


Reclassement hors annexe des
produits vétérinaires contenant des
glycosaminoglycanes, administrés par
voie orale

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Reclassement hors annexe des produits vétérinaires contenant des glycosaminoglycanes, administrés par voie orale

Rédaction

Marie-Pierre Rousseau

Collaboration

Sylvie Bouchard

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Marie-Pierre Rousseau, B. Pharm., M. Sc.

Repérage de l'information scientifique

Bin Chen, techn. docum.

Collaboratrice interne

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc. MBA

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

ISBN 978-2-550-95939-7 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2022

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Reclassement hors annexe des produits vétérinaires contenant des glycosaminoglycannes, administrés par voie orale. Réponse à l'Office des professions du Québec rédigée par Marie-Pierre Rousseau. Québec, Qc : INESSS; 2022. 19 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins du présent document.

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	I
MISE EN CONTEXTE	1
1 MÉTHODOLOGIE	2
1.1 Questions clés de recherche.....	2
1.2 Stratégie de repérage d'information scientifique.....	2
1.3 Critères de sélection des études.....	3
1.4 Appréciation des publications	3
1.5 Analyse et synthèse des informations recueillies.....	3
2 CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS	4
2.1 Indications des glycosaminoglycanes par voie orale chez l'animal et chez l'humain	4
2.2 Contre-indications et précautions pour les humains	4
2.3 Effets indésirables et toxicité pour les humains	5
2.3.1 Innocuité de la glucosamine et de la chondroïtine dans les formulations destinées aux humains	5
2.3.2 Doses de glucosamine et de chondroïtine maximales recommandées chez l'humain.....	7
2.3.3 Quantité de glucosamine et de chondroïtine dans les formulations pour animaux et le risque de consommation inappropriée par l'homme	7
2.3.4 Innocuité de la glucosamine et de la chondroïtine selon les banques de données québécoises et canadiennes	8
2.4 Disponibilité	8
3 ANALYSES SELON LES FACTEURS D'INCLUSION À L'ANNEXE V DE L'OFFICE DES PROFESSIONS DU QUÉBEC.....	10
3.1 Besoin initial et indication thérapeutique	10
3.2 Interactions médicamenteuses et effets indésirables.....	10
3.3 Durée d'utilisation et suivi	11
3.4 Dépendance, abus et usage illicite.....	11
4 AUTRES JURIDICTIONS	13
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	14
RÉFÉRENCES.....	15
Lettre de l'Office des professions du Québec à l'INESSS.....	18

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CPS	Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques
CPV	Compendium des produits vétérinaires
FDA	Food and Drug Administration
ICSA	Institut canadien de la santé animale
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
OPQ	Office des Professions du Québec
PSA	Produits de santé animale

MISE EN CONTEXTE

Demande de l'Office des professions du Québec

L'Office des professions du Québec (OPQ) a sollicité l'avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) concernant la possible reclassification de plusieurs produits de santé animale (annexe A). Une partie de cette demande consiste à évaluer la possibilité de reclasser les produits contenant des glycosaminoglycanes, administrés par voie orale, et de les faire passer de l'annexe V à hors annexe du Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. L'annexe V inclut tout médicament destiné aux animaux et vendus sous surveillance professionnelle [Gouvernement du Québec, 2021]. Les substances qui ne figurent pas dans l'une des annexes du règlement ne sont assujetties à aucune condition ou restriction et peuvent être vendues dans n'importe quel point de vente [Gouvernement du Québec, 2021].

Contexte

L'Institut canadien de la santé animale (ICSA) est une association commerciale représentant les entreprises qui mettent au point, fabriquent et distribuent des produits de santé animale au Canada, tels que les produits pharmaceutiques ou biologiques, les additifs alimentaires, les produits de santé animale et les pesticides pour animaux [Institut canadien de la santé animale (ICSA), 2022]. L'ICSA a fourni de la documentation concernant les produits qu'elle souhaiterait voir reclassés. Parmi ceux-ci, les glycosaminoglycanes destinées à une administration par voie orale regroupent un ensemble de substances, dont la chondroïtine et la glucosamine. La demande porte sur le retrait de l'Annexe V des produits à base de glycosaminoglycane approuvés en vertu du programme des produits de santé animale (PSA). En 2014, l'OPQ a déjà examiné une demande de reclassement pour des glycosaminoglycanes et leurs sels sous forme orale, de l'annexe IV à l'annexe V. L'INESSS avait été consulté et ne s'était pas opposé au reclassement de ces molécules considérant entre autres que les produits similaires pour usage humain sont disponibles hors annexe [Institut national d'excellence en santé et service sociaux (INESSS), 2014]. La nouvelle demande de reclassement est motivée par le fait que, dans le reste du Canada, les produits vétérinaires contenant des glycosaminoglycanes sous forme orale se retrouvent également hors annexe.

Objectif de la réponse de l'INESSS

Dans le but d'émettre un avis sur la possibilité de reclassement de ces produits, l'INESSS a consulté les caractéristiques des glycosaminoglycanes sous forme orale et les a analysées au regard du risque d'usage inapproprié par l'humain.

