recherches des revues précédentes. Au niveau de la qualité des études que nous avons recensées, elle est souvent appauvrie par l'utilisation d'outils de mesures subjectifs et/ou non-validés. Ces outils, souvent effectués par des propriétaires non formés pour les remplir, sont trop sensibles à des biais expérimentaux et ne sont pas recommandés dans l'évaluation de la douleur selon les récentes directives professionnelles (Paul-Murphy *et al.* 2004 ; Epstein *et al.* 2015). Dans nos évaluations, nous avons prédéterminé des degrés de fiabilité des outils de mesure. Nous avons priorisé la quantification objective de la douleur avec des méthodes d'évaluation cinétique ou actimétrique, car ces résultats sont reconnus comme plus valides et fiables (standard de référence). À l'inverse, la quantification subjective de la douleur, très souvent estimée par le propriétaire ou le vétérinaire, montre des résultats moins valides et plus sensibles à l'effet placebo (Rialland *et al.* 2012) que les méthodes

objectives (Gagnon *et al.* 2017). Finalement, plusieurs variables peuvent avoir un effet sur l'efficacité des nutraceutiques, et ainsi affecter les données qui ont été évaluées. Parmi toutes les études, nous avons observé une grande variété de formulation (capsules, suppléments alimentaires en poudre, diètes thérapeutiques, etc.). Le mode d'administration des nutraceutiques peut affecter la biodisponibilité de ceux-ci dans le système et par le fait même, affecter la réponse physiologique observée (Caldwell *et al.* 1995). Dans cette revue, seules les formulations associées à la supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 (moules vertes ou huiles de poisson, de krill) ont été divisées en deux catégories distinctes : diètes thérapeutiques enrichies (ctg. 1) et nutraceutiques à base d'oméga-3 (ctg. 2). Cette analyse n'a été possible que grâce à la grande quantité d'études basées sur ces types de nutraceutiques. Le dosage, la fréquence et la durée sont aussi des facteurs influents sur la réception d'un traitement. Les études analysées dans cette revue avaient des durées de traitement très variables, allant d'environ un mois jusqu'à six mois. Comme l'arthrose est une maladie progressive, la durée des traitements est un facteur clé dans les observations des signes cliniques liés à la douleur chez les animaux de compagnie (Johnston, 1997). Certains essais à plus faible dosage ont démontré un manque d'effet probablement dû au dosage (Fritsch *et al.* 2010b ; Verrico *et al.* 2020). Cependant, les résultats que nous avons obtenus quant à l'analyse de la durée et de la dose sur l'efficacité n'ont pu confirmer l'influence de ces facteurs. Le manque de puissance d'analyse, en lien au petit échantillon de chaque catégorie, en est probablement la raison. Également, bien que certains essais fournissent les mêmes bases d'alimentation que d'autres, la teneur en chaque ingrédient demeure variable entre les études et les essais. Ainsi, pour deux essais basés sur la supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3, la teneur en acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque peut varier (Martinez & McDonald, 2021). Cet exemple met en évidence la nécessité d'exigences en matière d'origine, de méthodes d'extraction et de préparation normalisées. La teneur en principe actif et les effets synergiques avec d'autres composants de la formulation peuvent également être une source de variabilité des résultats attendus. Les études présentes dans cette revue systématique et méta-analyse varient beaucoup dans leur méthodologie. Le développement de normes et d'exigences claires installant une standardisation des futures études cliniques (Bhathal *et al.* 2017 ; Moreau & Troncy, 2017 ; Williams & Pettitt, 2021) permettrait d'augmenter la qualité et la force des preuves d'évidences d'efficacité et de rechercher un consensus sur les véritables bénéfices des différents nutraceutiques.

