

Université de Montréal

**Nutrition enrichie et nutraceutiques dans l'arthrose canine et féline :
Une revue systématique et méta-analyse en 2022**

Par

Maude Barbeau-Grégoire

Département de biomédecine vétérinaire

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maître ès Sciences* (M. Sc)
en sciences vétérinaires, option pharmacologie

Décembre, 2022

© Maude Barbeau-Grégoire, 2022

Université de Montréal

Département de biomédecine vétérinaire, Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

**Nutrition enrichie et nutraceutiques dans l'arthrose canine et féline : Une revue
systématique et méta-analyse en 2022**

Présenté par

Maude Barbeau-Grégoire

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

M. Imourana Alassane-Kpembé
Président-rapporteur

M. Eric Troncy
Directeur de recherche

Mme Dominique Gagnon
Membre du jury

Résumé

L'arthrose (OA) est l'atteinte la plus répandue chez les animaux de compagnie et se manifeste par l'apparition de douleurs chroniques et d'incapacités fonctionnelles. En l'absence de remède, des composés comme les produits de santé naturels (PSN) ont gagné en popularité. Cette revue systématique, enregistrée sur PROSPERO (CRD42021279368), avait pour objectif d'examiner les preuves d'efficacité analgésique des PSN et de diffuser correctement les conclusions sur leur potentiel thérapeutique.

Quatre bases de données bibliographiques ont été consultées pour identifier les études testant leur efficacité sur l'OA canine et féline, naturelle ou induite. Après sélection des résultats de recherche, les données de qualité et d'efficacité ont été extraites à l'aide d'une grille d'évaluation originale basée sur les directives ARRIVE, CONSORT et l'outil d'évaluation CAMARADES. Ces grilles ont été préalablement validées : validation apparente, de contenu (interne / externe) et de construit (reproductibilité, répétabilité, sensibilité). Un consensus de 3 évaluateurs, de niveau d'expertise différent, était obligatoire pour chaque score attribué aux données extraites.

La méta-analyse montre des preuves solides d'efficacité des suppléments et des diètes thérapeutiques enrichies d'acides gras en oméga-3 dans le traitement de l'OA, et le cannabidiol présente des preuves prometteuses. Les formulations de sulfate de glucosamine/chondroïtine ne présentent toutefois aucun intérêt et ne doivent plus être recommandées dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie articulaire dégénérative des animaux de compagnie.

Les résultats obtenus soulignent un manque évident de preuves pour supporter la recommandation d'utilisation de nombreux nutraceutiques et dénotent la nécessité de mettre en place des procédures normalisées de bonne pratique clinique pour de futurs essais.

Mots-clés : Arthrose ; Douleur, Animal ; Suppléments alimentaires ; Produits de santé naturels ; Produits de santé animale ; Qualité méthodologique ; Évidences scientifiques ; Validation métrologique.

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common disease in pets and manifests itself as chronic pain and functional disability. In the absence of a cure, compounds such as natural health products (NHPs) have gained popularity. This systematic review, registered on PROSPERO (CRD42021279368), aimed to examine the evidence for analgesic efficacy of NHPs and to properly disseminate findings on their therapeutic potential.

Four bibliographic databases were searched to identify studies testing their efficacy in natural and induced canine and feline osteoarthritis. After selection of the search results, quality and efficacy data were extracted using an original evaluation grid based on the ARRIVE and CONSORT guidelines and the CAMARADES evaluation tool. The grids were previously validated: face, content (internal/external) and construct (reproducibility, repeatability, sensitivity) validation. A consensus of three evaluators, with different levels of expertise, was required for each score assigned to the extracted data.

The meta-analysis shows strong evidence of efficacy in OA for omega-3 enriched supplements and therapeutic diets, while cannabidiol shows promising evidence. Glucosamine/chondroitin sulphate formulations are of no value and should no longer be recommended for the therapeutic management of OA in pets.

The results highlight a clear lack of evidence to support the recommendation for use of many nutraceuticals and indicate the need for standardised good clinical practice procedures for future trials.

Keywords: Osteoarthritis; Pain, Animal; Dietary supplements; Natural health products; Animal health products; Methodological quality; Scientific evidence; Metrological validation.

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Liste des sigles et abréviations	11
Remerciements	20
Introduction	21
Chapitre 1 – Recensement de la littérature.....	23
1. Médecine factuelle	23
1.1. Définition	23
1.1.1. Processus de médecine factuelle en 5 étapes	23
1.2. Application de la médecine factuelle	24
1.3. Revues systématiques et méta-analyses	25
1.3.1. Définitions	25
1.3.1.1. Revues systématiques.....	25
1.3.1.2. Méta-analyses.....	26
1.3.2. Guides directeurs.....	26
1.3.2.1. Guides CONSORT et ARRIVE pour la rédaction d’essais	26
1.3.2.2. Guides PRISMA et CAMARADES pour la rédaction de revues systématiques et méta-analyses	27
1.3.2.3. Registre PROSPERO pour revues.....	28
2. Arthrose.....	29
2.1. Informations générales	29

2.1.1. Définition	29
2.1.2. Épidémiologie	29
2.1.3. Étiologie	30
2.1.3.1 Facteurs de risque.....	31
2.1.4. Symptômes	31
2.1.5. Diagnostic.....	32
2.2. Douleurs arthrosiques.....	33
2.2.1. Physiopathologie	33
2.2.2. Évaluation de la douleur.....	36
2.2.2.1. Évaluations structurelles et histologiques	37
2.2.2.2. Évaluations par biomarqueurs	39
2.2.2.3. Instruments de métrologie clinique	47
2.2.2.4. Évaluations fonctionnelles	51
2.3. Traitements.....	52
2.3.1. Traitements conventionnels.....	53
2.3.2. Intervention chirurgicale	53
2.3.3. Thérapie cellulaire et médecine régénératrice.....	54
2.3.4. Nutrition enrichie et nutraceutiques	54
2.3.5. Traitements actuels.....	55
3. Nutrition enrichie et nutraceutiques	56
3.1. Informations générales	56
3.1.1 Définitions	56
3.1.2. Historique	56
3.2. Mécanismes d'action des nutraceutiques	58
3.2.1. Acides gras oméga-3	59

3.2.2. Collagène.....	62
3.2.3. Glucosamine et chondroïtine.....	62
3.2.4. Cannabinoïdes et autres.....	63
3.2.5. Défis et considérations	64
3.3. Évaluations réglementaires	64
3.3.1. Règlements sur les produits de santé naturel au Canada.....	64
3.3.1.1. Défis d'un règlement sur les nutraceutiques	66
3.3.2. Règlements sur les produits de santé animale au Canada	67
4. Études précédentes	68
4.1. Aragon et al. (2007)	68
4.2. Sanderson et al. (2009).....	68
4.3. Vandeweerd et al. (2012)	69
4.4. Nouvelle approche nécessaire	69
5. Objectifs et hypothèses de recherche	71
Chapitre 2 – Article du Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France	73
Chapitre 3 – Article du International Journal of Molecular Sciences	115
Chapitre 4 – Discussion.....	157
1. Nutrition enrichie et nutraceutiques dans l'arthrose canine et féline	157
1.1. Retour sur le projet de recherche.....	157
1.1.1. Validation des grilles d'évaluation de la Qualité et de l'Efficacité analgésique....	157
1.1.2. Résultats combinés de la Qualité et de l'Efficacité analgésique des essais (Catégories 1 à 5).....	158
1.1.3. Résultats des revues précédentes.....	159
1.1.4. Mécanismes d'action potentiel des nutraceutiques.....	160
1.1.5. Discussion et conclusions sur les résultats	161

1.2. Perspectives des traitements pour l'arthrose	179
2. Revues systématiques et méta-analyses	181
3. Recherche littéraire et sélection des articles	184
3.1. Limitation des recherches.....	184
4. Évaluation de la qualité.....	186
4.1. Risque de biais	186
4.2. Qualité méthodologique	187
4.3. Force des évidences scientifiques	188
5. Évaluation d'efficacité	193
5.1. Évaluation de l'efficacité	193
5.2. Taille d'effet.....	195
6. Limitations et perspectives du projet	197
6.1. Puissance statistique.....	197
6.2. Perspectives du projet.....	199
Chapitre 5 – Conclusion.....	201
Bibliographie.....	203

Liste des tableaux

Tableau 1. Principaux biomarqueurs présentement investigués pour leur rôle en OA.....	42
Tableau 2. Instruments de métrologie clinique pour évaluation de la douleur chez les chiens et chats.....	49
Tableau 3. Présentation par catégorie de la dose approximative, durée, fréquence et niveau d'efficacité des essais cliniques portant sur la nutrition thérapeutique et les nutraceutiques dans l'arthrose canine et féline.....	163
Tableau 4. Présentation de la dose quotidienne efficace moyenne, de l'étendue des doses et du nombre d'essais comptabilisés pour les composés testés et prouvés efficaces plus d'une fois dans l'arthrose canine et féline.....	174
Tableau 5. Pondération des scores d'efficacité des contrôles négatifs en fonction du niveau de qualité de chaque essai.....	194

Article du Bulletin de l'Académie vétérinaire de France :

Tableau 1. Grille d'évaluation de la qualité des essais.....	82
Tableau 2. Présentation par catégorie des essais cliniques portant sur la nutrition thérapeutique et les nutraceutiques dans l'arthrose canine.....	85
Tableau 3. Pondération des scores d'efficacité en fonction du niveau de qualité de chaque essai.....	88
Tableau 4. Pondération des scores d'efficacité en fonction du niveau de qualité de chaque contrôle négatif des essais.....	89

Article du *International Journal of Molecular Sciences* :

Table 1. Quality assessment scale.....	120
Table 2. Presentation, by category, of clinical trials on therapeutic nutrition and nutraceuticals in canine and feline osteoarthritis.....	122
Table 3. Weighing of efficacy scores in function of quality of each trial.....	125

Liste des figures

Figure 1. Physiologie d'une articulation saine (A) et arthrosique (B).	36
Figure 2. Implications des acides gras polyinsaturés de moules vertes sur certaines voies inflammatoires de l'arthrose.....	61
Figure 3. Sources et métabolisme des acides gras oméga-3 et oméga-6.....	178

Article du Bulletin de l'Académie vétérinaire de France :

Figure 1. Diagramme de flux PRISMA des publications répertoriées sur l'utilisation de nutraceutiques et diètes thérapeutiques en arthrose canine.	90
Figure 2. Distribution des niveaux de qualité des essais des catégories 1 à 5.....	91
Figure 3. Répartition de l'efficacité des essais des catégories 1 à 5.	93
Figure 4. Score moyen (avec écart-type) d'efficacité codé pour le niveau de qualité des catégories 1 à 5.	95

Article du *International Journal of Molecular Sciences* :

Figure 1. PRISMA flowchart of publications on use of nutraceuticals and therapeutic diets in canine and feline OA.....	119
Figure 2. Distribution of quality levels of compound categories 1 to 5.....	127
Figure 3. Distribution of efficacy levels of compound categories 1 to 5.....	129
Figure 4. Average score (with standard deviation) of efficacy weighed for the quality level of categories 1 to 5.....	130

Liste des sigles et abréviations

4A-VET : Association VETérinaire d'Anesthésie et d'Analgésie Animales

AAs : Acide Ascorbique

AAHA : *American Animal Hospital Association* – Association américaine des hôpitaux pour animaux

ACVS : *American College of Veterinary Surgeons* – Collège américain des chirurgiens vétérinaires

ADAMTS : *A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs* – Désintégrine et métalloprotéinase à motifs thrombospondines

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AHC : Acide HydroxyCitrique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALA : *Alpha-Linolenic Acid* – Acide alpha-linolénique

ALT : ALanine aminoTransférase

Anti-NGF : *Antibody against the Nerve Growth Factor* – Anticorps du Facteur de croissance nerveuse

ARGS : Fragment d'aggrécane généré par l'aggrécanease avec le néoépitope ARGS

ARN : Acide RiboNucléique

ARNcirc : Acide RiboNucléique circulaire

ARNlnc : Acide RiboNucléique long non-codant

ARRIVE : *Animal Research Reporting In Vivo Experiments* – Rapports de recherche animale d'expériences *in vivo*

AST : ASpartate aminoTransférase

B-cell : Lymphocytes de type B

BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor* – Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BID : Deux fois par jour

BIPED : *Burden of disease, Investigative, Prognostic, Efficacy of intervention and Diagnostic* - Fardeau de la maladie, investigation, pronostic, efficacité d'intervention et diagnostic

BRPC : Bourse de Recherche de Premier Cycle

C : Cartilage

C2C : *Collagen type-II C-terminal cleavage neoepitope* – Néoépitope de clivage C-terminal du collagène de type II

CAMARADES : *Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies* – Approche collaborative de la méta-analyse et de l'examen des données animales issues d'études expérimentales

CB (1/2) : *CannaBinoid receptor (1/2)* – Récepteur cannabinoïde (1/2)

CBD : CannaBiDiol

CBPI : *Canine Brief Pain Inventory* – Inventaire bref de la douleur canine

CDC : *Centers for Disease Control and prevention* – Centres pour le contrôle et la prévention des maladies

CGRP : *Calcitonin Gene-Related Peptide* – Peptide relié au gène de la calcitonine

CI : *Confidence Interval* – Intervalle de confiance

CIIM : *Collagen type II Matrix metalloproteinase-derived fragment* – Fragment dérivé de la métalloprotéinase matricielle de collagène de type II

CM : ChromeMate

CMPS - Feline : *Glasgow Composite Measure Pain Scale – Feline* – Échelle de douleur à mesure composite de Glasgow - Félin

CMPS : *Glasgow Composite Measure Pain Scale* – Échelle de douleur à mesure composite de Glasgow

COAST : *Canine OsteoArthritis Staging Tool* – Outil de stratification de l'arthrose canine

CODI : *Cincinnati Orthopedic Disability Index* – Indice de handicap orthopédique de Cincinnati

Coll 2-1 NO2 : Forme nitrée de la région en triple hélice du collagène de type II

COMP : *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* – Protéine de matrice oligomérique du cartilage

CONSORT : *CONsolidated Standards Of Reporting Trials* – Normes consolidées de rapport d'essais

COX : CycloOXYgénase

CRP : *C-Reactive Protein* – Protéine C-réactive

CRPM : *C-Reactive Protein Metabolite* – Métabolite de la protéine C-réactive

CRSNG : Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et Génie

CS : Sulfate de Chondroïtine

CSOM : *Client Specific Outcome Measures* – Évaluation de la douleur par le propriétaire

CSU-CAP : *Colorado State University-Canine Acute Pain* – Université d'État du Colorado- Douleur aiguë canine

CSU-FAPS : *Colorado State University-Feline Acute Pain Scale* – Université d'État du Colorado- Échelle de douleur aiguë féline

Ctg : *Category* – Catégorie

CTX-I : Fragment de télopeptide C du collagène de type I

CTX-II : Fragment de télopeptide C du collagène de type II

Df : *Degrees of Freedom* – Degrés de liberté

DHA : *DcosaHexaenoic Acid* – Acide docosahexaénoïque

DMOAD : *Disease-Modifying OsteoArthritis Drug* – Médicament modificateur de l'arthrose

DMV : Direction des Médicaments Vétérinaires

EMB : *Evidence Based Medicine* – Médecine factuelle

EPA : *EicosaPentaenoic Acid* – Acide eicosapentaénoïque

ETA : *EicosaTetraenoic Acid* – Acide eicosatétraénoïque

F : Foie

FBC : FructoBorate de Calcium

FDA : *Food and Drug Administration* – Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments

FGS : *Feline Grimace Scale* – Échelle de grimaces félines

Fib 3-1/3-2 : Fibuline-3 peptide $\frac{1}{2}$

FMPI : *Feline Musculoskeletal Pain Index* – Indice de douleur musculo-squelettique féline

FSTL1 : *FolliSTatin-Like protein 1* – Protéine de type follistatine 1

GAG : GlycosAminoGlycane

GH : Hydrochlorure de Glucosamine

Glc-Gal-PYD : Glucosyl-Galactosyl PYriDinoline

GLM : *Green Lipped Mussels* – Moules vertes

GLMs : *General Linear Models* – Modèles linéaires généralisés

GREPAQ : Groupe de Recherche en Pharmacologie Animale du Québec

HA : *Hyaluronic Acid* – Acide hyaluronique

HCPI : *Helsinki Chronic Pain Index* – Indice de douleur chronique d'Helsinki

HVAS : *Hudson Visual Analog Scale* – Échelle visuelle analogique d'Hudson

IC : Intervalle de Confiance

IFN γ : InterFéroN- γ

IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor-1* – Facteur de croissance ressemblant à l'insuline-1

IgG : Immnuglobuline G

IL- (1 α /1 β /2/4/6/10) : InterLeukine- (1 α /1 β /2/4/6/10)

iNOS : *inductible Nitric Oxide Synthase* – Oxide nitrique synthase inductible

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Kg : Kilogramme

LMMs : *Linear Mixed Models* – Modèles linéaires mixtes

LOAD : *Liverpool OsteoArthritis in Dogs* – Arthrose canine Liverpool

LOX : LipOXygénase

LRT : *Likelihood Ratio Test* – Test du rapport de vraisemblance

LS : Liquide Synovial

LTB4 : LeucoTriène B4

LX : LipoXines

Mar : Marésines

Max : Maximum

Mg : Milligramme

MiARN : Micro Acide RiboNucléique

MICAT : *Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing* – Instrument de Montréal pour le dépistage de l'arthrose chez le chat

Min : Minimum

MMP- (3/13) : *Matrix MetalloProteinase- (3/13)* – Métalloprotéase matricielle- (3/13)