1 MÉTHODOLOGIE

Dans le but de répondre à la demande soumise par l'OPQ, l'INESSS a effectué :

- une revue sommaire de la littérature scientifique concernant l'innocuité de la glucosamine et de la chondroïtine par voie orale;
- une recherche dans le Compendium des produits vétérinaires (CPV) et le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques électronique (e-CPS);
- une recherche dans la base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN) de Santé Canada;
- une recherche de la base de données en ligne des effets indésirables de Santé Canada (MedEffet^{MC}) concernant l'innocuité de la glucosamine et de la chondroïtine;
- une demande au centre antipoison du Québec du nombre de cas d'exposition recensés;
- une analyse des documents fournis par le demandeur (demande, données et étiquetage).

1.1 Questions clés de recherche

La question de recherche ci-dessous est celle adressée par l'INESSS afin de répondre à la demande de l'OPQ.

Concernant les glycosaminoglycanes par voie orale destinées aux animaux, quels sont :

- les indications reconnues chez l'animal,
- les précautions à prendre par l'humain,
- les effets indésirables chez l'humain,
- la toxicité chez l'humain, et
- le risque d'usage inapproprié pour l'humain?

1.2 Stratégie de repérage d'information scientifique

Une recherche sommaire de la littérature dans la base de données PubMed a été effectuée à l'aide des mots clés suivants : « glucosamine », « chondroïtin », « toxicity », « adverse », « innocuity », « safety », « poisoning », « overdose ». Cette recherche a mené à plus de 3000 résultats. Le site Web du Memorial Sloan Kettering Cancer Center a également été consulté pour sa base de données sur l'innocuité des produits de santé naturels chez l'humain. Les études cliniques citées sur ce site ont été consultées pour rapporter les contre-indications, précautions et effets indésirables.

Le compendium des produits vétérinaires (CPV), le compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (e-CPS) et plusieurs sites web gouvernementaux, dont Santé Canada et la FDA, ont également été consultés.

La recherche dans la base de données en ligne des effets indésirables Canada Vigilance a été effectuée avec les termes « glucosamine » et « chondroïtin » sur la période allant du 1^{er} janvier 1965 au 31 octobre 2021. Aucune autre limite n'a été ajoutée.

Les emballages et feuillets d'informations fournis par l'ICSA ont également été consultés.

1.3 Critères de sélection des études

La sélection des études a été effectuée par une professionnelle scientifique. Certains critères ont été considérés afin de trier les publications, dont la langue et l'année de publication. Par exemple, les études dans lesquelles l'innocuité n'était pas suffisamment décrite n'ont pas été retenues.

1.4 Appréciation des publications

La qualité méthodologique des publications n'a pas été formellement évaluée à l'aide de grilles d'évaluation.

1.5 Analyse et synthèse des informations recueillies

L'ensemble des informations recueillies a été analysé et présenté en fonction des paramètres d'intérêt sous forme d'une synthèse narrative analytique.

2 CARACTÉRISTIQUES DES PRODUITS

Le sulfate de chondroïtine et le sulfate de kératane sont des exemples de glycosaminoglycanes alors que la glucosamine est un précurseur chimique de leur synthèse [Messonnier, 2011].

2.1 Indications des glycosaminoglycanes par voie orale chez l'animal et chez l'humain

Selon les informations du fabricant, le produit Synovi G4® contient 450 mg de glucosamine, ainsi que plusieurs autres ingrédients médicinaux, et est indiqué pour soutenir la santé de la fonction articulaire, la fonction de la hanche, la flexibilité et le cartilage chez le chien [Bayer Animal Health, 2018]. D'ailleurs, tous les produits destinés aux chats, aux chiens ou aux chevaux, contenant des glycosaminoglycanes et formulés pour la voie orale, possèdent des indications similaires.

Les sels de glucosamine et de chondroïtine sont des produits également utilisés par voie orale chez l'humain pour soulager la douleur associée à l'ostéoarthrite, protéger contre la détérioration du cartilage et maintenir la santé des articulations [Association des Pharmaciens du Canada, 2022; Santé Canada, 2019; Santé Canada, 2018].

2.2 Contre-indications et précautions pour les humains

Les produits destinés aux animaux peuvent comporter certains risques pour les humains. En ce sens, l'étiquette du produit Synovi G4® indique de tenir le produit loin de la portée des enfants [Bayer Animal Health, 2018].

La glucosamine est produite à partir de la carapace des homards, des crabes et des crevettes [Dahmer et Schiller, 2008]. Cependant, les protéines antigéniques associées aux allergies aux fruits de mer ne se trouvent pas dans la carapace [Dahmer et Schiller, 2008]. Chez l'humain, plusieurs références soulignent tout de même que les personnes présentant des allergies aux mollusques et aux crustacés devraient éviter la glucosamine [Association des Pharmaciens du Canada, 2022; Dahmer et Schiller, 2008]. Par ailleurs, les monographies du sulfate de chondroïtine ou de glucosamine pour usage chez l'humain recommandent aux femmes enceintes ou qui allaitent d'éviter de consommer de la glucosamine ou de la chondroïtine, sans toutefois en préciser la raison [Association des Pharmaciens du Canada, 2022; Santé Canada, 2019; Santé Canada, 2018].