REMERCIEMENTS

Il n'y avait aucun intérêt exclusif ou de financement directement fourni pour ce projet ou à l'un des auteurs. Ce travail a été indirectement soutenu (ETR) par une subvention à la découverte (#441651-2013, soutien des salaires) et une subvention de recherche et développement collaborative (#RDGPJ 491953-2016 soutenant les opérations et les salaires en partenariat avec ArthroLab Inc.) du Conseil de recherches en sciences naturelles et génie (CRSNG) du Canada. MBG et ACO ont été récipiendaires d'une Bourse de recherche de premier cycle (BRPC) du CRSNG. COT a été récipiendaire d'une bourse postdoctorale Élévation de MITACS Canada (#IT11643). Les auteurs tiennent à remercier Dr. Tristan Juette, conseiller en statistique de la faculté de médecine vétérinaire, pour son aide avec les analyses statistiques et la révision du manuscrit.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent avoir conduit des travaux en arthrose canine pour les compagnies suivantes : Biotanika, Inc. ; Boehringer-Ingelheim Animal Health, Inc. ; Centrexion Therapeutics, Corp. ; Ceva Santé Animale, S.A. ; Elanco, Ltd. ; Intervet, Corp. ; Merck Animal Health, Inc. ; Midwest Health Technologies, L.L.C. ; Nestlé Purina Petcare, S.A. ; Royal-Canin, Inc., une division de Mars Petcare ; Vétquinol, S.A. ; Vita Green Health Products Co., Ltd. ; et Zoetis, L.L.C.. Plusieurs de ces travaux ont conduit à des publications qui se retrouvent incluses dans la présente Revue systématique et méta-analyse. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts directement lié à la réalisation de cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

- Aguirre A, Gil-Quintana E, Fenaux M, Sanchez N, Torre C. The efficacy of Opopet® in the treatment of hip dysplasia in dogs. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*. 2018; 10(8): 198-207.
- Alves JC, Santos AM, Jorge PI. Effect of an oral joint supplement when compared to carprofen in the management of hip osteoarthritis in working dogs. *Top Companion Anim Med*. 2017; 32(4): 126-9.
- Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2007; 230(4): 514-21.
- Beths T, Munn R, Bauquier SH, Mitchell P, Whitem T. A pilot study of 4CYTE™ Epiitalis® Forte, a novel nutraceutical, in the management of naturally occurring osteoarthritis in dogs. *Aus Vet J*. 2020; 98(12): 591-5.
- Beynen AC & Legerstee E. Influence of dietary beta-1,3/1,6-glucans on clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*. 2010; 5(2): 97-101.
- Beynen AC, Van Geene HW, Grim HV, Jacobs P, Van der Vlerk T. Oral administration of gelatin hydrolysate reduces clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*. 2010; 5(2): 102-6.
- Beynen AC, Saris DHJ, De Jong L, Staats M, Einerhand AWC. Impact of dietary polydextrose on clinical signs of canine osteoarthritis. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*. 2011; 6(3): 93-9.
- Bhathal A, Spryszak M, Louizos C, Frankel G. Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: a review. *Open Vet J*. 2017; 7(1): 36-49.
- Bierer TL & Bui LM. Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *J Nutr*. 2002; 132(6 Suppl 2): 1634S-6S.
- Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, Msika P, Guillou GB, Baudouin C *et al*. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(2): R41.
- Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, Paré F, Troncy E, Moreau M *et al*. Oral treatment with a *Brachystemma calycinum* D don plant extract reduces disease symptoms and the development of cartilage lesions in experimental dog osteoarthritis: inhibition of protease-activated receptor 2. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6): 1179-84.
- Brioschi FA, Di Cesare F, Gioeni D, Rabbogliatti V, Ferrari F, D'Urso ES *et al*. Oral Transmucosal Cannabidiol Oil Formulation as Part of a Multimodal Analgesic Regimen: Effects on Pain Relief and Quality of Life Improvement in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis. *Animals (Basel)*. 2020; 10(9): 1505.
- Caldwell J, Gardner I, Swales N. An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicol Pathol*. 1995; 23(2): 102-14.
- Caterino C, Aragosa F, Della Valle G, Costanza D, Lamagna F, Piscitelli A *et al*. Clinical efficacy of Curcuvet and Boswellic acid combined with conventional nutraceutical product: An aid to canine osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2021; 16: 5.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. New York: Routledge Academic; 1988, 567 pages.
- Comblain F, Barthélémy N, Lefebvre M, Schwartz C, Lespoune I, Serisier S *et al*. A randomized, double-blind, prospective, placebo-controlled study of the efficacy of a diet supplemented with curcuminoids extract, hydrolyzed collagen and green tea extract in owner's dogs with osteoarthritis. *BMC Vet Res*. 2017; 13(1): 395.
- D'Altilio M, Peal A, Alvey M, Simms C, Curtsinger A, Gupta RC *et al*. Therapeutic Efficacy and Safety of Undenatured Type II Collagen Singly or in Combination with Glucosamine and Chondroitin in Arthritic Dogs. *Toxicol Mech Methods*. 2007; 17(4): 189-96.