Mn : Manganèse

MS : Membrane Synoviale

N.d. : Non disponible

NGF : *Nerve Growth Factor* – Facteur de croissance nerveuse

N-glycans : Glycanes N-liés

NHPs : *Natural Health Products* – Produits de santé naturels

NPY : NeuroPeptide Y

NRS : *Numerical Rating Scale* – Échelles de cotation numérique

NSAIDs : *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* – Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

NSERC : *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada* – Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et Génie du Canada

NTX-I : Fragment N-Télopeptide du collagène de type I

Nutr. : *Nutraceuticals* – Nutraceutiques

O : Os sous-chondral

OA : *OsteoArthritis* – Arthrose

OARSI : *OsteoArthritis Research Society International* – Société internationale de recherche sur l'arthrose

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odds Ratio* – Rapport de cotes

PD : Protectines

PGE2 : ProstaGlandine E2

PICO : *Patient, Intervention, Comparison, Outcome* – Population, Intervention, comparaison, résultats

PIIANP : *Procollagen type IIA N-terminal Propeptide* – Procollagène de type IIA propeptide N-terminal

PIICP : *Procollagen type II C-terminal Propeptide* – Procollagène de type II propeptide C-terminal

PINP : *Procollagen type I N-terminal Propeptide* – Procollagène de type I propeptide N-terminal

POM : *Proportionnal Odds Model* – Modèle mixte à cotes proportionnelles

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* – Éléments de rapport préférés pour les revues systématiques et les méta-analyses

PSA : Produits de Santé Animale

PSN : Produits de Santé Naturels

PUFAs : *PolyUnsaturated Fatty Acids* – Acides gras polyinsaturés

RNA-seq : *RibNucleic Acid-sequencing* – Séquençage de l'ARN

Rv : Résolvines

S : Sérum

SAMe : S-Adenosyl L-Methionine

SD : *Standard Deviation* – Écart-type

SDS : *Simple Descriptive Scale* – Échelle descriptive simple

SI : Système Immunitaire

SID : Une fois par jour

SNoRE : *Sleep and Nighttime REstlessness* – Sommeil et agitation nocturne

SP : Substance P

SPMs : *Special Proresolving Mediators* – Médiateurs spéciaux de prorésolution

T-cell : Lymphocytes de type T

TGF β : *Transforming Growth Factor β* – Facteur de croissance transformant β

Th : *T helper cell* – Lymphocytes de type T auxiliaires

TIMP- (1/2) : *Tissue Inhibitor of matrix MetalloProteinase- (1/2)* – Inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase matricielle- (1/2)

TNF (α) : *Tumor Necrosis Factor (α)* – Facteur de nécrose tumorale (α)

Tregs : lymphocytes T régulateurs

TRPV (1) : *Transient Receptor Potential Vanilloid (1)* – Potentiel de récepteur transitoire vanilloïde (1)

U : Urine

UC-II : *Undenatured type II Collagen* – Collagène de type II non dénaturé

UNESP-Botucatu : *UNiversidade EStadual Paulista-Botucatu* – Université d'État Paulista-Botucatu

USA : *United States of America* – États-Unis d'Amérique

USD : *US Dollar* – Dollar américain

USRA : *Undergraduate Student Research Award* – Bourse de Recherche de Premier Cycle

VAS : *Visual Analog Scale* – Échelle visuelle analogique

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* – Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

WOMAC : *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis* – Arthrite Western Ontario et Universités McMaster

YKL-40 : Protéine 1 de type chitinase-3

Zn : Sulfate de Zinc

α -CTX-I : Télopeptide C non isomérisé du fragment de collagène de type I

β -CTX-I : Télopeptide C isomérisé du fragment de collagène de type I

*À Romain et à tous ceux qui ont été derrière moi,
mais qui ne liront probablement jamais cet ouvrage.*

Remerciements

Au professeur Éric Troncy,

Pour avoir repoussé mes limites et m'avoir fait confiance dans ce projet malgré ma naïveté de novice. Quel plaisir ce fut de poursuivre mon cheminement auprès de votre équipe. Plus que tout le reste, merci de m'avoir transmis cette passion et dévouement pour la recherche.

À la docteure Colombe Otis,

Pour tout le soutien, l'aide et les conseils que tu m'as apportés au cours des dernières années, un véritable honneur d'avoir pu te côtoyer !

Au docteur Maxim Moreau,

Pour tous les petits conseils qui n'ont pas de prix.

À mes collègues,

Qui ont toujours été présentes pour me motiver et me soutenir dans mes petites tempêtes et avec qui j'ai absolument adoré profiter des bons temps.

À mes parents Linda et Jean-Marc,

Sans qui tout ce chemin n'aurait simplement jamais été le même. Ce travail vous revient de droit, car vous avez été derrière chacun de mes pas et réussites.

À mon frère,

Qui m'a toujours épaulé et inspiré à voir grand.

À ma famille et amis,

Pour tous les encouragements et le support constant depuis le tout début de cette aventure.

Introduction

L'arthrose (OA) est la forme d'arthrite la plus fortement répandue (Johnson & Hunter, 2014; Park et al., 2017). La dénomination « arthrite » est largement utilisée pour désigner toute inflammation ou gonflement d'une articulation comme plus de 100 maladies articulaires y sont annexées (Peterson, 2020). Les atteintes peuvent variées en origine (ensemble de l'articulation, tissus entourant l'articulation ou autres tissus conjonctifs), mais les symptômes de raideurs musculaires et de douleur sont sensiblement toujours présents. L'arthrose, elle, est plus précisément associée à la dégénérescence irréversible du cartilage et au remaniement de l'organisation structurelle au sein de l'articulation synoviale. Il s'agit du trouble articulaire dégénératif le plus commun et le plus diagnostiqué tant chez l'humain que chez l'animal comme le soulignent Anderson et al. (2018) et d'autres publications (Felson et al., 2000; Mele, 2007; Zhang & Jordan, 2010). En effet, cette maladie atteint environ 14% des Canadiens (Gouvernement du Canada, 2020) et 25% des animaux de compagnie (Shearer, 2011). En médecine humaine, ces prévalences sont même susceptibles d'augmenter au cours des prochaines années en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence d'obésité dans nos sociétés (Johnson & Hunter, 2014; Zhang & Jordan, 2010). L'arthrose représente un fardeau accablant, non seulement pour la personne atteinte et la société, mais également pour le système de santé et l'économie (Ingram & Symmons, 2018; Leifer et al., 2022).

Alors que l'étiologie et la pathophysiologie complexe de la maladie ne sont toujours pas précisément définies, de nombreux facteurs et mécanismes sont mis en cause (Man & Mologhianu, 2014). Toutefois, la symptomatologie de cette condition musculosquelettique est bien caractérisée, la douleur étant le signe prédominant de la pathologie chez l'humain (Creamer, 2000; Zhang & Jordan, 2010) et probablement aussi chez les animaux. Les douleurs articulaires associées aux maladies articulaires et à l'OA figurent d'ailleurs parmi les plus importantes sources de consultation auprès d'un professionnel de la santé en médecine humaine (Ingram & Symmons, 2018; St. Sauver et al., 2013). L'objectif ultime des traitements est donc bien évidemment le contrôle de ces douleurs débilitantes (Hunter & Felson, 2006). Cependant, le manque de consensus quant à la pathogenèse complique considérablement le développement et le choix des soins à apporter.

Des traitements pharmaceutiques disponibles, aucun ne présente d'effet sur la progression de la maladie, ni n'est curatif. Les meilleurs traitements actuels reposent sur une approche plutôt conservatrice basée sur des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui ne sont malheureusement pas suggérés dans la prise en charge à long terme (Charlesworth et al., 2019). En effet, malgré leur efficacité éprouvée (Engelhardt et al., 1996), les AINS présentent fréquemment plusieurs effets secondaires comme des irritations gastro-intestinales, une néphrotoxicité et une hépatotoxicité (Mabry et al., 2021).

En l'absence de remèdes et d'alternatives, des composés tels que les produits de santé naturels (PSN), comme les nutraceutiques, ont gagné en popularité au cours des dernières décennies. Ce projet avait donc pour but d'examiner les différentes preuves de l'efficacité analgésique qui existe pour soulager la douleur arthrosique canine et féline, des PSN, et de diffuser un recueil complet sur le potentiel thérapeutique de ces produits dans la pratique vétérinaire. D'abord, une revue de l'importance et l'application de la médecine factuelle seront faites pour ensuite introduire l'OA, ses symptômes et les différentes techniques diagnostiques. Les douleurs arthrosiques seront davantage élaborées en plus d'une présentation des différentes méthodes d'évaluation. Ensuite, les traitements présentement accessibles et employés seront développés pour mener à la présentation de la position de la nutrition et des nutraceutiques dans la thérapie de l'OA. Suivant ce recensement de la littérature seront présentés les articles rédigés dans le cadre de ce projet de recherche (l'un en Français, et l'autre en Anglais, volontairement, afin de promouvoir au maximum la diffusion des résultats obtenus) ainsi que le protocole et les résultats obtenus avec cette approche de revue systématique et méta-analyse. Finalement, une discussion générale et des limitations rencontrées lors de cette étude seront présentées, suivies des perspectives et applications d'impact de ce projet.

Chapitre 1 – Recensement de la littérature

1. Médecine factuelle

1.1. Définition

La médecine factuelle (EBM) est connue comme étant « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données probantes actuelles pour prendre des décisions concernant les soins de chaque patient. La pratique de la médecine factuelle signifie donc d'intégrer l'expertise clinique individuelle aux meilleures preuves cliniques externes disponibles issues de la recherche systématique » (Sackett et al., 1996). Celle-ci se veut être la combinaison, oui des meilleures évidences scientifiques actuelles, mais également du jugement, de l'expérience acquise des praticiens et du contexte encadrant la situation du patient (Turner, 2014). La médecine factuelle a pour but de fournir l'approche la plus appropriée au patient en tenant compte du contexte décrit ci-dessus et en s'appuyant sur les meilleures preuves scientifiques actualisées (Texas A&M International University, 2020).

1.1.1. Processus de médecine factuelle en 5 étapes

L'utilisation pratique de la médecine factuelle est souvent décrite comme un processus en 5 étapes : Développement d'une question de recherche précise, recherche systématique des bases de données, évaluation critique des informations obtenues, application auprès du patient et évaluation de la performance de l'intervention clinique (Akobeng, 2005).

Le développement de la question de recherche, étant la première étape du processus EBM, est une étape cruciale pour l'obtention de données pertinentes dans l'intervention des cliniciens. Pour être efficace dans les recherches, cette question se doit d'être la plus précise possible afin de cibler la littérature la plus adéquate. D'ailleurs, certains modèles et outils existent pour guider les utilisateurs dans leurs démarches comme la stratégie « PICO »—*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*—qui veut qu'une question soit composée de 4 éléments essentiels soit la population, l'intervention, une comparaison ainsi que les résultats d'intérêts (Health Evidence™ 2009). Cette technique permet d'établir les bases nécessaires pour la suite de la démarche de recherche.

Une fois la question de recherche bien établie, vient ensuite le moment d'utiliser les différentes banques de données afin d'aller extraire les données de recherches scientifiques. Toujours à partir de la question de départ, il faut développer une stratégie de termes, ou mots-clés, à utiliser au sein des différentes bases. Encore une fois, ces termes doivent être le plus précis possible, tout en couvrant le sujet choisi de manière optimale, afin de relever de la littérature judicieuse et non superflue. Plusieurs bases de données sont disponibles, notamment sur le web, comme Pubmed, Embase, Medline ou encore Web of science. Bien évidemment, le choix de l'utilisation des bases de données doit être fait en tenant compte du domaine de recherche puisqu'elles ne possèdent pas toutes le même niveau de pertinence selon les champs d'études. À l'aide de critères d'inclusion et d'exclusion préétablis, les professionnels peuvent alors sélectionner, parmi les résultats obtenus, les informations qui se rapportent le mieux à leurs interrogations.

La recherche systématique étant terminée, les cliniciens doivent ensuite critiquer les rapports recueillis, principalement sur leur qualité, pour ne se fier qu'aux meilleures évidences scientifiques disponibles. À l'aide de leur expérience et de leur jugement acquis, ils sont alors en mesure d'intégrer ces preuves aux caractéristiques individuelles de leurs patients, proposant en conséquence, les options thérapeutiques les plus appropriées. Le suivi de ces interventions est également un aspect critique dans l'implantation de cette méthode, car comme elle favorise une approche davantage personnalisée, les effets observés chez les patients peuvent varier.

1.2. Application de la médecine factuelle

Comme la recherche est un phénomène en constante évolution, particulièrement exponentielle dans les dernières décennies, l'usage de l'EBM est de plus en plus pertinent dans la pratique quotidienne d'actions médicales pour le maintien à jour de l'expertise des professionnels. Cependant, l'application de cette pratique est difficile à incorporer dans les différents milieux de travail en raison du rythme très rapide de la recherche. Cette puissante croissance de connaissances provoque un écart grandissant entre les évidences qui voient le jour et la pratique des cliniciens, la plupart d'entre eux étant simplement incapables de suivre un tel rythme. Il a d'ailleurs déjà été montré, à maintes reprises, l'immense charge de travail que représente la recherche littéraire pour les praticiens qui donne alors une apparence presque utopique à l'implantation de l'EBM dans les différents systèmes de santé (Alper et al., 2004; Masic et al., 2008).

Cette réalité est aussi bien présente dans le domaine vétérinaire, celui-ci souffrant des mêmes difficultés au niveau organisationnel, et en plus de parfois faire face à des lacunes de rapports. Bien que la recherche vétérinaire soit en expansion dans les dernières années, certains concepts ne possèdent pas nécessairement suffisamment d'évidences pour soutenir une pratique factuelle dans tous les cas (Cockcroft & Holmes, 2003). De plus, la grande variété d'espèces à traiter par les vétérinaires, et donc éventuellement à incorporer à leurs recherches, complexifie significativement l'incorporation de l'EBM dans la pratique vétérinaire.

Afin de pallier ces difficultés, beaucoup vont avoir recours aux articles de revues qui permettent d'avoir accès à une synthèse des informations disponibles sur une question particulière dès le départ. Plusieurs types de revues littéraires peuvent être trouvées dans les différentes bases de données, mais les revues systématiques sont généralement celles qui sont priorisées car les revues de littérature classiques, ou de l'état de l'art, ne représentent jamais, au final, que l'opinion d'une personne, soit son auteur(e).

1.3. Revues systématiques et méta-analyses

1.3.1. Définitions

1.3.1.1. Revues systématiques

Comme mentionné ci-dessus, il existe plusieurs types de revues littéraires : Revue narrative, de littérature (classique), de l'état de l'art, critique, *etc.*, ou encore systématique (Grant & Booth, 2009). Toujours est-il que les revues systématiques sont fréquemment rapportées comme étant la référence absolue, soit le *gold standard* (Burns et al., 2011; Sackett, 1997). Elles permettent le regroupement et la synthèse d'informations complètes pertinentes sur un sujet particulier à l'aide de méthodes systématiques, explicites et reproductibles. Elles fournissent aussi, avec transparence, une évaluation critique et une synthèse logique des résultats obtenus.

L'objectif de cette approche systématique est ultimement la réduction de biais qui permet alors de présenter les résultats les plus fiables pour soutenir une prise de décision éventuelle (Moher et al., 2009). De plus, comme ces revues ne sont pas spécifiques à un seul modèle d'article, il est important, selon le type d'évidences recherchées, d'en tenir compte. Dans le cas d'études à des fins thérapeutiques, les recommandations indiquent que les revues systématiques portant sur des essais contrôlés randomisés comportent les meilleures preuves scientifiques comme le soulignent

notamment Burns et al. (2011) avec les niveaux de preuve pour les études thérapeutiques du centre de médecine factuelle (*Centre for Evidence Based Medicine*; Holmes & Ramey, 2007).

1.3.1.2. Méta-analyses

Lorsqu'elles le permettent, les revues systématiques sont souvent accompagnées d'analyses statistiques supplémentaires. Les méta-analyses représentent des analyses faites sur les données présentées par les articles (d'études quantitatives, forcément), inclus dans la revue. Ces analyses servent à mener à un niveau additionnel les résultats obtenus dans les essais sélectionnés en une seule estimation quantitative ou taille d'effet récapitulative (Petticrew & Roberts, 2006). Cet examen minutieux peut donner plus que la simple significativité statistique d'une intervention clinique ou d'un traitement (Uman, 2011). Avec la présentation de la taille d'effet, il est possible de juger de l'amplitude de la différence, si présente, ce qui se prête très bien à la transposition clinique des résultats.

Comme mentionné précédemment, les revues sont des outils très utiles et efficaces pour faire le pont entre les recherches académiques et l'application de ces découvertes dans la pratique courante des praticiens. L'ajout d'une méta-analyse, et particulièrement les effets de taille, augmente encore plus l'importance de l'usage de ces travaux. De plus, lorsque bien réalisées, ces recherches peuvent fournir des preuves extrêmement solides en raison de l'important volume d'échantillons pris en compte dans les analyses.

1.3.2. Guides directeurs

Les revues systématiques et méta-analyses peuvent être un instrument salubre pour les cliniciens lorsqu'il est question de mettre à jour leurs connaissances. Cependant, même si elles leur permettent de gagner du temps au niveau des recherches, les professionnels doivent toujours évaluer de façon analytique et critique la méthodologie derrière les preuves qui leur sont soumises. Dans une tentative de standardiser et encadrer la rédaction de publications, plusieurs guides ont été élaborés. Le but derrière la conception de ces listes de lignes directrices étant la promotion de la qualité et de la fiabilité des recherches publiées.

1.3.2.1. Guides CONSORT et ARRIVE pour la rédaction d'essais

Plusieurs guides de recommandations sont disponibles comme références lors de la rédaction d'essais. Ils permettent aux auteurs de s'assurer de rapporter les éléments de base qui

composent un article de bonne qualité. Ces suggestions peuvent également aider à la conception des designs d'études pour promouvoir, dès la prise de données, l'inclusion de bonnes pratiques.