Selon certains auteurs, les patients souffrant d'une maladie du foie doivent éviter de prendre de la glucosamine, car elle est largement métabolisée par le foie et il existe des rapports de cas de lésions ou de toxicité hépatiques avec cette molécule [Cerdeira *et al.*, 2013; Smith et Dillon, 2009].

2.3 Effets indésirables et toxicité pour les humains

2.3.1 Innocuité de la glucosamine et de la chondroïtine dans les formulations destinées aux humains

Selon le site du Sloan Kettering Institute, la glucosamine pourrait causer de la nausée, de la diarrhée, des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des démangeaisons, des éruptions cutanées, une perte de mémoire temporaire, une baisse de la pression sanguine, de la somnolence et des difficultés respiratoires [Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2021]. Une revue systématique avec méta-analyse ayant pour but d'analyser l'efficacité de 1200 à 1500 mg par jour de glucosamine dans l'ostéoarthrite douloureuse de la mâchoire chez l'humain a par ailleurs rapporté quelques effets indésirables associés à la prise de glucosamine [Melo *et al.*, 2018]. Parmi les 3 études cliniques retenues regroupant un total de 158 participants, dont 81 dans les groupes qui recevaient de la glucosamine, les effets indésirables suivants ont été rapportés: troubles gastro-intestinaux, dyspepsie, douleur abdominale, nausée, étourdissement et contrôle insuffisant de la douleur [Melo *et al.*, 2018]. Aucun effet indésirable grave n'a été mentionné dans l'article. Une autre revue systématique avec méta-analyse évaluant l'efficacité et l'innocuité de doses usuelles recommandées de glucosamine et de chondroïtine (soit 1500 mg et 800 à 1200 mg par jour, respectivement) pour le traitement de l'ostéoarthrite a rapporté les effets indésirables suivants : diarrhée, douleur abdominale, nausée et maux de tête et autres (non spécifiés) [Zhu *et al.*, 2018]. Or, selon cette revue avec méta-analyse, aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables n'a été démontrée entre le groupe traité par la glucosamine ou la chondroïtine et le groupe ayant reçu un placebo (RR : 1,13, IC 95% : 0,93-1,38) [Zhu *et al.*, 2018]. De plus, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans l'article.

Certaines données préliminaires suggèrent que la prise de glucosamine chez les personnes qui prennent des anticoagulants, des médicaments antiplaquettaires, ou qui souffrent de diabète ou de glaucome peut engendrer des toxicités ou une aggravation de leur condition [Esfandiari *et al.*, 2017; Knudsen et Sokol, 2008; Pham *et al.*, 2007; Marshall *et al.*, 2006]. Selon Marshall et ses collaborateurs, certaines données suggèrent que la glucosamine et la chondroïtine aux doses usuelles recommandées n'ont pas d'effet négatif sur le contrôle glycémique à court terme chez les patients dont le diabète est bien contrôlé, ou chez ceux qui n'ont pas de diabète ou d'intolérance au glucose, mais que la glucosamine pourrait aggraver la condition des personnes atteintes d'intolérance au glucose ou de diabète qui ne sont pas traitées ou diagnostiquées [Marshall *et al.*, 2006]. Ils précisent par ailleurs qu'aucune donnée ne suggère que les résultats à long terme devraient être différents (avis d'experts), bien que ces effets demeurent inconnus [Marshall *et al.*, 2006]. Par ailleurs, Dostrovsky et ses collaborateurs, dans leur revue systématique datant de 2011, concluent que les effets de la glucosamine sur le métabolisme du glucose demeurent controversés. Cette revue systématique regroupe 11 études évaluant spécifiquement les effets de la glucosamine, par voie orale ou intraveineuse, sur le métabolisme du glucose. Les participants recevaient 1500 mg par jour de glucosamine par voie orale dans la majorité de ces

études, cependant l'une d'elles évaluait l'administration de 3000 à 6000 mg de glucosamine en dose unique par voie orale [Dostrovsky *et al.*, 2011]. Quelques études retenues pour la méta-analyse (3/11) ne comprenaient aucun comparateur, et seulement 6 études étaient à répartition aléatoire avec un groupe contrôle [Dostrovsky *et al.*, 2011]. Par ailleurs, le nombre de participants était généralement faible, soit entre 12 et 40 participants par étude et la durée de traitement plutôt courte (1 à 90 jours) [Dostrovsky *et al.*, 2011]. Parmi les 11 études retenues, seulement 4 ont détecté un effet statistiquement significatif de la glucosamine sur le métabolisme du glucose, quoique de faible importance cliniquement [Dostrovsky *et al.*, 2011]. Bien que cette revue systématique rassemble des données datant de plus de 10 ans et comporte plusieurs limites, aucune autre revue systématique plus récente ou de meilleure qualité méthodologique sur le sujet n'a été repérée dans nos recherches. Par ailleurs, les effets possibles de la glucosamine sur le métabolisme du glucose n'étaient pas inclus parmi les paramètres d'intérêt à l'étude dans les revues systématiques plus récentes et les caractéristiques des participants variaient entre les études retenues, les personnes diabétiques étant exclues dans au moins deux de ces études [Kwoh *et al.*, 2014; Haghighat *et al.*, 2013]. Bien que ces revues systématiques ne mentionnent pas d'effets négatifs de la glucosamine sur le métabolisme du glucose, l'une d'elles rapporte des effets indésirables « autres » non spécifiés [Melo *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2018]. Le site du Memorial Sloan Kettering suggère tout de même d'effectuer un suivi chez les personnes diabétiques [Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2021].