- Deparle LA, Gupta RC, Canerdy TD, Goad JT, D'Altilio M, Bagchi M *et al*. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2005; 28(4): 385-90.
- Dobenecker B, Beetz Y, Kienzle E. A placebo-controlled double-blind study on the effect of nutraceuticals (chondroitin sulfate and mussel extract) in dogs with joint diseases as perceived by their owners. *J Nutr*. 2002; 132 (6 Suppl 2): 1690S-1S.
- Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler C, Utzmann R. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II. *In vivo* findings. *Biochem Pharmacol*. 1996; 51(1): 29-38.
- Epstein ME, Rodanm I, Griffenhagen G, Kadrlík J, Petty MC, Robertson SA *et al*. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg*. 2015; 17(3): 251-72.
- Fleck A, Gupta R, Goad JT, Lasher MA, Canerdy TD, Kalidindi SR. Anti-arthritic efficacy and safety of Crominex 3+ (trivalent Chromium, Phyllanthus emblica extract, and Shilajit) in moderately arthritic dogs. *J Vet Sci Anim Husband*. 2014; 2(1): 101.
- Fritsch DA, Allen TA, Dodd CE, Jewell DE, Sixby KA, Leventhal PS *et al*. A multicenter study of the effect of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs



- with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2010a; 236(5): 535-9.
- Fritsch D, Allen TA, Dodd CE, Jewell DE, Sixby KA, Leventhal PS *et al.* Dose-titration effects of fish oil in osteoarthritic dogs. *J Vet Intern Med.* 2010b; 24(5): 1020-6.
 - Gagnon A, Brown D, Moreau M, Lussier B, Otis C, Troncy E. Therapeutic response analysis in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Vet Anaesth Analg.* 2017; 44(6): 1373-81.
 - Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L *et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front Vet Sci.* 2018; 5: 165.
 - Gingerich DA & Strobel JD. Use of client-specific outcome measures to assess treatment effects in geriatric, arthritic dogs: controlled clinical evaluation of a nutraceutical. *Vet Ther.* 2003; 4(1): 56-66.
 - Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, Konemann M, Minniear J, Carroll BA *et al.* Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2012; 96(5): 770-7.
 - Hielm-Björkman A, Tulamo RM, Salonen H, Raekallio M. Evaluating Complementary Therapies for Canine Osteoarthritis Part I: Green-lipped Mussel (*Perna canaliculus*). Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2009; 6, (3), 365-373.
 - Hielm-Björkman A, Roine J, Elo K, Lappalainen A, Junnilla J, Laitinen-Vapaa-vuori O. An un-commissioned randomized, placebo-controlled double-blind study to test the effect of deep sea fish oil as a pain reliever for dogs suffering from canine OA. *BMC Vet Res.* 2012; 8: 157.
 - Imhoff DJ, Gordon-Evans WJ, Evans RB, Johnson AL, Griffon DJ, Swanson KS. Evaluation of S-adenosyl l-methionine in a double-blinded, randomized, placebo-controlled, clinical trial for treatment of presumptive osteoarthritis in the dog. *Vet Surg.* 2011; 40(2): 228-32.
 - Innes JF, Fuller CJ, Grover ER, Kelly AL, Burn JF. Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2003; 152(15): 457-60.
 - Johnston SA. Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997; 27(4): 699-723.
 - Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Animals.* 2014; 4(1): 35-44.
 - Kogan L, Hellyer P, Downing R. The use of cannabidiol-rich hemp oil extract to treat canine osteoarthritis-related pain: A pilot study. *AHVMA Journal.* 2020; 58: 35-45.
 - Lawley S, Gupta RC, Goad JT, Canerdy TD, Kalidindi SR. Anti-inflammatory and anti-arthritic efficacy and safety of purified shilajit in moderately arthritic dogs. *J Vet Sci Anim Husb.* 2013; 1(3): 302.
 - Mabry K, Hill T, Tolbert MK. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Vet Intern Med.* 2021; 35(2): 853-9.
 - Maihasap P, Soontornwipart K, Techaarpornkul N. Clinical effect of glucosamine and chondroitin contained nutraceutical on osteoarthritis in dogs after anterior cruciate ligament rupture surgical repair. *The Thai Journal of Veterinary Medicine.* 2014; 44(1): 67-73.