Les recommandations du CONSORT—*CONsolidated Standards Of Reporting Trials*—(Schulz et al., 2010) sont très conseillées pour la rédaction d'essais randomisés. Cette liste de contrôle des informations à inclure dans un essai contient 25 éléments essentiels allant du titre de l'ouvrage aux spécifications de l'inscription, du protocole et financement de l'étude. L'accent de ce guide est principalement mis sur les renseignements à mettre au niveau de la méthodologie et des résultats. Essentiellement, au niveau des méthodes, il est question du design de l'étude, de la taille d'échantillon, des critères d'inclusion, de la randomisation et du niveau d'occultation des procédures. Pour les résultats, il est suggéré de noter toute information concernant les participants, les données de base, les résultats de toutes les évaluations et analyses annexées.

Il existe également des listes spécifiques à certains domaines d'expertise. Dans la recherche sur les animaux, la liste de critères ARRIVE—*Animal Research: Reporting In Vivo Experiments*—est l'une des plus dominantes (Kilkenny et al., 2014). Celle-ci est fondée sur la base de 10 éléments à inclure dans un manuscrit portant sur la recherche animale afin d'offrir un bon degré de fiabilité aux résultats présentés. La nature de ces critères est, dans l'ensemble, très similaire à celle du CONSORT, mais avec l'ajout d'indications spécifiques comme les conditions d'hébergement, des soins et de la surveillance des animaux.

1.3.2.2. Guides PRISMA et CAMARADES pour la rédaction de revues systématiques et méta-analyses

Des guides pour diriger la rédaction de revues systématiques et méta-analyses existent également. Les directives PRISMA—*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*—visent à diriger le rapport de résultats de revues systématiques et de méta-analyses (Moher et al., 2009; Page et al., 2021). En ajout aux consignes suggérées pour la rédaction d'essais, celles pour les revues systématiques englobent aussi des informations sur la recherche dans les bases de données, le processus de sélection des articles, les méthodes d'évaluation et les méthodes utilisées pour la synthèse. Les directives PRISMA soulignent aussi l'importance de mesurer le risque de biais des essais et de la revue et mesurer la certitude des preuves présentées pour chaque résultat évalué.

Encore une fois, une version adaptée à la recherche animale est aussi disponible. L'outil d'évaluation critique CAMARADES—*Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies*—regroupe une multitude d'outils et ressources permettant l'encadrement du processus de réalisation et d'écriture des revues (Sena et al., 2007; Suokas et al., 2014).

Ces guides et directives peuvent paraître simples et évidents, mais la réalité est que plusieurs publications ne rencontrent même pas les plus basses normes de qualité. Avec l'essor de la recherche académique, ce manque complexifie considérablement la recherche d'informations crédibles dans les bases données en augmentant le travail de sélection. L'omission d'éléments de base dans la rédaction d'un rapport brime souvent la compréhension et la confiance de ses utilisateurs. Ces encadrements permettent donc aux auteurs de favoriser le rayonnement de leur ouvrage en mettant de l'avant des évidences scientifiques robustes soutenues par une méthodologie explicite.

1.3.2.3. Registre PROSPERO pour revues

Un autre outil très pertinent dans la rédaction de revues est le registre PROSPERO (Registre international prospectif des revues systématiques) (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>). Celui-ci permet d'enregistrer des études de revues systématiques, rapides et parapluie comptant des essais faits chez les humains et animaux. Par le processus d'enregistrement, PROSPERO permet d'aider et guider les chercheurs avec les directives PRISMA. De plus, les inscriptions rendent publiques la question de recherche et les méthodes prévues, ce qui permet d'éviter la création d'études en doublon.

2. Arthrose

2.1. Informations générales

2.1.1. Définition

Souvent considérée, à tort, comme le résultat du vieillissement naturel, l'OA est, en fait, la forme la plus commune d'arthrite : toute maladie caractérisée par l'inflammation et le gonflement d'une articulation (Peterson, 2020). Ce trouble musculosquelettique est très répandu chez les humains et animaux de compagnie (Arthritis Society Canada, 2022; Shearer, 2011). Il s'agit d'une affection chronique des articulations caractérisée principalement par la dégradation du cartilage, mais aussi par l'altération de l'os sous-chondral, la formation d'ostéophytes autour de l'articulation, divers degrés de synovite et une dégénérescence méniscale et ligamentaire (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Shearer, 2011). De plus, ces atteintes sont fréquemment associées à une plasticité et une sensibilisation du système nerveux. Ces changements articulaires mènent à l'apparition des symptômes cliniques.

2.1.2. Épidémiologie

Au Canada, l'OA touche environ 1 adulte sur 7, affectant plus de 4 millions de personnes (Arthritis Society Canada, 2022). Il s'agit d'ailleurs d'une des causes d'invalidité les plus importantes dans le monde (Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2012). Pour près du tiers de cette population, le diagnostic est posé avant l'âge de 45 ans (Arthritis Society Canada, 2022). Ceci démontre bien que, malgré la prévalence croissante avec l'âge, il ne s'agit pas d'une maladie strictement restreinte aux âges plus avancés. Tout comme l'humain, les animaux peuvent également souffrir d'OA et la prévalence augmente aussi avec l'âge. En ce qui concerne les animaux de compagnie, il est rapporté qu'entre 20 à 25% de cette population est affectée par ce trouble (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Shearer, 2011). Les animaux gériatriques sont les plus fortement atteints alors que les estimations indiquent que près de 80% d'entre eux souffrent d'OA (Anderson et al., 2018). Par conséquent, ce sont eux qui sont les plus exposés aux symptômes douloureux et à une qualité de vie détériorée, mais une détection plus précoce de la maladie pourrait permettre une gestion plus adaptée à soutenir une qualité de vie et un bien-être animal acceptables.

2.1.3. Étiologie

Comme il a déjà été établi, les animaux d'âges avancés présentent plus de risques de développer de l'OA (Anderson et al., 2018; Anderson et al., 2020). Plusieurs causes, autres que le vieillissement, peuvent cependant expliquer le développement de la pathologie. L'arthrose est connue sous deux formes : Primaire et secondaire. La forme primaire, souvent dite idiopathique, est décrite comme n'ayant pas de cause exactement identifiable. Elle est donc souvent associée, par défaut, à l'âge ou la génétique. L'arthrose secondaire, de loin bien plus commune que la première forme (Pettitt & German, 2015), est classée en fonction des événements déclenchants les plus probables en : OA métabolique (obésité et métabolisme perturbé, entre autres), génétique (troubles de conformation anatomique présents chez certaines races), hormonale (influence des hormones sexuelles) ou encore post-traumatique (rupture du ligament croisé crânial, luxation coxofémorale, fracture articulaire, entre autres). L'arthrose secondaire se développe suite à la présence de plusieurs facteurs de risque, tels qu'une prédisposition de malformation ou d'une maladie orthopédique comme la dysplasie de la hanche ou du coude, la luxation rotulienne, un déficit au niveau des ligaments croisés crâniens ou l'ostéochondrite disséquante (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022). Les conséquences causées par ces problèmes articulaires induisent de l'inflammation dans la membrane synoviale articulaire, la poursuite de la destruction du cartilage et occasionnent une fonction articulaire anormale (Harari, 2018). D'autres facteurs peuvent aussi contribuer au développement de l'OA. Des facteurs environnementaux comme le type d'alimentation, l'indice de masse corporel et un excès d'activité physique favorisent l'apparition des problèmes articulaires tout comme des événements traumatiques. De plus, certaines articulations sont plus susceptibles d'être affectées par l'OA, notamment les grassettes, les hanches et les coudes chez les chiens (Pettitt & German, 2015). Les autres articulations appendiculaires (épaule, carpe, tarse) ne sont tout de même pas non plus exemptes. Chez le chat, l'OA diagnostiquée est principalement primaire/idiopathique (entre 50 à 87%) (Clarke et al., 2005; Godfrey, 2005). Les atteintes articulaires dégénératives, qui comprennent l'OA, sont très courantes au niveau des membres appendiculaires (75 à 90% des cas), mais également souvent présentes le long du squelette axial (OA inter-vertébrale) (entre 40 à 55%) (Kimura et al., 2020; Lascelles et al., 2010a). Il faut cependant tenir compte du fait que les articulations axiales sont très rarement investiguées par imagerie pour confirmer un diagnostic une fois qu'une atteinte appendiculaire a

été identifiée. La prévalence pourrait donc facilement être supérieure aux données présentées ci-dessus.

2.1.3.1 Facteurs de risque

Tel que présenté plus haut, plusieurs facteurs de risque sont associés à l'OA chez les animaux de compagnie. Une récente revue systématique portant sur les chiens a révélé six principaux facteurs de risque du développement de troubles articulaires : La génétique, race, conformation, âge, sexe/stérilité et le poids corporel (Anderson et al., 2020). Ces facteurs sont considérablement rapportés dans la littérature et les guides de pratique (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020). Cette même revue systématique a aussi établi que la génétique est le facteur le plus rapporté, avec 32% des études évaluées l'identifiant comme un facteur de risque de l'OA ou d'arthropathie prédisposante (Anderson et al., 2020).

2.1.4. Symptômes

Les atteintes, touchant toutes les structures articulaires, évoluent de façon graduelle et se manifestent principalement par l'installation d'une douleur chronique et des incapacités fonctionnelles. Tant chez l'humain que les animaux, la principale caractéristique de l'OA est la présence de douleurs et d'incapacités fonctionnelles, au repos ou à l'effort. Ces derniers symptômes sont d'ailleurs les plus rapportés et ceux qui poussent le plus souvent les gens et les propriétaires d'animaux à consulter un professionnel de la santé (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Creamer, 2000; Fautrel et al., 2005). On peut suspecter qu'il en est de même pour les animaux de compagnie. Une diminution de l'activité physique, des raideurs musculaires, une tuméfaction au niveau des articulations atteintes et une boiterie sont aussi des symptômes courants qui peuvent contribuer au diagnostic de la maladie. La combinaison de ces symptômes peut, en conséquence, causer de grands inconforts dans les régions endommagées. Particulièrement chez les animaux, ces inconforts peuvent induire une douleur à la manipulation qui se traduit par des changements comportementaux ou une réponse agressive (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Harari, 2018).

2.1.5. Diagnostic

Alors que la douleur et les incapacités fonctionnelles sont les principales raisons pour lesquelles les patients humains consultent un professionnel de la santé et obtiennent, pour la majorité, un diagnostic (Hunter & Bierma-Zeinstra, 2019), l'OA chez les animaux s'installe généralement de manière beaucoup plus subtile. Elle est même le plus souvent sous-diagnostiquée et, conséquemment, sous-traitée (Rychel, 2010). L'observation de symptômes et de changements comportementaux par les propriétaires, qui entre en partie dans l'anamnèse de l'animal, est un aspect très important dans le processus de diagnostic. Les facteurs de risque connus peuvent aussi annoncer la cause des problèmes sous-jacents.

La première étape menant au diagnostic est l'évaluation clinique et l'estimation de la douleur de l'animal. Cet examen permet d'identifier les articulations potentiellement atteintes en observant la réponse de l'animal au toucher, la condition des capsules articulaires, la présence d'épanchements ou encore une atrophie musculaire (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022). Ce type d'investigation est d'ailleurs recommandé lors des procédures de routine afin de faire tomber le diagnostic le plus précocement possible et favoriser une prise en charge rapide des patients (Rychel, 2010).

Pour confirmer les observations faites à l'étude clinique, l'utilisation d'imageries diagnostiques est fortement suggérée. Celles-ci permettent de définir l'étendue et la nature des dommages articulaires ainsi qu'identifier les anomalies sous-jacentes qui pourraient être responsables du développement de la pathologie (Carrig, 1997). La radiographie demeure la modalité la plus utilisée en clinique pour diagnostiquer l'OA en s'appuyant sur les modifications osseuses et articulaires. Cependant, cette technique présente des lacunes dans l'imagerie des structures de tissus mous (Carrig, 1997). Dans les dernières années, les professionnels optent donc de plus en plus pour l'imagerie par résonance magnétique qui permet une visualisation très sensible des structures comme le cartilage, mais aussi des changements internes à l'articulation (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Carrig, 1997). Cependant, cette modalité est très coûteuse et donc très rarement utilisée dans la pratique actuelle.

2.2. Douleurs arthrosiques

2.2.1. Physiopathologie

L'arthrose a longtemps été considérée comme une maladie affectant exclusivement le cartilage des articulations. Elle a également souvent été associée à de l'usure normale, étant donné que l'âge est un facteur de risque majeur dans le développement de la pathologie. Or, au cours des dernières années, les recherches menées ont démontré que cette dégénérescence du cartilage est en fait une maladie qui affecte le cartilage, mais aussi toutes les structures articulaires (Katz et al., 2010; Loeser, 2005; Loeser et al., 2012; Poole, 2012). Il s'agit d'un processus actif consécutif à un stimulus délétère indiquant un problème au sein de l'articulation (Brandt et al., 2009; Loeser et al., 2012). Ainsi les altérations dues à la présence de la maladie peuvent être associées à plusieurs phénomènes comme des modifications de l'os sous-chondral, l'ostéophytose, divers degrés de synovite, la dégénérescence méniscale et ligamentaire et une sensibilisation nociceptive du système nerveux (Arendt-Nielsen, 2017; Brandt et al., 2006; Goldenberg et al., 1982; Mahjoub et al., 2012; Martel-Pelletier et al., 2016).

Le développement de la maladie débute fréquemment avec une atteinte ou dommage mécanique qui altère l'intégrité du cartilage (Anderson et al., 2011; Blalock et al., 2015; Gelber et al., 2000). Les chondrocytes, qui sont les principales cellules retrouvées dans le cartilage, sont alors généralement en mesure de s'activer et réparer les légères lésions (Bertrand & Held, 2017; Radin & Burr, 1984). La santé des articulations repose sur cette capacité des chondrocytes à maintenir l'homéostasie entre la formation et la dégradation du cartilage, sous l'influence de la présence de certaines cytokines chimiques ou inflammatoires comme les facteurs de nécrose tumorale (TNF- α) et les interleukines (IL-1B, IL-6) (Akkiraju & Nohe, 2015; Goldring & Goldring, 2007; Kapoor et al., 2011).

Lorsque des dommages persistent ou prennent une ampleur plus considérable, les chondrocytes ne sont plus en mesure d'équilibrer la production de cartilage aux taux de dégradation (Figure 1). Ceci les entraîne à se proliférer fortement pour tenter d'obtenir des niveaux de production suffisants (Aigner et al., 2002; Dreier, 2010). Cette prolifération de masse induit alors la formation d'amas de cellules rapidement dans le développement de la pathologie qui constitue une caractéristique histologique usuelle du cartilage arthrosique (Lotz et al., 2010). Toujours dans les premiers stades de la maladie, une réduction des réserves de protéoglycanes et de collagène

type II, deux composantes fondamentales de la matrice extracellulaire qui forme le cartilage, peut être observée suite à la sécrétion de médiateurs inflammatoires et d'enzymes de dégradation par les chondrocytes réactifs (Bertrand & Held, 2017; Gauci et al., 2017; Hollander et al., 1994; Matzat et al., 2013; Mort & Billington, 2001). Cette perturbation de l'environnement articulaire provoque, par le fait même, l'augmentation de la perméabilité et l'hydratation des tissus (Wu et al., 2019). Comme il s'agit d'éléments essentiels à la constitution du cartilage, celui-ci va donc avoir tendance à se fragiliser. S'en suit l'apparition de fibrillations et de crevasses dans les couches superficielles (Stoop et al., 2001). Toutes ces altérations mènent éventuellement à la mort cellulaire des chondrocytes, ce qui affaiblit d'autant plus le cartilage qui va avoir tendance à se détacher et diminuer en épaisseur.

Le cartilage a pour principale fonction de répartir les charges et d'amortir les chocs entre les extrémités osseuses de l'articulation (Sophia Fox et al., 2009; Zhang et al., 2009). La perte induite par l'OA conduit donc à l'exposition des os sous-chondraux. La friction entre les os lors des mouvements entraîne donc l'éburnation et la sclérose des faces osseuses. Encore une fois en tentant de compenser pour les dommages tissulaires, certaines cellules vont opter, avec la présence de certains facteurs, pour une prolifération reconstructrice. Malheureusement, la production osseuse finit par s'accumuler créant ainsi des excroissances osseuses qui ne facilitent pas les mouvements fluides des articulations et stimulent aussi la création d'ostéophytes en périphérie.

Alors que le cartilage est une structure profondément atteinte par l'arthrose, les autres composantes telles la synovie et les os sont tout autant impliquées dans la physiopathologie de cette affection. Ces parties sont d'ailleurs absolument fondamentales pour comprendre certains symptômes endémiques de l'arthrose tels la douleur.

La douleur est une expérience produite par l'activation de nocicepteurs, des terminaisons nerveuses libres, qui répondent à des stimuli au potentiel nocif tels que la pression, la température, les stimuli mécaniques, chimiques et même l'inflammation. Au sens physiologique, la douleur ressentie est véhiculée par ces nocicepteurs et des fibres spécifiques qui peuvent répondre, notamment, à des sensations douloureuses induites par des lésions articulaires. Or, le cartilage est un tissu dépourvu de vascularisation et d'innervation ce qui l'empêche de produire un output douloureux (Perrot, 2015). Sa dégradation, qui est caractéristique de l'OA, n'est donc pas la source des douleurs qui y sont associées. Les douleurs arthrosiques sont plutôt provoquées par des stimuli

mécaniques et inflammatoires produits par les autres structures articulaires (Fu et al., 2018). Les douleurs mécaniques peuvent être occasionnées par des étirements trop importants des tendons et ligaments ou, en présence d'inflammation et de dommage articulaire, une pression intra-articulaire trop élevée sur la membrane synoviale. Les étirements sont engendrés, entre autres, par l'instabilité de l'articulation alors que la hausse de pression est liée à la perméabilité du tissu affecté et à l'amplification des volumes de liquide synovial par la synovie. Les douleurs inflammatoires, quant à elles, sont produites suite à l'activation du processus inflammatoire enclenché dans le développement de l'OA libérant différents médiateurs capables de sensibiliser et même stimuler les nocicepteurs inflammatoires dits « silencieux ». Finalement, le système nerveux central possède aussi un rôle important dans les douleurs ressenties particulièrement avec l'installation de la chronicité de la maladie. La sensibilisation centrale, s'exprimant notamment par l'allodynie/ l'hyperalgésie, augmente l'intensité des douleurs avec une région atteinte plus étendue et une durée prolongée (He et al., 2017).