Quatre rapports de cas de lésions au foie ou d'hépatotoxicité, d'hépatite auto-immune et d'hépatite aiguë cholestatique suivant la prise de glucosamine ou de chondroïtine ont également été recensés, aucun autre élément ne semblait pouvoir expliquer ces effets indésirables [von Felden *et al.*, 2013; Ebrahim *et al.*, 2012; Smith et Dillon, 2009; Ossendza *et al.*, 2007]. Les doses de glucosamine n'étaient pas mentionnées dans toutes les publications, mais elles étaient de 1500 mg et de 2460 mg par jour pour deux des publications rapportées. Chez la personne atteinte d'hépatite aiguë cholestatique, seul l'arrêt de la glucosamine pendant 8 semaines a conduit à une normalisation des paramètres hépatiques, suggérant que la glucosamine était possiblement en cause [Ossendza *et al.*, 2007]. Selon le cas rapporté, la durée de traitement avec la glucosamine avant de consulter un professionnel variait entre 2 et 8 semaines [von Felden *et al.*, 2013; Ebrahim *et al.*, 2012; Smith et Dillon, 2009; Ossendza *et al.*, 2007].

Par ailleurs, un cas de néphropathie chronique a également été rapporté chez une personne diabétique suivant la prise de 1200 mg de glucosamine par jour pendant 3 ans [Gueye *et al.*, 2016]. Tous les tests au niveau des reins et de la prostate se sont avérés normaux, néanmoins l'arrêt de la glucosamine pendant 3 semaines a permis à la personne de récupérer une fonction rénale normale [Gueye *et al.*, 2016].

2.3.2 Doses de glucosamine et de chondroïtine maximales recommandées chez l'humain

La dose maximale de glucosamine ou de chondroïtine par voie orale chez l'humain n'est pas mentionnée dans les références consultées ni la toxicité à long terme de fortes doses. Par contre, la dose thérapeutique de glucosamine recommandée pour l'homme est d'environ 1500 mg par jour dans le traitement de l'ostéoarthrite, alors que la dose recommandée de chondroïtine est d'environ 800 à 1200 mg par jour [Santé Canada, 2019; Santé Canada, 2018; Herrero-Beaumont *et al.*, 2007; Pavelká *et al.*, 2002]. Or, une dose unique de 6000 mg de glucosamine aurait été administrée par voie orale chez 5 volontaires sains, mais aucun effet indésirable n'a été rapporté par les auteurs [Laferrère *et al.*, 2004]. Selon l'e-CPS, des humains ont également reçu 100 g de glucosamine par voie intraveineuse en 1 heure sans effets indésirables [Association des Pharmaciens du Canada, 2022]. De plus, la perfusion intraveineuse de 9,7 g de glucosamine sur 300 minutes chez 10 volontaires sains n'a engendré aucun effet indésirable, cependant un sujet parmi 5 autres volontaires a rapporté un mal de tête à la suite de l'injection de 30,5 g de glucosamine [Monauni *et al.*, 2000]. Par ailleurs, l'administration par voie orale d'une dose unique de 4 g de chondroïtine chez 20 volontaires sains a été bien tolérée [Volpi, 2002].

2.3.3 Quantité de glucosamine et de chondroïtine dans les formulations pour animaux et le risque de consommation inappropriée par l'homme

Selon le fabricant, chaque comprimé croquable (7,2 g) pour chien dans le produit Synovi G4[®] contient 450 mg de glucosamine d'origine crustacée, soit approximativement le tiers de la dose quotidienne recommandée aux humains. Par conséquent, une personne ayant consommé un comprimé pour chien n'aurait probablement aucune réaction néfaste. En revanche, les concentrations de glucosamine et de chondroïtine dans les produits destinés à la voie orale pour les chevaux sont nettement plus élevées. Le produit Acti-flex[®], par exemple, contient 8000 mg de sulfate de glucosamine et 4000 mg de sulfate de chondroïtine par 30 mL [Cox Veterinary Laboratory Inc., 2022]. Ainsi, la dose quotidienne recommandée chez les humains est atteinte en consommant 6 mL du produit destiné aux chevaux, l'équivalent d'environ 1 cuillère à thé.

En cas de surdosage, le feuillet d'informations du produit pour chiens recommande de consulter un professionnel de la santé [Bayer Animal Health, 2018]. Certes, le fabricant cherche probablement à recommander aux propriétaires d'animaux de consulter un vétérinaire si leur animal consomme plus que la dose recommandée sur l'étiquette. Puisque la dose maximale n'est pas connue chez l'homme, cet avertissement est peu utile en cas d'intoxication aiguë. Malgré l'étiquetage et les avertissements, la consommation par des humains de produits destinés aux animaux peut survenir, ce qui a d'ailleurs été confirmé par un médecin vétérinaire consulté dans le cadre de ces travaux. D'ailleurs, l'arôme de *piña colada* contenu dans le produit Acti-flex[®] destiné aux chevaux pourrait inciter les humains à en consommer. Bien que le risque de toxicité d'une consommation de fortes doses de glucosamine et de chondroïtine à long terme chez l'humain ne puisse être écarté, les données sont toutefois rassurantes.