 - Martinez N & McDonald B. A study into the fatty acid content of selected veterinary diets, supplements and fish oil capsules in Australia. *Vet Dermatol.* 2021; 32(3): 256-e69.
 - McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J.* 2007; 174(1): 54-61.
 - Mehler SJ, May LR, King C, Harris WS, Shah Z. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016; 109: 1-7.
 - Mejia S, Duerr FM, Griffenhagen G, McGrath S. Evaluation of the effect of cannabidiol on naturally occurring osteoarthritis-associated pain: A pilot study in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2021; 57(2): 81-90.
 - Mitchell VA, Harley J, Casey SL, Vaughan AC, Winters BL, Vaughan CW. Oral efficacy of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse neuropathic pain model. *Neuropharmacology.* 2021; 189: 108529.
 - Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.
 - Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec.* 2003; 152(11): 323-9.
 - Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Lécuyer M. Clinical evaluation of a powder of quality elk velvet antler for the treatment of osteoarthritis in dogs. *Can Vet J.* 2004; 45(2): 133-9.
 - Moreau M, Lussier B, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Bédard C, Gauvin D *et al.* *Brachytemma calycinum* D. Don effectively reduces the locomotor disability in dogs with naturally occurring osteoarthritis: A randomized placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012: 646191.
 - Moreau M, Lussier B, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Bédard C, Gauvin D *et al.* A medicinal herb-based natural health product improves the condition of a canine natural osteoarthritis model: a randomized placebo-controlled trial. *Res Vet Sci.* 2014; 97(3): 574-81.
 - Moreau M, Troncy E. Review of Fortified Foods and Natural Medicinal Products in Companion Animals Afflicted by Naturally Occurring Osteoarthritis. In: Nutritional modulators of pain in the aging population. Watson RR, Zibadi, S, editors. London: Academic press; 2017, pp 281-291.
 - Moreau M, Troncy E, Del Castillo JR, Bédard C, Gauvin D, Lussier B. Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim*

- Nutr (Berl). 2013; 97(5): 830-7.
- Muller C, Enomoto M, Buono A, Steiner JM, Lascelles BDX. Placebo-controlled pilot study of the effects of an eggshell membrane-based supplement on mobility and serum biomarkers in dogs with osteoarthritis. *Vet J*. 2019; 253: 105379.
 - Murdock N, Gupta RC, Vega N, Kotora K, Miller J, Goad JT *et al*. Evaluation of Terminalia chebula extract for anti-arthritic efficacy and safety in osteoarthritic dogs. *J Veterinar Sci Technol*. 2016; 7(1): 1000290.
 - Musco N, Vassalotti G, Mastellone V, Cortese L, Della Rocca G, Molinari ML *et al*. Effects of a nutritional supplement in dogs affected by osteoarthritis. *Vet Med Sci*. 2019; 5(3): 325-35.
 - Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71.
 - Paul-Murphy J, Ludders JW, Robertson SA, Gaynor JS, Hellyer PW, Wong PL. The need for a cross-species approach to the study of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc*. 2004; 224(5): 692-7.
 - Peal A, D'Altilio M, Simms C, Alvey M, Gupta RC, Goad JT *et al*. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chrome-mate in arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2007; 30(3): 275-8.
 - Pollard B, Guilford WG, Ankenbauer-Perkins KL, Hedderley D. Clinical efficacy and tolerance of an extract of green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) in dogs presumptively diagnosed with degenerative joint disease. *N Z Vet J*. 2006; 54(3): 114-8.
 - Price AK, de Godoy MRC, Harper TA, Knap KE, Joslyn S, Pietrkowski Z *et al*. Effects of dietary calcium fructoborate supplementation on joint comfort and flexibility and serum inflammatory markers in dogs with osteoarthritis. *J Anim Sci*. 2017; 95(7): 2907-16.
 - Reichling J, Schmökel H, Fitz J, Bucher S, Saller R. Dietary support with Boswellia resin in canine inflammatory joint and spinal disease. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2004; 146(2): 71-9.
 - Rhouma M, de Oliveira El Warrak A, Troncy E, Beaudry F, Chorfi Y. Anti-inflammatory response of dietary vitamin E and its effects on pain and joint structures during early stages of surgically induced osteoarthritis in dogs. *Can J Vet Res*. 2013; 77(3): 191-8.