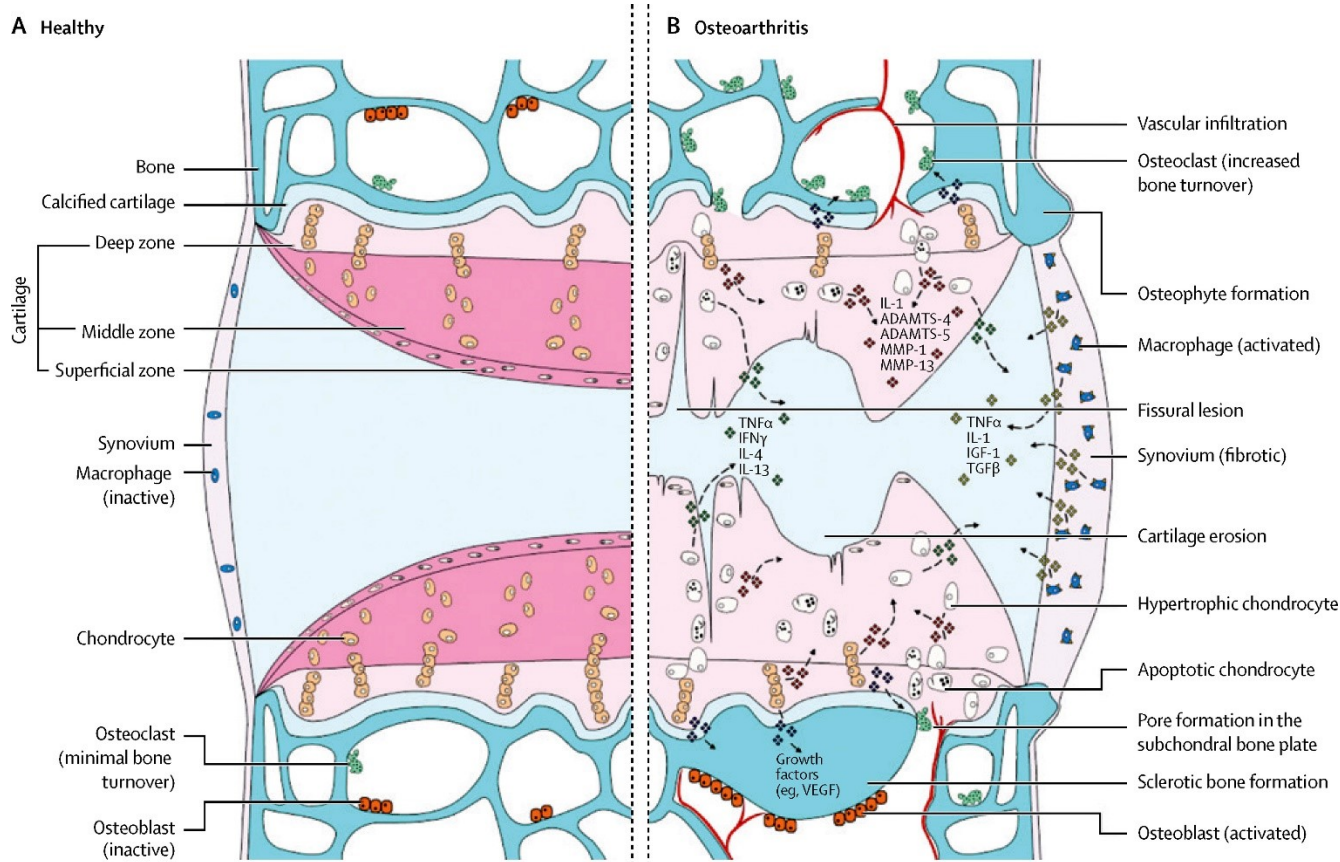


Figure 1. Physiologie d'une articulation saine (A) et arthrosique (B). Désintégrine et métalloprotéinase avec un motif thrombospondine (ADAMTS), interféron gamma (IFN γ), facteur de croissance apparenté à l'insuline (IGF-1), interleukine (IL), métalloprotéinase matricielle (MMP), facteur de croissance de transformation bêta (TGF β), facteur de nécrose tumoral alpha (TNF α), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Figure tirée de Glyn-Jones et al. (2015).

2.2.2. Évaluation de la douleur

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à des lésions tissulaires, réelles ou potentielles (Raja et al., 2020). Comme elle possède, mise à part sa dimension sensorielle-discriminante, des caractéristiques affectives et cognitives, la douleur est sujette à l'influence de plusieurs facteurs externes qui la rendent très subjective et complexe à évaluer. De plus, puisqu'il s'agit d'une expérience qui peut seulement être perçue par l'individu exposé, il est nécessaire d'employer et développer des outils qui permettent aux professionnels d'évaluer et grader les niveaux de douleur. La communication

devient alors un élément essentiel dans la prise en charge du patient pour localiser et estimer l'intensité des douleurs. Cependant, il arrive que certains patients aient des capacités de communication moins développées, ce qui complique l'évaluation. Cette problématique peut être rencontrée dans le travail avec des patients souffrants de troubles cognitifs (Chibnall & Tait, 2001; Jones et al., 2017), déficience intellectuelle (Doody & E. Bailey, 2017) ou encore en pédiatrie avec de jeunes enfants (Drendel et al., 2011; Ghai et al., 2008). Similairement aux médecins qui doivent concilier avec ces subtilités lors de déficit de communication verbale, les vétérinaires doivent aussi faire face à cette absence d'échanges verbaux avec leur patient (Allweiler, 2022; Bufalari et al., 2007; Reid et al., 2013; Sharkey, 2013). L'évaluation de la condition des animaux indisposés prend alors la forme d'une estimation externe de la qualité de la douleur. Pour se faire, il existe une multitude de formes d'évaluation permettant aux vétérinaires d'évaluer les animaux selon leur diagnostic précis. Chez les animaux de compagnie atteints d'OA, plusieurs types d'exams sont disponibles permettant le dépistage, le diagnostic et le suivi des douleurs. Cependant, il est nécessaire de considérer l'état des douleurs, soit aiguës ou chroniques, dans le choix des instruments à utiliser. Les douleurs chroniques qui sont fortement associées à l'OA chez les chiens et chats (Belshaw & Yeates, 2018a; Monteiro, 2020) sont plus complexes, car elles présentent un caractère multidimensionnel qui dépasse la simple atteinte mécanique de la maladie, et les réponses physiologiques vont beaucoup varier entre les individus (Bufalari et al., 2007; Reid et al., 2013). Une combinaison de plusieurs classes d'évaluations (présentées ci-dessous) est alors une option très intéressante pour bien couvrir et comprendre la condition des animaux.

2.2.2.1. Évaluations structurelles et histologiques

L'arthrose est caractérisée par des atteintes biomécaniques au niveau de toutes les structures articulaires. Ainsi, il est possible d'observer la présence et l'évolution de la pathologie en étudiant de plus près les différentes composantes des articulations.

Les radiographies conventionnelles sont un outil indispensable dans le diagnostic et l'évaluation de l'OA tant en médecine humaine que vétérinaire (Braun & Gold, 2012; Rychel, 2010). En raison de leur fiabilité et accessibilité en clinique, les radiographies sont généralement les premières évidences produites pouvant révéler la présence de la maladie. Au sein d'une articulation, elles permettent notamment la visualisation de certains changements osseux. Dans le contexte de l'OA, les cliniciens concentrent donc leurs observations sur des changements dans

l'épaisseur de l'interligne articulaire, la présence d'ostéophytes, la sclérose sous-chondrale et la déformation osseuse (Braun & Gold, 2012; Newman et al., 2022). Sur la base de ces altérations, des systèmes de classification, humain et vétérinaire, purement radiographiques comme le Kellgren-Lawrence (Kohn et al., 2016), ou plus globaux (incluant la radiographie) comme le COAST—*Canine OsteoArthritis Staging Tool*—ont été développés pour grader le développement de la pathologie en tenant compte des preuves radiographiques (Cachon et al., 2018). En prenant en considération le stade de l'OA, une prise en charge plus optimale peut alors être faite comme le suggèrent les lignes directrices canadiennes consensuelles sur le traitement de l'arthrose canine proposées par Mosley et al. (2022).

Cependant, malgré l'importance que possèdent les radiographies dans la pratique quotidienne en clinique, elles ne sont pas facilement acceptées par le propriétaire pour une pathologie « normale » (naturelle, liée à l'âge) comme l'OA, elles ne représentent pas les meilleures normes de qualité et comportent plusieurs inconvénients. Tout d'abord, le positionnement lors de la prise d'images est difficile et peut biaiser les conclusions (Kuyinu et al., 2016). Aussi, particulièrement important dans la pathologie de l'OA, les radiographies sont incapables de directement détecter le cartilage, d'où la mesure de l'interligne articulaire pour compenser (Braun & Gold, 2012; Kuyinu et al., 2016). Cette complication implique donc que les premiers stades de l'OA ne sont pas perceptibles radiographiquement. De plus, un manque de corrélation entre les symptômes cliniques et les signes radiographiques a été démontré à quelques reprises chez l'humain, de sorte que l'utilisation de cette technique d'imagerie pour l'évaluation de l'OA n'est donc pas encouragée en médecine humaine (Bedson & Croft, 2008; Conaghan et al., 2011; O'Neill & Felson, 2018). Ce manque de corrélation a également été rapporté chez les chiens affectés par de l'OA des genoux (Gordon et al., 2003). Les conclusions radiographiques doivent être interprétées avec diligence comme prédicteur du résultat clinique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une autre modalité d'imagerie non-invasive qui peut être utilisée en alternative aux radiographies. À la différence de celles-ci, elle permet de distinguer beaucoup plus de structures qui, comme mentionnées précédemment, sont toutes aussi importantes dans la pathologie arthrosique. En fait, l'IRM expose les os, mais aussi les tissus mous, tels le cartilage, la membrane synoviale, les ménisques, les ligaments, certains marqueurs biochimiques et les lésions de la moelle osseuse (Braun & Gold, 2012; Kuyinu et al.,

2016). Bien que moins facilement accessible, cette technique développe de plus en plus d'intérêt puisqu'elle facilite un diagnostic précoce en exposant plus de structures (Jones et al., 2022). L'imagerie par résonance magnétique a d'ailleurs permis d'améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents des symptômes douloureux chez l'humain en démontrant la contribution de la synovite et des lésions de la moelle osseuse dans les douleurs arthrosiques (O'Neill & Felson, 2018). Toutefois, l'IRM comprend aussi ses inconvénients comme un manque de standardisation dans l'évaluation des clichés (Newman et al., 2022) et son coût très élevé. D'autres techniques d'imagerie sont aussi possibles et ont été récemment révisées dans la gestion de l'OA (Jones et al., 2022).

Finalement, l'histologie est aussi une technique utilisée pour pouvoir observer les dommages structuraux liés à l'OA. Elle permet d'étudier au niveau microscopique tous les tissus de l'articulation et est d'ailleurs reconnue pour être une méthode d'évaluation de la progression et sévérité de l'OA extrêmement fiable et valide sur les modèles précliniques (Fernández-Martín et al., 2021; McCoy, 2015). Alors que l'utilisation de l'histologie en OA a fait ses preuves, plusieurs systèmes d'évaluation ont été élaborés afin de graduer les lésions visibles avec cette technique. Parmi les systèmes de notation les plus utilisés se retrouvent ceux de Mankin et al. (1971) et de l'OARSI—*OsteoArthritis Research Society International*—(Pritzker et al., 2006). Au cours des années, plusieurs adaptations de ces deux méthodes ont été faites. Diverses variations de l'OARSI sont d'ailleurs disponibles pour l'évaluation histologique de plusieurs espèces animales (chien, rat, souris, cochon d'Inde, lapin, ovidés et cheval) (Cook et al., 2010; Gerwin et al., 2010; Glasson et al., 2010; Kraus et al., 2010a; Laverty et al., 2010; Little et al., 2010; McIlwraith et al., 2010). En plus de permettre l'observation précise de certaines caractéristiques de l'OA, il a aussi été établi dans un modèle murin (évalué à l'aide du Mankin) que les évaluations histologiques correspondent bien aux comportements douloureux des animaux (Nwosu et al., 2016). Cette association est d'autant plus pertinente pour les études cliniques évaluant la progression des symptômes, mais demande toujours davantage de confirmations.

2.2.2.2. *Évaluations par biomarqueurs*

L'analyse et la recherche de biomarqueurs associés à l'OA sont un secteur d'activité de grand intérêt dans la compréhension du développement de la maladie et de ses symptômes. Ces échantillons sont principalement extraits du sang, de l'urine et du liquide synovial articulaire

(Henrotin, 2022; Lotz et al., 2013). Les meilleurs candidats de biomarqueurs arthrosiques sont, pour la plupart, des produits structuraux issus de la dégradation et de la synthèse des différents tissus impliqués dans la pathogenèse de la maladie (Lotz et al., 2013). Ainsi, ils dérivent essentiellement des mécanismes sous-jacents impliquant le cartilage, les os et la membrane synoviale (Tableau 1).

Bien qu'initialement plus considérés pour tester l'efficacité de nouveaux médicaments, plusieurs s'intéressent aujourd'hui à ces paramètres pour leur potentielle implication dans l'évolution de l'OA et leur utilité en évaluation. La quantification de tels marqueurs pourrait apporter une forme d'évaluation objective profitable à plusieurs niveaux. En effet, comme le suggère la classification BIPED—*Burden of disease, Investigative, Prognostic, Efficacy of intervention and Diagnostic*—les biomarqueurs seraient potentiellement associés au fardeau de la maladie (B), à l'investigation (I), au pronostic (P), à l'efficacité d'intervention (E) et au diagnostic (D) (Bay-Jensen et al., 2016). Malheureusement, il existe toujours un manque de standardisation dans l'utilisation des biomarqueurs en OA, faute de discrimination nette dans les résultats obtenus (Lotz et al., 2013). Cependant, de récentes études et revues semblent enthousiastes en soulignant l'association de biomarqueurs à des défauts structuraux et même aux symptômes cliniques chez l'humain et des modèles animaux (Bay-Jensen et al., 2022; de Bakker et al., 2017; Haraden et al., 2019). De plus amples validations seront nécessaires, mais comme il est noté par bon nombre d'experts (Hunter et al., 2014), il est difficile de confirmer avec certitude l'implication des biomarqueurs sans tenir compte des endotypes (Bay-Jensen et al., 2022; Henrotin, 2022; Lotz et al., 2013). L'hétérogénéité présente dans la pathophysiologie des sujets évalués complique beaucoup le processus de validation, mais ce domaine de recherche demeure très pertinent pour de futures implications cliniques et académiques.

Finalement, d'autres secteurs de grand intérêt qui connaissent une effervescence particulièrement importante depuis les dernières années sont les domaines de la génétique, génomique et épigénétique. Plusieurs revues rapportent depuis récemment les développements annuels de ces différents domaines ce qui permet de témoigner de la croissance rapide des connaissances relatives à l'arthrose (Ratneswaran & Kapoor, 2021; Reynard, 2019; Young et al., 2022). L'aspect génétique de l'évaluation d'une maladie repose sur l'études des gènes et de la transmission d'un bagage d'informations et traits héréditaires. Ainsi, l'identification de plusieurs

polymorphismes est très intéressante. Comme le présentent les revues précédemment mentionnées, plusieurs études ont établi un lien entre la présence de certains polymorphismes dans l'ADN et un niveau de risque accru de développer l'OA. Ces différences présentes dans la génétique sont aussi associées à certaines articulations précises et populations. Pour ce qui en est de l'aspect génomique, celui-ci réfère davantage à l'implication des gènes fourni par la génétique dans le développement de l'individu et de ses pathologies (Lockhart & Winzeler, 2000). Pour ce faire, c'est souvent le niveau d'expression des gènes qui sera évalué, en tentant d'identifier des anomalies de sous- ou surexpression. Ceci peut se faire *via* la quantification et identification des protéines produites (protéomique) ou encore avec l'évaluation des niveaux d'ARN produit par le transcriptome à un moment précis avec la technologie RNA-seq. Finalement, l'épigénétique, de son côté, fait référence à tout changement additionnel qui peut influencer l'activité génomique sans apporter de modifications directement à la séquence d'ADN (Weinhold, 2006). Il est ici question d'évaluer les différences dans la méthylation de l'ADN et l'influence d'ARN non codants (ARNcirc, ARNlnc, miARN) sur l'expression des gènes. Encore une fois, plusieurs associations ont pu être faites avec l'OA pour l'expression de ces derniers facteurs comme le rapportent les revues.