Lorsqu'ils sont commercialisés sous forme orale destinée pour l'humain, les sels de glucosamine et de chondroïtine sont classés hors annexe. Pour être classée dans cette catégorie, une substance doit être réputée suffisamment sécuritaire pour être utilisée sans la supervision d'un professionnel de la santé. En contrepartie, l'information recueillie ne permet pas d'évaluer le risque pour les humains des produits utilisés en association aux glycosaminoglycanes dans les préparations destinées aux animaux (p. ex. créatine, curcuma, extrait de *Boswellia serrata*).

2.3.4 Innocuité de la glucosamine et de la chondroïtine selon les banques de données québécoises et canadiennes

Selon la base de données ToxiQC du centre antipoison du Québec, aucun cas d'exposition n'a été rapporté chez l'humain avec des produits à usage vétérinaire contenant du sulfate de glucosamine.

Selon la base de données MedEffet^{MC} de Santé Canada, 269 et 115 déclarations ont été répertoriées en lien avec les sels de glucosamine et de chondroïtine, respectivement [Gouvernement du Canada, 2022a]. Quoique certaines déclarations puissent concerner des produits vétérinaires, le site rapporte essentiellement des effets en lien avec des produits destinés aux humains. Parmi les déclarations sur la glucosamine, 182 comportent des effets dits graves, alors que ce nombre est de 88 pour la chondroïtine [Gouvernement du Canada, 2022a]. Parmi les effets indésirables graves de la glucosamine, 127 plaintes sont reliées à des affections gastro-intestinales très variées : certains se plaignent de flatulences, de diarrhées ou de nausées, alors que d'autres rapportent une hémorragie gastro-intestinale, une pancréatite ou du méléna. Des effets gastro-intestinaux graves similaires ont été rapportés dans 35 cas avec la chondroïtine. Les effets indésirables graves affectant le système nerveux (p. ex. vertiges, céphalées ou pertes de conscience) sont rapportés dans 127 cas avec la glucosamine et 27 cas avec la chondroïtine. Quinze plaintes associées à la glucosamine et 10 plaintes associées à la chondroïtine concernent des effets indésirables graves au niveau cutané (prurit, rash, érythème, urticaire, réaction d'hypersensibilité de type IV). Enfin, 5 plaintes associées à la glucosamine et 3 associées à la chondroïtine sont jugées graves en lien avec le système hématologique (un facteur de coagulation anormal, trois leucocytoses, une leucopénie) et aucun effet indésirable grave en lien avec le système endocrinien n'a été rapporté.

2.4 Disponibilité

Selon l'ICSA, environ 100 produits destinés à la voie orale contenant du chlorhydrate de glucosamine sont répertoriés dans le Compendium des produits vétérinaires (CPV) et la majorité de ces produits comportent un numéro de notification (NN). Ce NN est attribué aux produits de santé animale (PSA) considérés comme des médicaments à faible risque sous forme posologique qui servent à maintenir ou à améliorer la santé et le bien-être des animaux de compagnie et des animaux destinés à l'alimentation [Gouvernement du Canada, 2022b]. Depuis 2017, les modifications apportées au Règlement sur les

aliments et drogues permettent l'importation et la vente de PSA au Canada, lorsque les conditions suivantes sont satisfaites [Gouvernement du Canada, 2021] :

1. Les compagnies responsables de la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, la distribution et/ou l'entreposage des PSA se conforment aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) du Règlement sur les produits de santé naturels.
2. Tous les ingrédients actifs, homéopathiques et de médecine traditionnelle utilisés pour fabriquer un PSA sont décrits dans la Liste C : Produits de santé animale.
3. Les étiquettes de produits affichent la mention « Produit de santé animale/Veterinary Health Product », sont conformes aux règles d'étiquetage énoncées dans le Règlement sur les aliments et drogues et incluent toute notification obligatoire pertinente décrite dans la Liste C.
4. Les entreprises notifient leurs PSA à Santé Canada.
5. Les entreprises signalent toute réaction indésirable grave à Santé Canada.

La liste C indique les substances médicamenteuses actives, homéopathiques et traditionnelles qui peuvent entrer dans la composition d'un PSA [Gouvernement du Canada, 2022b]. Elle comprend depuis 2017 le sulfate de chondroïtine ainsi que 3 sels de glucosamine (acétyl, chlorhydrate, sulfate) pour administration par voie orale chez les chats, les chiens et les chevaux non destinés à l'alimentation [Gouvernement du Canada, 2022b]. Comme le sulfate de glucosamine et le sulfate de chondroïtine sont mis à la disposition des humains à des concentrations similaires, un risque de confusion pourrait survenir entre les contenants destinés aux humains et ceux réservés aux animaux. Le fabricant doit toutefois se conformer à une directive d'étiquetage pour les produits vétérinaires de santé à faible risque, selon les informations sur le site du gouvernement du Canada [Gouvernement du Canada, 2021]. La mention : « Produit de santé animale / Veterinary Health Product » doit obligatoirement figurer sur les étiquettes des PSA [Gouvernement du Canada, 2021].