 - Rialland P, Bichot S, Moreau M, Guillot M, Lussier B, Gauvin D *et al*. Clinical validity of outcome pain measures in naturally occurring canine osteoarthritis. *BMC Vet Res*. 2012; 8: 162.
 - Rialland P, Bichot S, Lussier B, Moreau M, Beaudry F, del Castillo JRE *et al*. Effect of a diet enriched with green-lipped mussel on pain behavior and functioning in dogs with clinical osteoarthritis. *Can J Vet Res*. 2013; 77(1): 66-74.
 - Roberts P & Priest H. Reliability and validity in research. *Nurs Stand*. 2006; 20(44): 41-5.
 - Roush JK, Cross AR, Renberg WC, Dodd CE, Sixby KA, Fritsch DA *et al*. Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*. 2010b; 236(1): 67-73.
 - Roush JK, Dodd CE, Fritsch DA, Allen TA, Jewell DE, Schoenherr WD *et al*. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2010a; 236(1): 59-66.
 - Ruff KJ, Kopp KJ, Von Behrens P, Lux M, Mahn M, Back M. Effectiveness of NEM® brand eggshell membrane in the treatment of suboptimal joint function in dogs: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Vet Med (Auckl)*. 2016; 7: 113-21.
 - Sanderson RO, Beata C, Flipo R-M, Genevois J-P, Macias C, Tacke S *et al*. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec*. 2009; 164(14): 418-24.
 - Schulz KF, Altman DG, Moher D & the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010; 11: 32.
 - Scott RM, Evans R, Conzemius MG. Efficacy of an oral nutraceutical for the treatment of canine osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled prospective clinical trial. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2017; 30(5): 318-23.
 - Sena E, van der Worp HB, Howells D, Macleod M. How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? *Trends Neurosci*. 2007; 30(9): 433-9.
 - Serni U, Mannoni A, Benucci M. Is there preliminary *in vivo* evidence for an influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on progression in osteoarthritis? Part II—evidence from animal models. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999; 7(3): 351-2.
 - Servet E, Biourge V, Marniquet P. Dietary intervention can improve clinical signs in osteoarthritic dogs. *J Nutr*. 2006; 136(7 Suppl): 1995S-7S.
 - Shearer P. Epidemiology of orthopedic disease. *Veterinary Focus*. 2011; 21(2): 24-5.
 - Soontornvipart K, Mongkhon N, Nganvongpanit K, Kongtawelert P. Effect of PCSO-524 on OA biomarkers and weight-bearing properties in canine shoulder and coxofemoral osteoarthritis. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*. 2015; 45(2): 157-65.
 - Stabile M, Samarelli R, Trerotoli P, Fracassi L, Lacitignola L, Crovace A *et al*. Evaluation of the effects of undenatured type II collagen (UC-II) as compared to robenacoxib on the mobility impairment induced by osteoarthritis in dogs. *Vet Sci*. 2019; 6(3): 72.
 - Suokas AK, Sagar DR, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OA pain: a systematic review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(9): 1207-23.
 - Taylor CL. Regulatory frameworks for functional foods and dietary supplements. *Nutr Rev*. 2004; 62(2): 55-9.
 - Urits I, Gress K, Charipova K, Habib K, Lee D, Jung JW *et al*. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020; 34(3): 463-77.
 - Vanderweerd J-M, Coisnon C, Clegg P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F *et al*. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *J Vet Intern Med*. 2012; 26(3): 448-56.
 - Verrico CD, Wesson S, Konduri V, Hofferek CJ, Vazquez-Perez J, Blair E *et al*. A randomized, double-blind, placebo-

- controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*. 2020; 161(9): 2191-202.
- Vijarnson M, Kwananocha I, Kashemsant N, Jarudecha T, Lekcharoensuk C, Beale B *et al*. The effectiveness of marine based fatty acid compound (PCSO-524) and firocoxib in the treatment of canine osteoarthritis. *BMC Vet Res*. 2019; 15(1): 349.
 - Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ *et al*. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c4675.
 - Williams P & Pettitt R. Nutraceutical use in osteoarthritic canines: a review. *Companion Animal*. 2021; 26(7): 1-5.
 - Zeisel SH. Regulation of "nutraceuticals". *Science*. 1999; 285(5435): 1853-5.