Composante cartilagineuse					
Type moléculaire	Biomarqueur	Description	Origine(s)	Fluide(s)	Références
Matrice - Glycosaminoglycane	HA	Acide hyaluronique	C, O	LS, S	(Filková et al., 2009; Kraus et al., 2010b; Pavelka et al., 2004; Sasaki et al., 2013; Wang et al., 2020)
	ARGS	Fragment d'aggrécane généré par l'aggrécane avec le néoépitope ARGS	C	LS, S, U	(Dufield et al., 2010; Germaschewski et al., 2014; Larsson et al., 2012; Larsson et al., 2009)
	Epitope 846	Aggrécane chondroïtine sulfate épitope 846	C	LS	(Lohmander et al., 1999)
	N-glycans	Glycane N-liés	C	S	(Lee et al., 2020)
	Kérotane	Sulfate de kérotane	C	S	(Thonar & Glant, 1992)
Matrice fibrillaire - Collagène	C2C	Néoépitope de clivage C- terminal du collagène de type II	C	LS, S, U	(Conrozier et al., 2008; He et al., 2014; King et al., 2004; Kumahashi et al., 2015)
	CIIM	Fragment dérivé de la métalloprotéinase de la matrice de collagène de type II	C	S	(Bay-Jensen et al., 2011)
	Coll 2-1 NO2	Forme nitrée de la région en triple hélice du	C	S	(Liem et al., 2020; Punzi et al., 2012)

		collagène de type II			
	CTX-I	Fragment de télépeptide C du collagène de type I	O	U	(Bettica et al., 2002)
	CTX-II	Fragment de télépeptide C du collagène de type II	C	LS, U	(Garnero et al., 2001; Jung et al., 2004; Liem et al., 2020; Lohmander et al., 2003; Meulenbelt et al., 2006)
	Glc-Gal-PYD	Glucosyl-Galactosyl-Pyridinoline	MS	U	(Garnero et al., 2001; Jordan et al., 2006)
	NTX-I	Fragment N-télépeptide du collagène de type I	O	U	(Bettica et al., 2002)
	PIIANP	Procollagène de type IIA propeptide N-terminal	C	S	(Kraus et al., 2017; Rousseau et al., 2004; Sharif et al., 2007)
	PIICP	Procollagène de type II propeptide C-terminal	C	LS	(Kobayashi et al., 2000)
	PINP	Procollagène de type I propeptide N-terminal	O	S	(Kumm et al., 2013)
	α -CTX-I	Télopeptide C non isomérisé du fragment de collagène de type I	O	U	(Huebner et al., 2014; Kraus et al., 2017)

	β -CTX-I	Télopeptide C isomérisé du fragment de collagène de type I	O	U	(Kraus et al., 2017)
Matrice fibrillaire - Autres protéines	COMP	Protéine de matrice oligomérique du cartilage	C	S	(King et al., 2004; Liem et al., 2020; Verma & Dalal, 2013)
	Fib 3-1/3-2	Fibuline-3 peptide 1/2	C	S	(Henrotin et al., 2012; Runhaar et al., 2016; Wang et al., 2011)
	FSTL1	Protéine de type follistatine 1	C	S	(Wang et al., 2011)
	YKL-40	Protéine 1 de type chitinase-3	MS	LS, S	(Conrozier et al., 2000; Guan et al., 2015; Johansen et al., 1996)
Enzymes protéolytiques	ADAMTS-4	Désintégrine et métalloprotéinase à motifs thrombospondines -4	C	S	(Li et al., 2014)
	MMP-1, -13	Métalloprotéinase matricielle -1/13	C	LS, S	(Özler et al., 2016; Rübénhagen et al., 2012)
	MMP-3, -9	Métalloprotéinase matricielle -3/9	C	LS, S	(Li et al., 2012)
	TIMP-1, -2	Inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase matricielle -1/2	C	LS	(Ishiguro et al., 1999; Watt et al., 2020)
Chondrocytes	iNOS	Oxide nitrique synthase inductible	O	LS, S	(Ersoy et al., 2002; Karan et al., 2003; Pham et al., 2003)
	VEGF	Facteur de croissance de	O	LS, S	(Rübénhagen et al., 2012; Saetan et al., 2014)

		l'endothélium vasculaire			
--	--	--------------------------	--	--	--

Inflammatoire					
Type moléculaire	Biomarqueurs	Nom	Origine(s)	Fluide(s)	Références
Prostaglandines	PGE2	Prostaglandine E2	MS, SI	LS, S	(Attur et al., 2015; Sahap Atik, 1990)
Leukotriènes	LTB4	Leucotriène B4	MS, SI	LS	(Sahap Atik, 1990)
Cytokines	IL-2, IL-4, IL-10	Interleukines	MS, SI	S	(Barker et al., 2021; Mabey et al., 2016)
	IL-1B, IL-6, TNF- α	Interleukines, Facteur de nécrose tumorale- α	MS, SI	S	(Livshits et al., 2009; Rajandran et al., 2020; Stannus et al., 2013)
Protéines inflammatoires	CRP	Protéine C-réactive	F	S	(Punzi et al., 2005; Sipe, 1995; Stannus et al., 2013)
	CRPM	Métabolite de la protéine C-réactive	F	S	(Arendt-Nielsen et al., 2014; Bay-Jensen et al., 2021)
Pro-résolvants	LX	Lipoxines	MS, SI	LS	(Hashimoto et al., 2007; Sano et al., 2020)
	Rv	Résolvines	MS, SI	LS, S	(Giera et al., 2012; Huang et al., 2017; Sano et al., 2020)
	PD	Protectines	MS, SI	LS	(Sano et al., 2020)
	MaR	Marésines	MS, SI	LS	(Giera et al., 2012)

Douleur					
Type moléculaire	Biomarqueurs	Nom	Origine(s)	Fluide(s)	Références
Neurotrophines	NGF	Facteur de croissance nerveuse	MS, O	LS, S	(Baldini et al., 2020; Lane et al., 2010; Miller et al., 2017)
	BDNF	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau	MS, O	LS, S	(Deitos et al., 2015; Gowler et al., 2020)

Neuropeptides	CGRP	Peptide relié au gène de la calcitonine	MS, O	LS, S	(Aikawa et al., 2017; McNearney et al., 2016; Takano et al., 2017)
	NPY	Neuropeptide Y	MS, O	LS, S	(Goode et al., 2020; Wang et al., 2014)
	SP	Substance P	MS, O	S	(Pritchett, 1997; Yoon et al., 2019)

Tableau 1. Principaux biomarqueurs présentement investigués pour leur rôle en OA. Identification des types moléculaires, origine(s) et fluide(s) d'échantillonnage des biomarqueurs présentés selon leur composante moléculaire (Cartilagineuse, Inflammation, Douleur). Cartilage (C), Foie (F), Liquide synovial (LS), Membrane synoviale (Ms), Os sous-chondral (O), Sérum (S), Système immunitaire (SI), Urine (U). Inspiré des revues d'Henrotin (2022), Lotz et al. (2013) et Nguyen et al. (2017).

2.2.2.3. Instruments de métrologie clinique

Tandis que les évaluations structurelles et moléculaires fournissent des indices quant à la nature des atteintes articulaires, elles ont tendance, comme déjà mentionné, à ne pas toujours corrélérer aux symptômes cliniques, particulièrement à la douleur. L'utilisation d'instruments de métrologie tels des échelles et grilles de notation permet alors d'optimiser la détection de la douleur et sa prise en charge.

Plusieurs outils de ce genre sont disponibles en OA comme l'un des principaux symptômes est la douleur. En médecine humaine, le WOMAC—*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis*—est un questionnaire populaire (Indice d'arthrose des universités Western Ontario et McMaster), permettant d'évaluer la condition douloureuse des patients (Bellamy et al., 1988). Il permet notamment de mesurer l'état des patients en fonction de leur douleur ressentie, des raideurs et de leur fonction physique (Neugebauer et al., 2007). Alors que l'évaluation de la condition des patients se fait généralement de pair avec leur médecin sous forme d'auto-évaluation, le travail avec les animaux nécessite inévitablement l'intervention d'un proxy (Reid et al., 2013). Cet individu peut être le vétérinaire de l'animal, ou son propriétaire, et des outils ont d'ailleurs été développés pour ces deux situations. Toutefois, il est reconnu que pour les douleurs chroniques qui sont souvent associées à l'OA, il est préférable d'employer les évaluations des maîtres (Reid et al., 2013). Ceux-ci sont plus à même d'observer de subtils changements dans le comportement des animaux qui pourraient n'apparaître qu'à l'extérieur du contexte clinique, ou masqués par le stress généré par la présence en clinique. Effectivement, plusieurs animaux éprouvent des épisodes de stress accrus lors de visites aux cliniques vétérinaires qui peuvent être causés par les manipulations, l'environnement inconnu ou le manque de contrôle de la situation (Döring et al., 2009; Lloyd, 2017). Ce stress peut de même induire une réaction physiologique d'analgésie qui biaise alors la perception et l'évaluation de la douleur (Butler & Finn, 2009).

Mise à part la différence au niveau de la forme de l'évaluation, le contenu varie en conséquence également. Les grilles vétérinaires utilisées sont spécialement basées sur la réponse physiologique et comportementale des animaux à certaines manipulations ou encore à des tâches et activités quotidiennes (Allweiler, 2022; Hernandez-Avalos et al., 2019; Landa, 2012) contrairement à l'humain chez qui les évaluations peuvent inclure la perception et l'expression des douleurs ressenties par l'individu lui-même. Deux modèles de mesure sont couramment employés

dans l'évaluation de la douleur : unidimensionnel et multidimensionnel. Tous deux visent à obtenir les données les plus fiables, reproductibles et répétables tout en diminuant le risque de biais et la variabilité (Sharkey, 2013; Wiese, 2018).

Les échelles de notation unidimensionnelles ont été développées pour estimer de manière subjective l'intensité des douleurs ressenties simplement (Bendinger & Plunkett, 2016; Hunt, 2014; Reid et al., 2013). Parmi celles-ci se retrouvent les échelles descriptives simples (SDS; *Simple Descriptive Scale*), l'échelle visuelle analogique (VAS; *Visual Analog Scale*) et les échelles de cotation numérique (NRS; *Numerical Rating Scale*). Comme l'utilisation de ces grilles est très élémentaire et intuitive, elles sont normalement plus utilisées et établies en douleur aiguë qui est moins complexe à évaluer que le phénomène de douleur chronique (Bendinger & Plunkett, 2016; Reid et al., 2013). Particulièrement avec les animaux, les VAS et NRS sont beaucoup plus recommandés, car elles offrent un plus large spectre de gradation de la douleur (Bendinger & Plunkett, 2016; Sharkey, 2013). Néanmoins, la simplicité de ces grilles ne représente pas qu'une qualité, mais également une limitation. Le manque de sensibilité à la douleur induit une variabilité inter-observateur considérable, comme l'ont démontré Holton et al. (1998a) sur la douleur chirurgicale aiguë (Holton et al., 1998b).

Pour pallier le manque de validation des échelles unidimensionnelles, des grilles plus complexes et complètes ont été créées. Ces échelles composites multidimensionnelles cherchent à intégrer les aspects affectifs et expérientiels de la douleur. Elles mettent donc en évidence l'intensité, mais aussi le niveau d'affectation des douleurs sur la vie courante des patients (Hunt, 2014). Ces grilles seraient alors largement plus efficaces pour évaluer les douleurs chroniques que les simples échelles unidimensionnelles. C'est pourquoi elles sont fortement recommandées et utilisées pour les douleurs chroniques arthrosiques. L'évaluation des animaux par ces instruments comprend normalement plusieurs modalités afin de bien englober leur condition. Une grande variété de grilles construites sur différentes bases sont disponibles pour les chiens et chats selon leur état de douleur, comme présenté dans le Tableau 2. Elles offrent diverses combinaisons d'évaluation du niveau d'activité, des expressions faciales et physiques, de la posture, démarche et parfois évaluent même l'interaction des animaux avec leur environnement. Elles ont également différents objectifs soit la surveillance de la condition ou encore le dépistage (American Animal Hospital Association (AAHA)a; American Animal Hospital Association (AAHA)b). Afin de faire

le bon choix parmi toutes ces options, il est important de tenir compte du type de douleur, du contexte d'application et du niveau de validation des instruments. Enfin, les échelles composites sont essentielles dans l'évaluation du niveau de qualité de vie des animaux souffrants tant en clinique qu'en recherche. Cependant, un bon niveau de validation est primordial lors d'expérimentation pour fournir les évidences scientifiques les plus robustes possibles.

Douleurs aiguës					
Initiales	Instrument	Espèce	Utilisateur	Validation	Références
1. UNESP-Botucatu	<i>Unesp-Botucatu Feline Pain Scale</i>	Chats	Vétérinaire	Valide	(Belli et al., 2021; Brondani et al., 2011; Brondani et al., 2013; Luna et al., 2022)
2. CSU-FAPS	<i>Colorado State University Feline Acute Pain Scale</i>	Chats	Vétérinaire	Non	(Shipley et al., 2019)
3. CMPS-Feline	<i>Glasgow Composite measure pain scale</i>	Chats	Vétérinaire	Modérée	(Holden et al., 2014; Reid et al., 2017)
4. FGS	<i>Feline grimace scale</i>	Chats	Vétérinaire	Valide	(Evangelista et al., 2020; Evangelista & Steagall, 2021; Evangelista et al., 2019; Watanabe et al., 2020)
5. CSU-CAP	<i>Colorado State University Canine Acute Pain (educational tool)</i>	Chiens	Vétérinaire	Non	(Mich et al., 2010)
6. CMPS-SF	<i>Glasgow Composite Pain Scale</i>	Chiens	Vétérinaire	Modérée	(Guillot et al., 2011; Holton et al., 2001; Morton et al., 2005; Murrell et al., 2008; Reid et al., 2007)
7. 4A-VET	<i>Association VÉTérinaire pour l'Anesthésie et l'Analgésie Animales</i>	Chiens	Vétérinaire	Validée	(Guillot et al., 2011; Riolland et al., 2012b)
8. Melbourne	<i>University of Melbourne Pain Scale</i>	Chiens	Vétérinaire	Modérée	(Firth & Haldane, 1999)

Douleurs chroniques					
Initiales	Instrument	Espèce	Utilisateur	Validation	Références
9. FMPI	<i>Feline Musculoskeletal Pain Index</i>	Chats	Propriétaire	Faible sur la réponse au traitement	(Benito et al., 2013a; Benito et al., 2013b; Enomoto et al., 2022; Gruen et al., 2014; Stadig et al., 2019)
10. MI-CAT (C)	<i>Montreal instrument for cat arthritis testing (pour propriétaire)</i>	Chats	Propriétaire	Modérée	(Klinck et al., 2018a)
11. MI-CAT (V)	<i>Montreal instrument for cat arthritis testing (pour vétérinaire)</i>	Chats	Vétérinaire	Valide, Fiable, Discriminante (OA vs. sains) Réponse au traitement (Firocoxib, Anticorps monoclonal anti-NGF, Diète enrichie)	(Klinck et al., 2015; Klinck et al., 2012; Klinck et al., 2018b)(Troncy E, 2022, communications personnelles)
12. CSOM	<i>Client Specific Outcome Measures</i>	Chats	Propriétaire	Modérée	(Gruen et al., 2014; Lascelles et al., 2007; Stadig et al., 2019)
13. LOAD	<i>Liverpool Osteoarthritis in Dogs</i>	Chiens	Propriétaire	Validation incomplète (pas de réponse au traitement)	(Walton et al., 2013)
14. CBPI	<i>Canine Brief Pain Inventory</i>	Chiens	Propriétaire	Valide	(Brown et al., 2009; Brown et al., 2008; Brown et al., 2013; Ragetly et al., 2019)
15. HCPI	<i>Helsinki Chronic Pain Index</i>	Chiens	Propriétaire	Limitée	(Hielm-Björkman et al., 2011; Hielm-Björkman et al., 2009a)
16. CSOM	<i>Client Specific Outcome Measures</i>	Chiens	Propriétaire	Modérée	(Gingerich & Strobel, 2003; Moreau et al., 2014a; Moreau et

					al., 2012; Moreau et al., 2013a; Riolland et al., 2012a; Valentin, 2009)
17. HVAS	<i>Hudson visual analog scale</i>	Chiens	Propriétaire	Limitée	(Hudson et al., 2004)
18. CODI (Sous-type de CSOM)	<i>Cincinnati Orthopedic Disability Index</i>	Chiens	Propriétaire	Limitée	(Gingerich & Strobel, 2003; Valentin, 2009)
19. COAST	<i>Canine Osteoarthritis Staging Tool</i>	Chiens	Vétérinaire	Partiellement validée	(Cachon et al., 2018)
20. SNoRE	<i>Sleep and nighttime restlessness</i>	Chiens	Vétérinaire	Validée	(Gruen et al., 2019; Knazovicky et al., 2015)

Tableau 2. Instruments de métrologie clinique pour évaluation de la douleur chez les chiens et chats. Sommaire non-exhaustif des instruments d'évaluation disponibles et suggérés par les lignes directrices de la gestion de la douleur de l'association américaine des hôpitaux vétérinaires (American Animal Hospital Association (AAHA)a; American Animal Hospital Association (AAHA)b; Epstein et al., 2015; Monteiro et al., 2022).

2.2.2.4. Évaluations fonctionnelles

Bien que les instruments de métrologie clinique procurent des données fidèles et solides de la condition des animaux arthrosiques, ils comportent toujours une légère subjectivité en raison de l'interprétation et la compréhension des critères des évaluateurs (Hernandez-Avalos et al., 2019; Wiese, 2018). Des évaluations fonctionnelles sont alors utilisées en complément afin de confirmer les tendances et d'apporter une objectivité catégorique. Elles sont aussi couramment employées en parallèle d'essais de validation de nouveaux tests pour examiner la présence, ou non, de corrélation à cet outil (Brown et al., 2013; Lascelles et al., 2007; Riolland et al., 2012a; Walton et al., 2013).

L'analyse de la démarche évalue avec précision les anomalies de la marche du modèle en permettant une quantification numérique de celles-ci (McLaughlin, 2001; Moreau et al., 2013b). Cet examen se décompose en analyses cinétiques et cinématiques de la marche. Le système cinématique rapporte la position et l'orientation des membres et articulations (Abbass & Abdulrahman, 2014) pendant que la cinétique informe sur le mouvement et les forces qui l'affectent. Cette seconde composante constitue la principale source de résultats, car elle exprime mieux les symptômes de douleur des animaux comme la boiterie (Jean Carr & Dycus, 2016).