3 ANALYSES SELON LES FACTEURS D'INCLUSION À L'ANNEXE V DE L'OFFICE DES PROFESSIONS DU QUÉBEC

Le Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments établit cinq catégories de médicaments et chacune d'elles fait l'objet d'une annexe (I à V) [Gouvernement du Québec, 2021]. Les facteurs d'inclusion des substances aux annexes établis par l'Office des professions du Québec regroupent les différents thèmes et principes chapeautant la classification d'un médicament [Office des professions du Québec, 2021]. Les six facteurs d'inclusions utilisés pour classer un produit en annexe V ont donc été analysés au regard des glycosaminoglycanes sous formulation administrée par voie orale.

3.1 Besoin initial et indication thérapeutique

- Facteur 5.1 : Le médicament ou le produit nécessite des précisions de la part d'un professionnel quant à son mode d'utilisation.

L'ICSA stipule que les glycosaminoglycanes approuvés par le programme des PSA sont utilisés pour maintenir ou promouvoir la santé et le bien-être des animaux, qu'ils ne sont pas utilisés pour traiter, prévenir ou guérir des maladies et que, par conséquent, ils ne nécessitent pas de précisions de la part d'un professionnel.

L'INESSS considère que la posologie sur l'étiquette résume bien le mode d'utilisation de ces produits administrés par voie orale. Les précisions de la part d'un professionnel ne seraient donc pas nécessaires.

- Facteur 5.2 : Le médicament est utilisé à titre préventif pour une condition fréquente ne nécessitant pas un diagnostic préalable.

L'ICSA considère que ces produits sont destinés uniquement au maintien et à la promotion de la santé et qu'un diagnostic préalable n'est pas requis.

Aucune évaluation des informations concernant la santé animale n'a été effectuée, puisque cela dépasse le mandat de l'INESSS. En revanche, chez l'humain, un diagnostic d'ostéoarthrite n'est pas nécessaire pour consommer de la glucosamine ou de la chondroïtine.

3.2 Interactions médicamenteuses et effets indésirables

- Facteur 5.3 : L'expertise d'un professionnel peut être rendue nécessaire pour la sélection appropriée d'un médicament par le propriétaire d'un animal en raison des effets indésirables, des allergies ou des interactions médicamenteuses cliniquement significatives qui peuvent se produire.

Selon l'ICSA, l'expertise d'un professionnel n'est pas nécessaire, car les produits approuvés sont limités à une utilisation pour le maintien et la promotion de la santé. Le programme des PSA exige des mises en garde sur l'étiquette des produits approuvés comme condition d'approbation.

Aucune évaluation des informations concernant la santé animale n'a été effectuée, puisque cela dépasse le mandat de l'INESSS. Cependant, les glycosaminoglycanes sont généralement sécuritaires et bien tolérés chez les humains. Tel que mentionné précédemment, certaines données suggèrent que la prise de glucosamine chez les personnes qui prennent des anticoagulants, des médicaments antiplaquettaires, ou qui souffrent de diabète ou de glaucome peut engendrer des toxicités ou une aggravation de leur condition [Esfandiari *et al.*, 2017; Knudsen et Sokol, 2008; Pham *et al.*, 2007; Marshall *et al.*, 2006]. Néanmoins, les produits destinés aux humains contenant de la glucosamine sont disponibles hors annexe.

3.3 Durée d'utilisation et suivi

- Facteur 5.4 : Une utilisation du médicament au-delà de la recommandation du fabricant peut empêcher de détecter chez un animal une maladie plus grave.

L'ICSA énonce que ces produits ne sont pas des médicaments de traitement, ils n'empêcheraient pas la détection de maladies plus graves.

Aucune évaluation des problèmes de santé animale n'a toutefois été effectuée, puisque cela dépasse le mandat de l'INESSS.

3.4 Dépendance, abus et usage illicite

- Facteur 5.5 : Le médicament peut poser des problèmes de santé à un animal s'il est utilisé de manière inadéquate et immodérée.

L'ICSA soutient que Santé Canada a déterminé que les glycosaminoglycanes par voie orale sont à faible risque. Les avertissements nécessaires sont appliqués par Santé Canada.

En effet, les sels de glucosamine et de chondroïtine font partie de la liste C du programme de PSA de Santé Canada et sont considérés comme des médicaments à faible risque. Aucune évaluation des problèmes de santé animale n'a toutefois été effectuée, car cela dépasse le mandat de l'INESSS. Cependant, leur utilisation de manière inadéquate par les humains ne leur causerait probablement aucun tort.

- Facteur 5.6 : L'action pharmacologique du médicament peut entraîner une possibilité d'usage à des fins non médicales susceptibles de provoquer des effets indésirables pour un animal.

L'ICSA considère que la glucosamine est un produit nutraceutique et non un médicament, elle n'entraîne pas d'accoutumance et n'est pas un médicament susceptible de faire l'objet d'un abus.

Les caractéristiques de la glucosamine et de la chondroïtine sont effectivement peu susceptibles d'engendrer de la dépendance et sont par ailleurs déjà disponibles en vente libre pour l'humain.