Plusieurs types de forces cinétiques peuvent être extraits et servir aux analyses comme la force verticale maximale, l'impulsion verticale et l'indice de symétrie. Les plaques utilisées pour mesurer les réactions de force du sol, qui résultent de l'interaction cinétique entre un membre et le sol, fournissent des valeurs de force objectives, reproductives et cliniquement pertinentes comme le mentionnent Moreau et al. (2014b) (Guillot et al., 2012; Nordquist et al., 2011). Ces données extraites témoignent donc très bien de la condition physique de l'animal et permettent, en combinaison aux évaluations subjectives de douleur, une compréhension intégrale de l'état de l'animal. Cette technique a d'ailleurs été approuvée en douleur aiguë et chronique par l'American Animal Hospital Association (AAHA) pour le dépistage, diagnostic et la surveillance de l'OA canine (American Animal Hospital Association (AAHA)b). Malgré cela, l'évaluation de la fonction des membres chez les chats avec cette méthode cinétique ou cinématique (Guillot et al., 2014) demeure un travail laborieux et difficilement applicable en clinique (Guillot et al., 2012; Monteiro, 2020; Schnabl & Bockstahler, 2015).

Pour compléter l'évaluation de la fonction des membres, la mobilité peut aussi être évaluée en utilisant l'actimétrie (Monteiro, 2020). À l'aide d'un accéléromètre, l'activité des animaux peut être suivie et enregistrée, un maintien ou une augmentation de l'activité signifiant une amélioration de la condition, car la plupart du temps l'activité du groupe contrôle placebo décline avec le temps, autant chez le chat (Guillot et al., 2012; Guillot et al., 2013; Klinck et al., 2018a; Klinck et al., 2018b; Monteiro et al., 2016; Monteiro et al., 2017) que chez le chien (Guillot et al., 2011; Monteiro et al., 2018; Moreau et al., 2014a; Moreau et al., 2012; Moreau et al., 2011; Rialland et al., 2013; Rialland et al., 2012a; Rialland et al., 2014). Cette méthode a aussi été utilisée pour évaluer la qualité de sommeil des animaux atteints (Gruen et al., 2019; Monteiro et al., 2018; Smith et al., 2022).

2.3. Traitements

À ce jour, aucun traitement curatif n'est disponible pour l'OA. Face à ce manque, l'approche thérapeutique pour cette maladie et les objectifs communément recherchés vont principalement graviter autour du contrôle des douleurs articulaires, l'amélioration des fonctions motrices et de la qualité de vie des patients atteints. La gestion de l'OA implique généralement une approche multimodale (Fox, 2013) pour toute la durée de vie restante de l'animal (faute de traitement étiologique).

2.3.1. Traitements conventionnels

Le traitement actuel le plus conseillé repose sur une approche plutôt conservatrice basée sur l'analgésie et l'amélioration de la condition physique, en particulier le contrôle du poids corporel. Les analgésiques les plus souvent recommandés sont les AINS sur la base de leur efficacité (Engelhardt et al., 1996; Serni et al., 1999). Cependant, pour les animaux, la compliance au traitement est difficile en raison des administrations (fréquemment quotidiennes) répétées ; les effets secondaires (principalement irritations gastro-intestinales, néphrotoxicité, hépatotoxicité) ne sont pas rares ; 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). En cas d'intolérance aux AINS, des analgésiques d'appoint comme la gabapentine, le tramadol et les corticostéroïdes peuvent être suggérés pour tenter de soulager les douleurs malgré un manque de preuves de leur efficacité dans le contexte arthrosique (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Mosley et al., 2022).

Plus récemment, une préservation optimale de la condition physique a été mise de l'avant pour sa contribution bénéfique à la gestion des douleurs arthrosiques. Les animaux de compagnie conservant un poids maigre avec une alimentation équilibrée et un certain niveau d'activité physique au quotidien conservent une force musculaire appropriée et une prévalence d'OA moindre que ce soit tout au long de leur vie (Kealy et al., 2000; Smith et al., 2006) ou limité sur une certaine période (Impellizeri et al., 2000; Kealy et al., 1997). Les luttes contre la faiblesse, l'atrophie musculaire et l'excès de poids (Mlacnik et al., 2006; Popovitch et al., 1995; Smith et al., 1995) sont considérées comme extrêmement utiles en thérapie de l'OA, quel que soit le degré d'amélioration attendu de tels programmes.

2.3.2. Intervention chirurgicale

Une approche chirurgicale peut aussi être envisagée dans les cas où les animaux ne répondent pas, ou plus, à leur traitement conventionnel ou lorsque la cause primaire de l'OA peut être stabilisée. Les interventions pratiquées comme traitement de l'OA les plus utilisés en chirurgie vétérinaire sont l'arthroplastie et l'arthrodèse, bien qu'elles restent des cas généralement isolés et rares (Cook & Payne, 1997; Harari, 2018). Ces opérations visent à réduire la douleur des sujets, mais elles peuvent aussi être accompagnées d'autres traitements concomitants comme des médicaments ou de la physiothérapie. La guérison et le succès de ces chirurgies reposent aussi sur la sévérité et la localisation de l'OA (Harari, 2018). Il est aussi important de noter que l'OA touche

habituellement plus d'une articulation. Une chirurgie permettra donc de réduire les inconforts liés aux dommages les plus sévères, mais les autres atteintes nécessiteront toujours un support thérapeutique pour atténuer la présence de symptômes.

2.3.3. Thérapie cellulaire et médecine régénératrice

Pour pallier l'absence de traitement curatif, de nouvelles approches thérapeutiques à base d'agents biologiques ont émergé particulièrement dans les dernières années. Parmi ces agents, on retrouve des injections de cellules souches, anticorps monoclonaux, plasma enrichi de plaquettes ou encore d'acide hyaluronique. Les principaux objectifs de ces thérapies sont la régénération des défauts du cartilage et l'amélioration des symptômes cliniques. Comme ce type de thérapie n'en est encore qu'à ses débuts, il est trop tôt pour statuer sur leurs bénéfices et inconvénients. Néanmoins, l'utilisation de ces produits paraît, à ce jour bien sécuritaire et dans quelques cas des preuves d'efficacité ont même pu être mises de l'avant (Monteiro et al., 2022; Mosley et al., 2022). Cela dit, ces traitements ne sont pas encore tous disponibles, certains étant encore à l'étude et en développement. Actuellement, il y a aussi un grand manque de standardisation dans ces procédures au niveau des cultures cellulaires, concentrations et fréquence des injections qui retiennent la popularisation de ces traitements.

Toutefois, au meilleur des connaissances de l'auteure, aucune approche thérapeutique ne comporte dans l'OA canine ou féline une quelconque indication d'effet retardé sur la progression de la maladie. Donc, les termes « chondroprotecteur », « structuromodulateur » ou « modificateur de la maladie » ne s'appliquent présentement pas aux approches thérapeutiques disponibles dans l'OA des animaux de compagnie, toutes les indications tournant autour d'une amélioration des signes (de douleur) associés à l'atteinte arthrosique.

2.3.4. Nutrition enrichie et nutraceutiques

Le manque d'alternatives dans l'approche thérapeutique de l'OA souligne la nécessité d'un consensus sur les différentes approches et leurs avantages potentiels pour ces patients souffrants. Suivant ce manque d'options, des composés tels les PSN ont gagné en popularité parmi les communautés de santé humaine et vétérinaire dans les dernières décennies. Actuellement, les recommandations les plus courantes de nutraceutiques pour les douleurs arthrosiques sont le sulfate de chondroïtine, la glucosamine, le collagène et les suppléments d'acides gras oméga-3. Les mécanismes d'action sous-jacents de ces produits ne sont pas tous encore bien définis, mais leur

utilisation semble sécuritaire, et dans certains cas, efficace (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022).

2.3.5. Traitements actuels

Comme mentionné précédemment, une approche multimodale est à prioriser pour le traitement de l'OA. Il est aussi important d'adapter le traitement au degré d'avancement de la maladie. Dans le contexte vétérinaire, l'utilisation de traitements comme les AINS pour soulager les animaux est nécessaire, mais il ne faut pas négliger l'éducation des propriétaires et l'optimisation du milieu de vie qui peuvent grandement contribuer à l'augmentation de la qualité de vie de l'animal atteint. Également, bien que de plus en plus d'options soient mises sur le marché, il existe toujours un écart important entre la pratique quotidienne des cliniciens et les méthodes appuyées par la littérature. Une récente étude évaluant les pratiques de prescription des vétérinaires dans le traitement des douleurs musculosquelettiques chez le chat a d'ailleurs mis en lumière cette discordance (Adrian et al., 2018). Dans ce cas, les vétérinaires prescrivaient la gabapentine le plus fréquemment, suivie des suppléments alimentaires et des AINS, ce qui ne correspond pas à la séquence de soins suggérés par les meilleures évidences scientifiques (Mosley et al., 2022). Le même scénario était aussi observable, bien que légèrement plus préférable, dans une population de chiens arthrosiques du Royaume-Uni où les animaux se sont vus prescrits le plus souvent des AINS, suivi de nutraceutiques, corticostéroïdes et de médicaments contre l'OA supposément modifiant la structure (DMOAD) (Bound et al., 2011).

3. Nutrition enrichie et nutraceutiques

3.1. Informations générales

3.1.1 Définitions

Dans le cadre de cette revue, les PSN sont définis comme des substances d'origine naturelle, utilisées pour restaurer ou maintenir la santé (Bureau des sciences de la nutrition & Direction des aliments, 2000). Les PSN englobent les aliments (ou diètes) thérapeutiques enrichis 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 (Gouvernement du Canada, 2002). Ces nutraceutiques au potentiel thérapeutique peuvent provenir de produits animaliers, de plantes, d'extraits ou encore de dérivés de composés actifs.

Il existe également la classe des aliments fonctionnels, autrefois souvent désignés par le terme « alicament », qui réunit aussi des PSN avec une apparence plus similaire aux aliments conventionnels (Gouvernement du Canada, 2002). Ces aliments sont donc généralement présentés sous leur forme naturelle sans emballage, préparation ou transformation additionnelle. Tout comme les nutraceutiques, ces aliments sont reconnus pour leurs potentiels bienfaits sur la santé et la réduction du risque de certaines maladies. Ces effets physiologiques dépassent les simples demandes et fonctions nutritionnelles de base et sont souvent associés aux propriétés de certaines composantes des aliments fonctionnels (antioxydants ou encore les aliments riches en acides gras oméga-3).

3.1.2. Historique

L'humain a toujours eu recours à la nature pour s'inspirer et trouver des remèdes aux différentes maladies et troubles auxquels il a fait face. En effet, il existe des preuves de l'utilisation de plantes et produits extraits de la nature partout autour du globe datant de milliers d'années (Petrovska, 2012). Ces différentes substances, précieusement puisées du monde entourant ces sociétés, étaient utilisées dans le cadre de la médecine traditionnelle de ces peuples à des fins préventives et thérapeutiques. Les premières preuves écrites d'usage médical de PSN proviennent

d'il y a près de 5000 ans de peuples sumériens (Falodun, 2010), mais de tels produits ont même été retracés près de tombes vieilles de 60000 ans comme le mentionnent les revues de Pan et al. (2014) et Gossell-Williams et al. (2006) (Leroi-Gourhan, 1975; Solecki, 1975). On peut en comprendre que l'utilisation de PSN, comme ceux qui composent la base des nutraceutiques, n'est qu'un concept emprunté aux générations passées. Il ne date pas d'hier que l'humain met la nature qui l'entoure à profit pour son bien-être. Depuis la modernisation de l'industrie pharmaceutique au cours des 19^e et 20^e siècles, les composés extraits de la nature ont de plus en plus été consommés via les productions pharmaceutiques délaissant l'utilisation de ceux-ci sous leur forme naturelle. Cette nouvelle ère a d'ailleurs donné naissance à de nouvelles catégories de produits à la frontière des produits naturels et pharmaceutiques comme les nutraceutiques. Ce terme, décrit pour la première fois en 1989 par Stephen DeFelice, découle directement de cette nouvelle combinaison de la « nutrition » et de la « pharmaceutique ». Comme il est rapporté par plusieurs, selon DeFelice, un nutraceutique pouvait être défini comme « un aliment (ou partie d'un aliment) qui procure des avantages médicaux ou de santé, y compris la prévention et/ou le traitement d'une maladie » (Andlauer & Fürst, 2002; Gossell-Williams et al., 2006; Kalra, 2003; Nwosu & Ubaoji, 2020). Depuis, cette définition n'a pas connu de grandes révisions comme en témoigne la définition actuelle de Santé Canada citée ci-dessus.

Au cours des années qui ont suivi l'introduction des nutraceutiques sur les marchés pharmaceutiques, les investissements faits pour la recherche en produits naturels ont rapidement diminué (Butler, 2004; Koehn & Carter, 2005; Li & Vederas, 2009; Schmidt et al., 2008). En fait, la venue de nouvelles technologies a incité l'industrie à passer de l'utilisation de produits naturels vers une approche plus synthétique. Cette nouvelle méthode est alors devenue le nouveau standard dans le développement de produits (Alamgir, 2017; Schmidt et al., 2008). Cependant, la nature a toujours su être source d'inspiration comme une immense partie des produits dits synthétiques sont basés sur des composés naturels, particulièrement issus des plantes (Mathur & Hoskins, 2017; Newman & Cragg, 2007; Newman et al., 2003). Plus récemment, la population a aussi eu tendance à vouloir retourner vers l'utilisation des produits naturels, phénomène qui n'a été qu'exacerbé par la crise pandémique du coronavirus (Chopra et al., 2022; Lordan, 2021). Ce changement dans la consommation de substances naturelles était cependant déjà perceptible depuis quelques années et principalement associé à la sensibilisation des consommateurs face à leur santé et leur mode de vie (Astin, 1998; Chopra et al., 2022). Comme Chopra et al. (2022) le souligne également, la croissance

du marché mondial des PSN et des nutraceutiques est un mouvement multifactoriel qui peut possiblement aussi être conduit par le vieillissement des populations, la multiplication des canaux de distribution ou l'augmentation des coûts des soins de santé. Il est intéressant de noter que l'insatisfaction des patients face aux traitements conventionnels ne semble pas être impliquée dans leur décision d'adopter de nouveaux produits (Astin, 1998).

Depuis les dernières années, le domaine des nutraceutiques connaît un essor économique très rapide et substantiel. Effectivement, le marché mondial a été évalué à près de 455 milliards USD en 2021 et une croissance est d'ailleurs prévue avec un taux de croissance annuel de 9.0% jusqu'en 2030 (Grand View Research, 2022a). Ceci témoigne très bien de l'importance qu'ont ces produits dans le marché. Les changements observés au sein des populations se traduisent aussi dans la pratique vétérinaire quotidienne alors que les propriétaires ont tendance à transposer leur système de croyances et leur mode de vie aux soins de leurs animaux. Le marché mondial de suppléments alimentaires vétérinaires était d'ailleurs évalué à 1.6 milliard USD en 2020 avec un taux de croissance annuel composé estimé de 8.2% pour 2028 (Grand View Research, 2022b).

Plusieurs produits et suppléments naturels sont disponibles pour la prévention des douleurs arthrosiques. L'usage de ces produits est de plus en plus courant tant pour les patients humains que vétérinaires comme mentionné précédemment. Les nutraceutiques avec de potentielles propriétés anti-inflammatoires tels les acides gras oméga-3, les sulfates de glucosamine/chondroïtine, le collagène, les insaponifiables d'avocat et soja, le curcuma et la vitamine D sont les plus évoqués et recommandés à ce jour (American College of Veterinary Surgeons (ACVS), 2022; Arthritis Foundation; Société Arthrite Canada, 2020; Williams & Downing, 2021).

3.2. Mécanismes d'action des nutraceutiques

Les mécanismes d'action précis des nutraceutiques ne sont pas tous toujours bien déterminés chez les animaux (Colletti & Cicero, 2021; Wang et al., 2018). En effet, la disparité des modèles et espèces utilisés ainsi que la grande divergence des voies d'administration complexifient l'évaluation de ces produits. Il s'agit aussi souvent de mécanismes très complexes impliquant plusieurs fonctions systémiques qui peuvent aller jusqu'aux niveaux génomique et protéomique (Wilson-Frank, 2021). De plus, la faible uniformité et le manque de standardisation dans la composition des nutraceutiques rendent difficile de conclure de façon définitive sur les mécanismes d'action sous-jacents à un seul produit (Bernal et al., 2011; Grundmann et al., 2022; Martinez &

McDonald, 2021). Ces produits présentent souvent une faible qualité (Lockwood, 2011) et ne correspondent même pas toujours aux allégations faites sur les emballages comme en témoignent les analyses d'Andrews et al. (2017) qui ont montré une variation dans le contenu de produits multivitaminés et minéraux allant jusqu'à 30% en comparaison aux étiquettes.

En ce qui concerne l'OA, les cibles moléculaires préférentiellement étudiées ne se concentrent généralement que sur les actions anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-cataboliques, ce qui maintient l'attention globale sur l'implication des cytokines (facteur de nécrose tumorale-TNF, interleukines-IL, *etc.*) dans l'inflammation et les protéases dégradantes (Leong et al., 2013). Historiquement, l'étude des mécanismes d'action des nutraceutiques s'est très fortement concentrée sur les modifications structurelles comme plusieurs de ceux-ci représentaient en fait des composantes naturelles de la matrice du cartilage (par exemple, le collagène, la glucosamine et la chondroïtine) (Colletti & Cicero, 2021). Ainsi, il était espéré que la consommation de ces produits pourrait pallier les troubles de dégradation de la charpente naturelle des articulations.

3.2.1. Acides gras oméga-3

Les acides gras oméga-3 interagissent également avec plusieurs mécanismes pour favoriser la gestion de l'OA et ses symptômes. Comme il a précédemment été décrit à la section 2.2.1. avec la physiopathologie et la Figure 2 le montre, les dommages cellulaires créés par la destruction progressive des articulations atteintes par l'OA induisent l'activation de voies inflammatoires ainsi que la relâche de cytokines pro-inflammatoires. L'utilisation d'acides gras oméga-3 contribue au rétablissement des niveaux de cytokines grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires évidentes par la réduction des taux d'IL-1 α , IL-1 β et TNF- α et la libération de molécules anti-inflammatoires (de Oliveira Galassi et al., 2022; Zainal et al., 2009; Zhang et al., 2018). De plus, ils peuvent interagir avec certaines cellules du système immunitaire qui contribuent, elles aussi, au développement et maintien de l'inflammation. En effet, les acides gras oméga-3 sont notamment capables d'inhiber la production de cellules T pro-inflammatoires telles les Th-1 et Th-17 (Monk et al., 2012; Monk et al., 2011; Zhang et al., 2006). Par le fait, ils contribuent à la réduction des cytokines problématiques circulantes comme ces cellules T produisent aussi ces marqueurs inflammatoires suite à leur activation (Chen et al., 2007; Wilson et al., 2007). Les acides gras oméga-3 influencent aussi les cellules T du système immunitaire *via* la production de médiateurs spéciaux endogènes (SPMs). Ceux-ci sont des dérivés produits par conversion à partir d'acides gras oméga-3 comme

l'EPA (acide eicosapentaénoïque) et le DHA (acide docosahexaénoïque) (Basil & Levy, 2016). Les résolvines, protectines et marésines engendrées sont à leur tour en mesure d'augmenter les concentrations de cellules T régulatrices (Tregs) et donc de réguler à la baisse l'inflammation (Cheng et al., 2021; Krishnamoorthy et al., 2015; Serhan & Levy, 2018). Ce phénomène est possible grâce à la capacité des Tregs de réguler et tempérer le système immunitaire ainsi qu'induire une tolérance immunitaire (Perez-Hernandez et al., 2021; Sakaguchi et al., 2008). Cette dernière permet au corps d'acquérir une insensibilité aux auto-antigènes et de supprimer les réponses immunitaires excessives et nuisibles pour l'hôte (Farhangnia & Akbarpour, 2022). Ainsi, dans le contexte de l'OA, cette tolérance permet d'empêcher le système de réagir contre les composantes de l'articulation et poursuivre la dégradation. La production de SPMs permet donc d'atténuer, d'une part, la réponse inflammatoire en partie responsable de la douleur arthrosique, mais aussi d'obtenir un effet bénéfique durable (Fattori et al., 2019; Zhang et al., 2018). Plus récemment, il a aussi été mis de l'avant que de faibles proportions de Tregs, principalement au niveau de la membrane synoviale, correspondaient à des symptômes de douleur et incapacités fonctionnelles plus forts dans des patients atteints d'OA (Nees et al., 2022). Ceci témoigne bien de l'importance de ces cellules, non seulement au niveau systémique, mais également pour la gestion de la symptomatologie de cette maladie. Dans un autre ordre d'idée, un autre facteur important de l'effet des acides gras oméga-3 est la compétition avec les acides gras oméga-6, comme l'acide arachidonique, pour les enzymes lipoxycgénase (LOX) et cyclooxygénase (COX) (Araujo et al., 2019). Les acides gras oméga-3, contrairement aux acides gras oméga-6, inhibent l'activité de ces enzymes et réduisent la production de résidus (Hielm-Björkman et al., 2009b). Il est d'ailleurs suggéré de promouvoir la consommation de régimes alimentaires présentant un rapport n-3/n-6 élevé afin de soutenir la production de molécules anti-inflammatoires et de minimiser la conversion des acides gras oméga-6 en prostaglandines, leucotriènes et autres sous-produits LOX ou COX pro-inflammatoires (Schmitz & Ecker, 2008). Ces produits sont même de potentielles cibles de biomarqueurs de l'OA. En plus, les acides gras oméga-3 semblent également avoir des effets anti-cataboliques. Effectivement, quelques études précliniques *in vitro* et *in vivo* ont démontré une diminution de l'expression d'enzymes cataboliques telles que MMP-3, MMP-13 et ADAMTS-4/5 (une désintégrine et métalloprotéinase avec des motifs de thrombospondine) suite à la prise de ces lipides (Sakata et al., 2015; Wang et al., 2016; Zainal et al., 2009). Finalement, le récepteur potentiel transitoire vanilloïde 1 (TRPV1) et la modulation des cellules gliales, tous deux impliqués

dans la douleur pathologique, ont été identifiés comme une nouvelle cible des acides gras oméga-3 (Kalogerou et al., 2022; Kelly et al., 2015; Matta et al., 2007). Les TRPV1 ont aussi été associés à une modulation de l'activité neuronale et au niveau de différenciation de chondrocytes affectés (Chu et al., 2011; Gavenis et al., 2009).

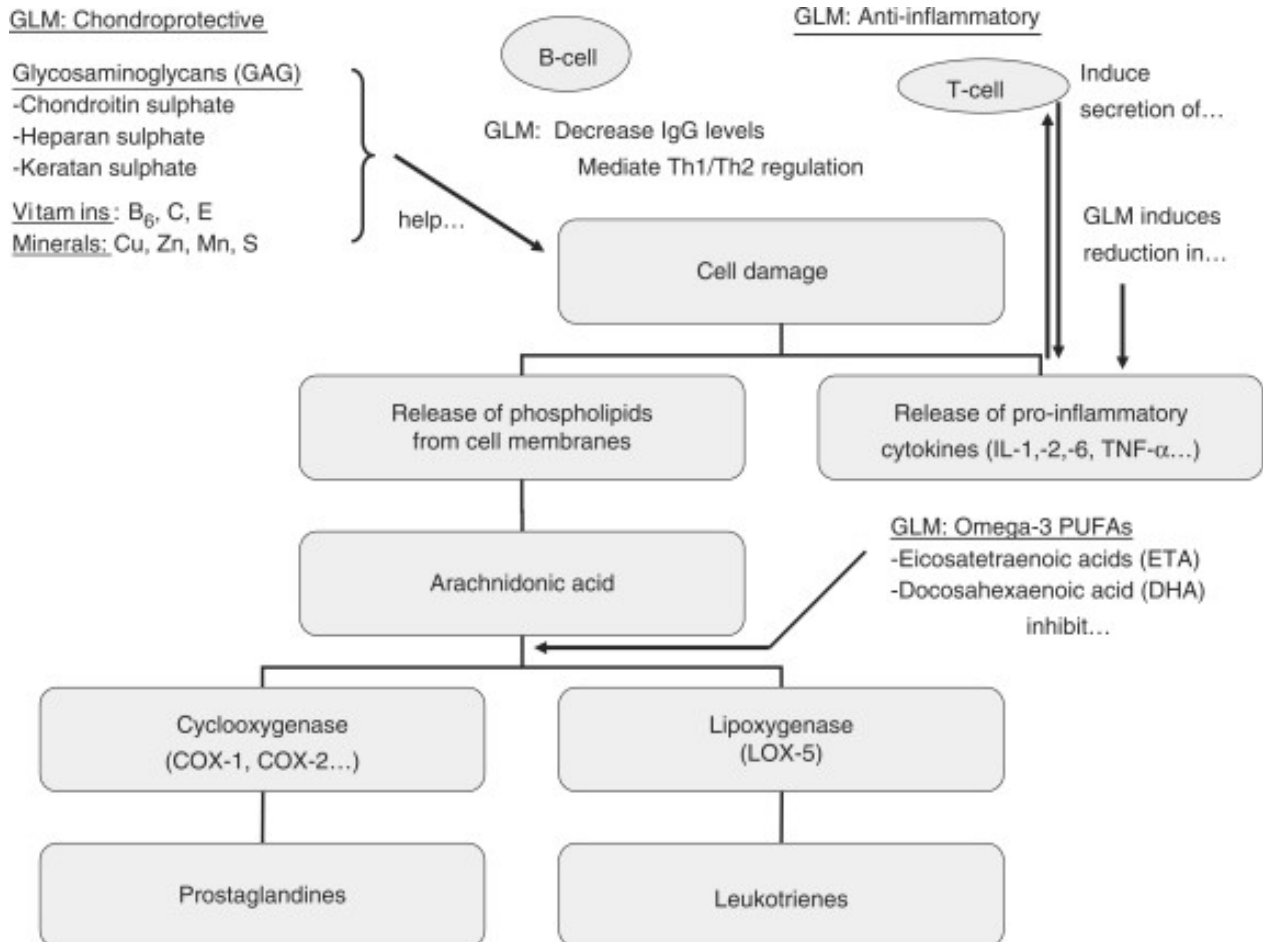


Figure 2. Implications des acides gras polyinsaturés de moules vertes sur certaines voies inflammatoires de l'arthrose. Lymphocytes de type B (B-cell), Cyclooxygénase (COX), Acide docosahexaénoïque (DHA), Acide eicosatétraénoïque (ETA), Glycosaminoglycane (GAG), Moules vertes (GLM), Immunoglobuline G (IgG), Interleukines (IL), Lipoxygénase (LOX), Acides gras polyinsaturés (PUFAs), Lymphocytes de type T (T-cell), Lymphocytes de type T auxiliaires (Th), Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Figure tirée d'Hielm-Björkman et al. (2009b).

3.2.2. Collagène

Un autre nutraceutique très populaire est le collagène, notamment sous sa forme hydrolysé. Cette forme permet principalement de faciliter la digestion et l'assimilation des composés (León-López et al., 2019). Un mécanisme possiblement attribuable au collagène est la capacité de prévenir la destruction du cartilage par la production de macromolécules et la suppression d'enzymes cataboliques. De nombreuses études *in vitro* et précliniques ont mis en évidence des effets anti-inflammatoires (Tong et al., 2010) ainsi qu'une augmentation de la synthèse du collagène de type II, un composant important de la matrice (Bourdon et al., 2021; Isaka et al., 2017; Oesser & Seifert, 2003). Plus spécifiquement au collagène, un phénomène de tolérance orale a été rapporté. Le collagène induit alors une réponse immunitaire systémique sans, toutefois, le déclenchement d'une réaction immunitaire en poussée. Il implique alors l'intervention du système immunitaire et des cellules Tregs. Les Tregs se retrouvent activés par le collagène et sont suspectées de sécréter de nombreux médiateurs anti-inflammatoires à la rencontre de collagène présent dans le cartilage articulaire (IL-4, IL-10, transforming growth factor- β) (Park et al., 2009; Zhu et al., 2007). Cette modulation de la réaction immunitaire naturelle est un support important de l'activité anti-inflammatoire et fournit un environnement propice à la réparation du cartilage. De plus, elle pourrait être impliquée dans l'apparition d'effets indésirables, qui ont été élevés dans les études humaines (Jabbari et al., 2022). Il est également connu que le dosage est un facteur clé dans la réalisation d'une bonne réaction de tolérance et l'activation des Tregs (Faria et al., 2005). Cette technique est importante dans la compréhension des mécanismes entourant le collagène et peut aussi être très intéressante dans le traitement d'autres maladies auto-immunes (Park et al., 2009).

3.2.3. Glucosamine et chondroïtine

Une combinaison de nutraceutiques fréquemment rencontrée sur le marché et dans les recommandations populaires est le mélange de glucosamine et chondroïtine utilisé en association. L'intérêt premier de ces produits dans les douleurs arthrosiques réside dans leurs propriétés anti-inflammatoires supposées. En effet, de nombreuses études *in vitro* et précliniques ont montré leur interaction dans les voies inflammatoires du facteur nucléaire kappa B et de la protéine kinase activée par le mitogène p38, deux des trois principales voies d'inflammation (Chen et al., 2018), ainsi que leur implication dans la régulation des cytokines pro- et anti-inflammatoires (Chan et al., 2006; Largo et al., 2003; Wen et al., 2010). La glucosamine et la chondroïtine ont tendance à stimuler, dans des tests *in vitro* et *in vivo* (modèles de souris et de rats), l'expression des

interleukines anti-inflammatoires (IL-2, IL-10), à réduire celle des molécules pro-inflammatoires (IL-1B, IL-6, TNF- α) et à réguler à la baisse la production et l'expression de la prostaglandine E2 synthétase et de la cyclooxygénase inductible (COX-2) ou de l'oxyde nitrique synthétase (iNOS) (Chan et al., 2006; Imagawa et al., 2011; Largo et al., 2003; Li et al., 2018; Waly et al., 2017). Certaines allégations antioxydantes ont également été soulevées suite à des résultats *in vitro* (Xing et al., 2006), mais l'intérêt pour ce mécanisme semble s'être effacé au cours des dernières années. Enfin, la glucosamine et la chondroïtine moduleraient l'expression et l'activité de certaines enzymes cataboliques impliquées dans la pathologie de l'OA. Les résultats de différentes études *in vitro* ont révélé, en effet, une diminution de la transcription et de l'expression d'enzymes de dégradation telles que les agrécanes et les métalloprotéinases matricielles (MMP-3, MMP-13) (Chan et al., 2005, 2006; Imagawa et al., 2011; Neil et al., 2005). Leur interaction et implication avec ces voies restent toujours à être mieux définies, mais est certainement une avenue de mécanisme à investiguer pour ces produits.

3.2.4. Cannabinoïdes et autres

De nombreux autres nutraceutiques ont démontré *in vitro* des propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-cataboliques. C'est le cas de l'acide hydroxycitrique (extrait de *Garcinia indica*) et d'autres substances phytochimiques (*Boswellia serrata*, *Harpagophytum procumbens*, *Ribes nigrum*, *Salix alba*, *Brachystemma calycinum*, etc.). Ces dernières années, l'accent a particulièrement été mis sur leurs propriétés anti-nociceptives, comme il est le cas pour le cannabidiol. Les effets antidouleur des cannabinoïdes sont liés à diverses interactions et modulations des systèmes endocannabinoïde, inflammatoire et nociceptif (Vučković et al., 2018). Le cannabidiol, présentant une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (antagoniste), le récepteur 55 couplé à la protéine G (antagoniste) et de nombreux récepteurs TRPV (agoniste) ainsi que le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes (Peng et al., 2022) contribue à l'amélioration des douleurs chroniques et la dégradation des articulations liée à l'OA, principalement par ces deux derniers types de récepteurs (Fahmi et al., 2011). Les cannabinoïdes ont montré de grandes promesses dans les modèles animaux de douleur aiguë et chronique (Malan et al., 2003; Manzanares et al., 2006; Starowicz et al., 2013). Cependant, leur suggestion pour des patients atteints de douleur est toujours mitigée par plusieurs professionnels de la santé en raison de l'augmentation de l'automédication des patients due à la légalisation et la qualité des produits non-médicinaux offerts (Romero-Sandoval et al., 2018).

3.2.5. Défis et considérations

Malgré l'importance des données obtenues et accumulées sur ces différents mécanismes au fil des années, l'application de ces informations reste limitée. La plupart des études menées sur les mécanismes d'action manquent cruellement de validité concernant les modèles et essais pour la pathologie de l'OA ciblée, ainsi que d'évaluations pharmacocinétiques. Plusieurs modèles de douleur aiguë (inflammatoire) ont été utilisés pour représenter l'OA, bien que cette maladie soit beaucoup plus complexe, mêlant des conditions chroniques et dégénératives de nombreux composants, et pas seulement des chondrocytes (en culture cellulaire) (D'Adamo et al., 2020). Ces études *in vitro* ne doivent être conservées que pour produire des preuves mécanistiques précises d'une entité chimique et être ensuite transposées dans des modèles plus complets (Dwyer et al., 2018). Il a également été suggéré que l'utilisation de modèles de maladies naturelles fournit les modèles les plus valides (Klinck et al., 2017). Comme pour la pharmacocinétique, l'évaluation du degré d'absorption systémique et de distribution dans les organes fait particulièrement défaut dans la recherche sur les nutraceutiques. En fait, de nombreux produits présentent une absorption systémique très faible, ce qui se traduit inévitablement par une faible efficacité. Est-ce le cas des produits oraux à base de glucosamine et de chondroïtine qui ont montré une biodisponibilité relativement faible chez le chien (environ 12% et 5% après une seule prise, respectivement) (Adebowale et al., 2002) ? Les produits à base de collagène chez le rat, en revanche, ont présenté une biodisponibilité absolue de 58%, ce qui est plutôt bon (Wang et al., 2015).

3.3. Évaluations réglementaires

3.3.1. Règlements sur les produits de santé naturel au Canada

La régulation des nutraceutiques a longtemps posé problème comme aucune définition formelle pour cette catégorie de produits n'existait (Charrette et al., 2021; Gouvernement du Canada, 2002; Santini et al., 2018). Les évaluations réglementaires de ces composés portaient, d'abord et avant tout, sur l'absence d'effets secondaires (l'innocuité), la qualité et la nutrition, et n'exigeaient aucune preuve d'efficacité thérapeutique (Taylor, 2004; Zeisel, 1999). Pour corriger cette situation et l'ambiguïté entourant la description d'un nutraceutique, le Bureau des sciences de la nutrition de la Direction des aliments de Santé Canada a émis sa propre définition pour pouvoir aller de l'avant avec l'encadrement de cette pratique (Gouvernement du Canada, 2002). À ce jour, aucun règlement spécifique pour les nutraceutiques et aliments fonctionnels n'existe. Cependant,

étant donné que la plupart des nutraceutiques commercialisés ne contiennent que des PSN enregistrés sous l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, ils s'inscrivent alors sous la *Loi sur les aliments et drogues* et sont régis par ce dernier règlement. Les substances visées par la régulation des PSN peuvent servir au diagnostic, au traitement, à la prévention d'une condition ou encore à la restauration et modification de fonctions organiques chez l'humain (Gouvernement du Canada, 2022a). Les PSN considérés peuvent être issus de probiotiques, plantes médicinales, vitamines et minéraux, remèdes homéopathiques, traditionnels ainsi que d'autres produits comme des acides aminés et acides gras essentiels (Gouvernement du Canada, 2022b). Également, afin d'être régi par ce règlement, il est important que l'emploi des nutraceutiques contenus sous l'inscription de PSN n'exige pas d'ordonnance médicale (Gouvernement du Canada, 2022a).