4 AUTRES JURIDICTIONS

Selon l'ICSA, les produits à base de glycosaminoglycanes actuellement vendus au Canada doivent être enregistrés par le programme des PSA et n'ont aucune restriction de vente dans les autres provinces du Canada ni au niveau mondial.

Aux États-Unis, ces produits peuvent être achetés directement en ligne. Puisqu'ils ne sont pas considérés comme des médicaments, ils ne se retrouvent pas sur la liste des médicaments autorisés, appelée le livre vert, de la Food and Drug Administration (FDA).

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Considérant que :

- les glycosaminoglycanes sont généralement bien tolérés et sécuritaires pour l'humain;
- les produits similaires pour un usage humain sont disponibles hors annexe;
- la mention « Produit de santé animale / Veterinary Health Product » présente sur l'étiquette des produits de santé animale à faible risque selon la réglementation canadienne contribue à éviter la confusion avec les produits destinés aux humains;
- aucun cas d'exposition chez l'humain avec des produits destinés aux animaux n'a été rapporté au centre antipoison du Québec.

L'INESSS n'est pas en défaveur du reclassement des glycosaminoglycanes sous forme orale, d'un point de vue strictement orienté vers la sécurité humaine.

L'INESSS n'a toutefois pu se prononcer sur les facteurs suivants :

- le besoin d'un diagnostic ou de précisions sur le mode d'utilisation des glycosaminoglycanes sous forme orale de la part d'un professionnel pour la condition traitée chez l'animal;
- les risques d'effets indésirables, d'allergie ou d'interactions médicamenteuses de ces produits chez l'animal;
- les risques d'intoxication aiguë, ou d'une exposition prolongée ou inadéquate aux glycosaminoglycanes sous forme orale chez l'animal.

RÉFÉRENCES

- Association des Pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 2022.
- Bayer Animal Health. DVM(R) Synovi G4(R) Joint Health. 2018.
- Cerda C, Bruguera M, Parés A. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 2013;19(32):5381.
- Cox Veterinary Laboratory Inc. Acti-Flex(R) [site Web]. 2022. Disponible à : <https://coxvetlab.com/shop/acti-flex/> (consulté le 2022-02-16).
- Dahmer S et Schiller R. Glucosamine. *American family physician* 2008;78(4):471-6.
- Dostrovsky NR, Towheed TE, Hudson RW, Anastassiades TP. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(4):375-80.
- Ebrahim V, Albeldawi M, Chiang DJ. Acute liver injury associated with glucosamine dietary supplement. *Case Reports* 2012;2012:bcr2012007665.
- Esfandiari H, Pakravan M, Zakeri Z, Ziaie S, Pakravan P, Ownagh V. Effect of glucosamine on intraocular pressure: a randomized clinical trial. *Eye* 2017;31(3):389-94.
- Gouvernement du Canada. Recherche dans la base de données en lignes des effets indésirables de Canada Vigilance [site Web]. 2022a. Disponible à : <https://cvp-pcv.hc-sc.gc.ca/arq-rei/index-fra.jsp> (consulté le 2022-02-24).
- Gouvernement du Canada. Liste C : Produits de santé animale [site Web]. 2022b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/resistance-aux-antibiotiques-antimicrobiens/animaux/produits-veterinaires-sante/liste-c.html> (consulté le 2022-02-28).
- Gouvernement du Canada. À propos du programme de notification PSA [site Web]. 2021. Disponible à : <https://health-products.canada.ca/vhp-psa/fr/about/2> (consulté le 2022-03-01).
- Gouvernement du Québec. Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments. Gouvernement du Québec : Éditeur officiel du Québec; 2021(MàJ2021).
- Gueye S, Saint-Cricq M, Coulibaly M, Goumri N, Guilbeau-Frugier C, Quentin H, et al. Chronic tubulointerstitial nephropathy induced by glucosamine: a case report and literature review. *Clinical nephrology* 2016;86(2):106.
- Haghighat A, Behnia A, Kaviani N, Khorami B. Evaluation of Glucosamine sulfate and Ibuprofen effects in patients with temporomandibular joint osteoarthritis symptom. *J Res Pharm Pract* 2013;2(1):34-9.

- Herrero-Beaumont G, Ivorra JAR, del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2007;56(2):555-67.
- Institut canadien de la santé animale (ICSA). À propos de nous. [site Web]. 2022. Disponible à : <https://www.cahi-icsa.ca/fr/> (consulté le 2022-03-02).
- Institut national d'excellence en santé et service sociaux (INESSS). Analyse concernant la demande de l'Office des professions de reclasser les glycosaminoglycanes et leurs sels sous forme orale, pour usage vétérinaire, de l'annexe IV à l'annexe V. 2014.
- Knudsen JF et Sokol GH. Potential Glucosamine-Warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: Case report and review of the literature and MedWatch database. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2008;28(4):540-8.
- Kwoh CK, Roemer FW, Hannon MJ, Moore CE, Jakicic JM, Guermazi A, et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(4):930-9.
- Laferrère B, García-Lorda P, Russell CD, Pi-Sunyer FX. Effect of oral glucosamine sulfate on serum leptin levels in human subjects. *Nutrition* 2004;20(3):321.
- Marshall PD, Poddar S, Tweed EM. Do glucosamine and chondroitin worsen blood sugar control in diabetes? 2006;
- Melo G, Casett E, Stuginski-Barbosa J, Guerra E, Fernandes D, Porporatti A, et al. Effects of glucosamine supplements on painful temporomandibular joint osteoarthritis: a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation* 2018;45(5):414-22.
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Glucosamine [site Web]. 2021. Disponible à : <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/glucosamine> (consulté le 2022-03-02).
- Messonnier S. *The Natural Vet's Guide to Preventing and Treating Arthritis in Dogs and Cats*. New World Library; 2011.
- Monauni T, Zenti MG, Cretti A, Daniels MC, Targher G, Caruso B, et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes* 2000;49(6):926-35.
- Office des professions du Québec. Les facteurs d'inclusion des substances guidant l'Office des professions dans la classification des médicaments. 2021.
- Ossendza RA, Grandval P, Chinoune F, Rocher F, Chapel F, Bernardini D. Hépatite aiguë cholestatique à la Glucosamine forte®. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2007;31(4):449-50.

- Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine* 2002;162(18):2113-23.
- Pham T, Cornea A, Jenkins A, Blick KE, Scofield RH. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. *The American journal of the medical sciences* 2007;333(6):333-9.
- Santé Canada. Chondroitin sulfate. Canada; 2019.
- Santé Canada. Glucosamine sulfate. Canada; 2018.
- Smith A et Dillon J. Acute liver injury associated with the use of herbal preparations containing glucosamine: three case studies. *Case Reports* 2009;2009:bcr0220091603.
- Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(10):768-77.
- von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2013;51(3):219-23.
- Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2018;13(1):170.

ANNEXE A

Lettre de l'Office des professions du Québec à l'INESSS



PAR COURRIEL

Le 16 février 2022

Madame Catherine Truchon
Directrice
Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3

Objet : *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* – Demande de reclassement d'un médicament

Madame la Directrice,

L'Office des professions du Québec (Office) a reçu des demandes de reclassement des médicaments suivants :

- Pedialyte, de l'annexe III du *Règlement sur les conditions et modalités de vente des médicaments* (RLRQ, c. P-10, r. 12) (Règlement) à hors annexe;
- Naproxène sodique 220 mg de l'annexe II à l'annexe III du Règlement;
- Les substances suivantes en santé animale :
 - Glycosaminoglycane (formes pharmaceutiques destinées à une administration par voie orale), de l'annexe V du Règlement à hors annexe;
 - Imidaclopride (Avantage II, K9 Advantix II et Avantage Multi), de l'annexe V du Règlement à hors annexe;
 - Monensin sodique, de l'annexe IV à l'annexe V du Règlement;
 - Salinomycine sodique, de l'annexe IV à l'annexe V du Règlement.

Selon l'article 37.1 de la *Loi sur la pharmacie* (RLRQ, c. P-10), l'Office, après consultation de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), du Collège des médecins du Québec (CMQ), de l'Ordre professionnel des médecins vétérinaires du Québec (OMVQ) et de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), peut, par règlement, établir des catégories de médicaments et déterminer pour chacune, s'il y a lieu, par qui et suivant quelles conditions et modalités de tels médicaments peuvent être vendus. Ces règles peuvent différer pour un même médicament selon qu'il est destiné à la consommation humaine ou animale.

...2

800, place D'Youville, 10^e étage
Québec (Québec) G1R 5Z3
Téléphone : 418 643-6912
Sans frais : 1 800 643-6912
Télécopieur : 418 643-097
www.opq.ouqv.qc.ca

Conformément à cet article, la présente vise à consulter l'INESSS sur ces demandes de reclassement. Le personnel chargé de répondre à la présente consultation pourra télécharger la documentation afférente à ces demandes de reclassement au moyen des liens suivants :

- Pour le Pedialyte et le Naproxène sodique 220 mg : <https://partage.opq.gouv.qc.ca/index.php/s/f5qn9zPr5sXqANQ>. Le mot de passe qui lui sera exigé pour procéder au téléchargement est le suivant : 2mNqGw9A2.
- Pour le Glycosaminoglycane, l'Imidaclopride, le Monensin sodique et le Salinomycine sodique : <https://partage.opq.gouv.qc.ca/index.php/s/GQIGc3lfeivn4NY>. Le mot de passe qui lui sera exigé pour procéder au téléchargement est le suivant : t4X4KKmw9.

Pour toute question sur cette consultation, je vous invite à communiquer avec monsieur Charles Gagnon, de la Direction de la veille et des orientations de l'Office. Vous pourrez le joindre par courriel à l'adresse charles.gagnon@opq.gouv.qc.ca. L'Office souhaiterait recevoir vos commentaires d'ici le vendredi 20 mai 2022.

Je vous remercie de votre collaboration habituelle et vous prie de recevoir, Madame la Directrice, mes salutations distinguées.

Le directeur de la veille et des orientations par intérim,



Gabriel Fontaine

- c. c. M^{me} Ann Lévesque, directrice adjointe, volets scientifique et transversal
Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé

¹ Les demandes concernant le Pedialyte®, le naproxène et les autres produits vétérinaires sont adressées dans des rapports distincts.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