Bien que l'utilisation des PSN tels les nutraceutiques soit généralement sécuritaire, elle comporte tout de même certains risques puisqu'ils ne sont pas aussi encadrés que les médicaments. L'absence d'ordonnance implique aussi qu'aucune consultation auprès d'un professionnel du corps médical n'est requise, ce qui peut mener à un mauvais usage de ces composés. Certains problèmes relatifs à la fabrication, aux allégations de santé, aux informations présentées, à des interactions médicamenteuses et à des effets secondaires peuvent également être expérimentés par les consommateurs. En effet, Santé Canada révèle que près de 12% des utilisateurs canadiens de PSN ont connu un épisode d'effets secondaires (Gouvernement du Canada, 2016).

Il existe maintenant bien des normes en ce qui concerne la qualité, sécurité et efficacité de ces produits, mais les problématiques mentionnées précédemment soulignent, selon nous, la nécessité d'un contrôle législatif encore plus rigoureux. Les preuves d'innocuité et d'efficacité des PSN doivent être présentées pour l'obtention de licence de fabrication, d'emballage, d'étiquetage et d'importation, mais leur source et quantité peuvent varier (Gouvernement du Canada, 2022c). Concernant les allégations d'efficacité, une certaine confusion réglementaire existe au sujet de la définition des PSN à usage animal : « Les Produits de Santé Animale (PSA) sont des médicaments à faible risque sous forme posologique utilisés pour maintenir ou améliorer la santé et le bien-être des animaux de compagnie et des animaux d'élevage. Ils ne sont pas destinés à traiter, à prévenir ou à guérir des maladies. » Il est présentement inconnu si Santé Canada réalise une révision systématique des preuves d'efficacité et d'innocuité présentées par un déclarant, ou si elle se fie

uniquement sur la bonne foi du déclarant ? En effet, « toutes les allégations de santé générale faites pour un PSA doivent être honnêtes, vraies et valides, et ne doivent pas mener à une utilisation non sécuritaire ou inappropriée du produit. Il est interdit de faire des allégations d'une manière fausse, trompeuse ou mensongère ou susceptible de créer une fausse impression quant à sa nature, sa valeur, sa quantité, sa composition, ses avantages ou sa sûreté. Des preuves à l'appui d'une allégation peuvent être demandées aux fins d'évaluation par Santé Canada si un problème de sécurité est soulevé, si une allégation semble trompeuse, ou à la suite d'une plainte. »

D'ailleurs, plusieurs soulèvent des inquiétudes par rapport à ce manque d'évidences scientifiques suffisamment robustes, et ce, au sein de divers gouvernements (Santini et al., 2018; Siddiqui & Moghadasian, 2020). Ces évidences constituent des preuves essentielles pour assurer la sécurité des consommateurs et la validité des allégations faites (Fitzpatrick, 2004). Or, il semble que très peu d'études d'excellente qualité, soit des essais cliniques contrôlés et randomisés, soient soumises pour appuyer les déclarations mises de l'avant (Siddiqui & Moghadasian, 2020).

3.3.1.1. Défis d'un règlement sur les nutraceutiques

Plusieurs défis se posent dans la voie d'un règlement gouvernemental spécifique aux nutraceutiques et/ou aliments fonctionnels. Tout d'abord, déterminer une définition précise et consensuelle des termes et de la catégorie est primordial (Koch et al., 2014). La légalisation du cannabis au Canada a bien ouvert la discussion à ce sujet. Les composés de cannabinoïdes sont toujours gérés en tant que drogues (Gouvernement du Canada, 2022a) et ne figurent pas sur la liste des PSN en vertu de l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, à moins que la teneur en dérivés du cannabis ne soit précisée. Plusieurs les classent cependant sous le terme de nutraceutique comme ils sont d'origine naturelle et ont un effet physiologique bénéfique pour certaines pathologies. Une classification exacte des nutraceutiques dans le cadre législatif représente donc une étape cruciale dans le développement de règles et lois distinctes. Ensuite, pour assurer la santé des utilisateurs, il serait très avantageux de standardiser les exigences de preuves d'efficacité, de qualité et d'innocuité (Sattigere et al., 2020). Ainsi, l'évaluation de nouveaux produits par les instances gouvernementales serait facilitée, et la confiance du public envers les produits qui lui sont offerts serait aussi bonifiée (Gouvernement du Canada, 2002).

3.3.2. Règlements sur les produits de santé animale au Canada

Les nutraceutiques utilisés en médecine vétérinaire sont, tout comme en santé humaine, régulés et encadrés par des lois et règlements du gouvernement canadien. La Direction des médicaments vétérinaires (DMV) assure le cadre réglementaire de ces produits à l'aide du Programme de notification pour les PSA. La réglementation qui dirige la supervision des PSA est toutefois plus élémentaire qu'en santé humaine. Les PSA sont définis comme des médicaments à faible risque qui ont pour but de maintenir ou améliorer la santé des animaux (Gouvernement du Canada, 2017). Les produits nutraceutiques se logent donc sous cette catégorie. Ils ne doivent pas être indiqués pour traiter, prévenir ou guérir une maladie. En conséquence, les allégations de santé faites doivent demeurer générales. Similairement au cadre des PSN humains, les PSA peuvent contenir des extraits de vitamines, minéraux ou des ingrédients de remèdes traditionnels (Gouvernement du Canada, 2017). Tous les composés inclus dans la préparation d'un PSA doivent figurer sur la *Liste des substances permises* disponible en ligne (Gouvernement du Canada, 2022d), où la majorité des composés présents dans les nutraceutiques communs se trouvent.

Tout comme les exigences des PSN qui sont nécessaires pour l'obtention des diverses licences, les différentes entreprises qui œuvrent dans le développement et la commercialisation des PSA doivent se conformer aux exigences de Bonnes pratiques de fabrication du *Règlement sur les produits de santé naturels* sous la *Loi sur les aliments et drogues* (Gouvernement du Canada, 2022a, 2022e). Alors que les manques en standardisation et évidences scientifiques ont partiellement été répondus par Santé Canada pour les PSN humains au cours des dernières années, cette lacune est toujours bien présente pour les produits analogues vétérinaires. De fait, des preuves d'efficacité, notamment pour appuyer les allégations de santé, ne sont pas systématiquement exigées de la part des entreprises. Celles-ci ne peuvent se voir demander des preuves que si un problème de sécurité est soulevé, si une allégation semble trompeuse ou si une plainte est formellement rédigée (Gouvernement du Canada, 2022f). Ces recommandations très rudimentaires n'assurent évidemment pas la sécurité et la santé des patients utilisant ces produits. De plus, ce système permet aussi la commercialisation de produits qui n'ont pas nécessairement démontré être efficaces, ce qui entrave le choix des consommateurs.

4. Études précédentes

Trois revues systématiques ont précédemment été menées, presque exclusivement avec des sujets canins, sur l'utilisation des nutraceutiques dans le traitement des symptômes cliniques de la douleur arthrosique (Aragon et al., 2007; Sanderson et al., 2009; Vandeweerd et al., 2012). Les niveaux de qualité et d'efficacité des produits ont été jugés en utilisant principalement des évaluations qualitatives très similaires dans les trois cas. Celles-ci ont notamment porté sur le type de design, la qualité scientifique des données (analyses statistiques, critères d'inclusion et d'exclusion et risque de biais), la force de l'ensemble des éléments de preuve (facteur de quantité et de cohérence, pertinence de la significativité du traitement) et une évaluation de la force globale des évidences.

4.1. Aragon et al. (2007)

La première revue systématique réalisée est celle du groupe d'Aragon et al. (2007). Ils ont réalisé une revue systématique des essais cliniques de traitements de l'OA chez le chien, incluant ainsi les médicaments AINS tels que le méloxicam et le carprofène. Au niveau de la sélection des articles, seulement 4 des 16 articles recensés par le groupe concernaient des PSN pour un total de 3 nutraceutiques différents évalués. Leur système d'évaluation, brièvement décrit précédemment, a été fondé sur les preuves de la FDA, « Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments », pour les données scientifiques et comportait 3 critères principaux : Le design de l'étude, la qualité et la force de l'ensemble des évidences. Cette évaluation s'est donc voulue entièrement qualitative et dépendante de l'appréciation des différents évaluateurs. À l'aide de cette évaluation, ils ont ensuite classé les études selon la force des preuves apportées. Ce classement permet, non seulement de résumer les trois mesures prises, mais aussi d'indiquer clairement qu'elles sont les meilleures recommandations de traitement. Ce projet n'a malheureusement pas permis d'obtenir des preuves très solides pour soutenir une quelconque recommandation d'utilisation clinique pour les nutraceutiques chez le chien arthrosique, le niveau de leurs preuves n'allant que de faible à modéré.

4.2. Sanderson et al. (2009)

La seconde revue systématique est celle du groupe de Sanderson en 2009 (Sanderson et al., 2009). Ils ont également concentré leurs recherches sur les traitements offerts aux chiens, incluant

toujours un très large éventail de traitement allant de diètes thérapeutiques à la livraison génique d'antagoniste d'interleukine. Par leurs recherches, ils ont pu recenser 68 articles dont 10 portaient sur des nutraceutiques avec 7 produits différents évalués. Leur système d'évaluation est le même que celui utilisé précédemment par le groupe d'Aragon, donc toujours basé sur les recommandations de la FDA, mais avec de légères modifications incluant l'identification du résultat primaire, le type de données collectées (objective ou subjective) et le type de contrôle. En conséquence, le classement des différents produits inclus dans cette revue dépend également de l'appréciation de ses évaluateurs. Les résultats de leurs recherches sur les nutraceutiques n'ont démontré que des évidences allant de pauvres à modérées, encore une fois, des preuves qui ne nous semblent pas suffisantes pour appuyer de bonnes recommandations.

4.3. Vandeweerd et al. (2012)

La troisième, et la plus récente, revue systématique est celle faite par le groupe de Vandeweerd en 2012 (Vandeweerd et al., 2012). Contrairement aux deux premières revues, celle-ci révisé spécifiquement l'efficacité des nutraceutiques utilisés pour atténuer les signes cliniques de l'OA chez les animaux. Cette revue regroupe aussi des essais d'efficacité faits avec les chevaux, les chiens et les chats. Des 22 articles trouvés par leurs recherches, 16 d'entre eux s'intéressaient aux chiens et un aux chats. Au sein de ces articles, ils ont pu évaluer les essais pour 8 nutraceutiques différents ainsi qu'un type de diète. Pour ce qui en est de leur méthode d'évaluation, pour l'évaluation globale, les auteurs se sont aussi basés sur les recommandations de la FDA, mais ils ont modifié l'évaluation de la qualité pour y ajouter plus de transparence. Pour ce faire, un groupe de professionnels a généré un ensemble de questions auxquelles répondre avec un pourcentage associé à chaque réponse, ce qui a permis l'attribution d'un score de qualité en pourcentage et apporté une dimension quantitative à leurs comparaisons. Les recherches menées par Vandeweerd et son groupe démontrent des évidences nulles à élevées, les évidences élevées n'étant que pour un seul type de nutraceutique, soit les acides gras oméga-3 (Vandeweerd et al., 2012).

4.4. Nouvelle approche nécessaire

Ces 3 projets, bien qu'élaborés avec l'objectif de fournir une classification de l'efficacité des nutraceutiques et autres traitements pour les douleurs arthrosiques, ont malheureusement tous révélé une quantité et une qualité de preuves scientifiques décevantes concernant les PSN, ce qui ne permettait donc pas de soutenir avec confiance des recommandations d'utilisation sérieuses.

Plusieurs lacunes très similaires sont présentes dans la réalisation et l'exécution de ces 3 revues systématiques. Tout d'abord, la sélection d'articles est très mince dans tous les cas, le maximum d'essais recensés sur les nutraceutiques par une revue étant de 16 articles. Un tel manque de recensement impacte directement les conclusions qui vont être tirées de ce travail de recherche. En effet, les conclusions sur certains produits peuvent parfois être généralisées à partir d'un très maigre échantillon d'essais qui ne reflète pas assurément le réel potentiel thérapeutique d'une substance. Également, le manque de données objectives est un souci majeur dans ces travaux antérieurs et un point sur lequel nous voulions réellement mettre l'emphase dans la rédaction de notre revue systématique afin de fournir les meilleures évidences factuelles possible. Ensuite, la revue la plus récente, datant déjà de 2012, une mise à jour incorporant les essais effectués au cours des dernières années était de mise et nécessaire comme l'utilisation de ces PSN n'a fait que gagner en popularité dans la gestion des douleurs arthrosiques. Finalement, le manque en qualité et quantité de preuves scientifiques présentées par les revues précédentes imposait aussi l'utilisation d'une nouvelle et différente approche afin de fournir aux professionnels en clinique un outil de référence fiable pour les guider dans les suggestions à offrir à leurs patients atteints d'OA.

5. Objectifs et hypothèses de recherche

L'arthrose est la maladie dégénérative la plus commune chez les animaux de compagnie. Comme chez l'humain, la proportion d'animaux atteints d'OA augmente avec l'âge, touchant environ 1 chien et chat adulte sur 4. Alors qu'il n'existe encore pas de remède, le meilleur traitement actuel repose sur une approche assez conservatrice basée sur les médicaments AINS et l'amélioration de la condition physique. Au cours des dernières décennies, nous avons pu observer une explosion de l'utilisation des PSN comme les nutraceutiques. Mais la question demeure : Ces recommandations sont-elles justifiées ? Avons-nous suffisamment de preuves pour soutenir leur utilisation ?

L'objectif de cette revue systématique et méta-analyse était donc d'examiner les preuves de l'efficacité analgésique des PSN sur les douleurs arthrosiques dans la pratique vétérinaire. Ainsi, nous voulons diffuser correctement des conclusions solides, basées sur le principe de la médecine factuelle, sur l'efficacité du potentiel thérapeutique des différents nutraceutiques notamment auprès des vétérinaires praticiens, favorisant de cette façon une meilleure prise en charge de l'OA chez les chiens et chats. Pour assurer une diffusion la plus large possible, nous avons opté pour une publication dans les deux langues officielles du Canada, soit en Français (Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France) et en Anglais (*International Journal of Molecular Sciences*), 2 revues disposant d'un accès libre.

Comme 3 revues systématiques précédemment menées sur l'utilisation de nutraceutiques dans le traitement des symptômes cliniques de la douleur arthrosique ont toutes révélé une quantité et une qualité décevante de preuves scientifiques, notre hypothèse de recherche était qu'en 2022, nous disposerions de suffisamment de preuves pour soutenir (ou non) l'utilisation clinique des PSN dans la prise en charge de l'OA canine et féline. Ce projet bénéficie, contrairement aux précédents, de l'ajout d'une évaluation objective et quantitative de la qualité et de l'efficacité qui permet de tirer des conclusions étayées par de bonnes preuves scientifiques.

Pour ce faire, 4 bases de données bibliographiques électroniques (Pubmed; Embase; Global-Health; CAB-Abstract) ont fait l'objet de recherches selon la même stratégie de termes prédéfinis afin d'identifier des articles testant l'efficacité de nutraceutiques et diètes thérapeutiques sur les douleurs arthrosiques canines ou félines. Les niveaux de qualité et d'efficacité de tous les essais ont ensuite été évalués, de manière consensuelle par 3 évaluateurs de niveaux d'expérience

différents, à l'aide de grilles originales, préalablement validées, afin de pouvoir juger de l'efficacité analgésique clinique de ces PSN.

Chapitre 2 – Article du Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France

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

Maude Barbeau-Grégoire¹, Antoine Cournoyer¹, Colombe Otis¹, Maxim Moreau¹, Bertrand Lussier^{1,2} and Eric Troncy^{1,2}

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; maude.barbeau-gregoire@umontreal.ca (M.B.-G.); colombe.otis@umontreal.ca (C.O.); antoine.cournoyer.1@umontreal.ca (A.C.); m.moreau@arthrolab.com (M.M.); bertrand.lussier@umontreal.ca (B.L.)

2. Unité de Recherche en Arthrose, Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de L'Université de Montréal, Montréal, QC H2X 0A9, Canada

Barbeau-Grégoire, M., Cournoyer, A., Otis, C., Moreau, M., Lussier, B., & Troncy, E. (2022). Nutrition enrichie et nutraceutiques dans l'arthrose canine : Une revue systématique et une méta-analyse en 2022. *Bull Acad Vét Fr*, 175: 1-17. <https://doi.org/10.3406/bavf.2022.71005>

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.

Key-Words: Osteoarthritis; Nutraceuticals, Alimentary supplements; Therapeutic diets; Pain, Animal; Locomotion; Methodological quality; Scientific evidence; Metrological validation.

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 scientifiques. 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 (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.

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) : <i>Une</i> seule étude réalisée (sauf si [A]) (0), <i>Plusieurs</i> études [C] ou [D] (1), <i>Une</i> étude [A] (2), <i>Plusieurs</i> études [B ou moindre] (3), <i>Plusieurs</i> études [A et/ou moindre] (4) ou <i>Plusieurs</i> 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. 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 ; Vanderweed 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).

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 distribution 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.

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 ($N \leq 3$).

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 TM	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
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>	Caterino <i>et al.</i> 2021
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™ 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.

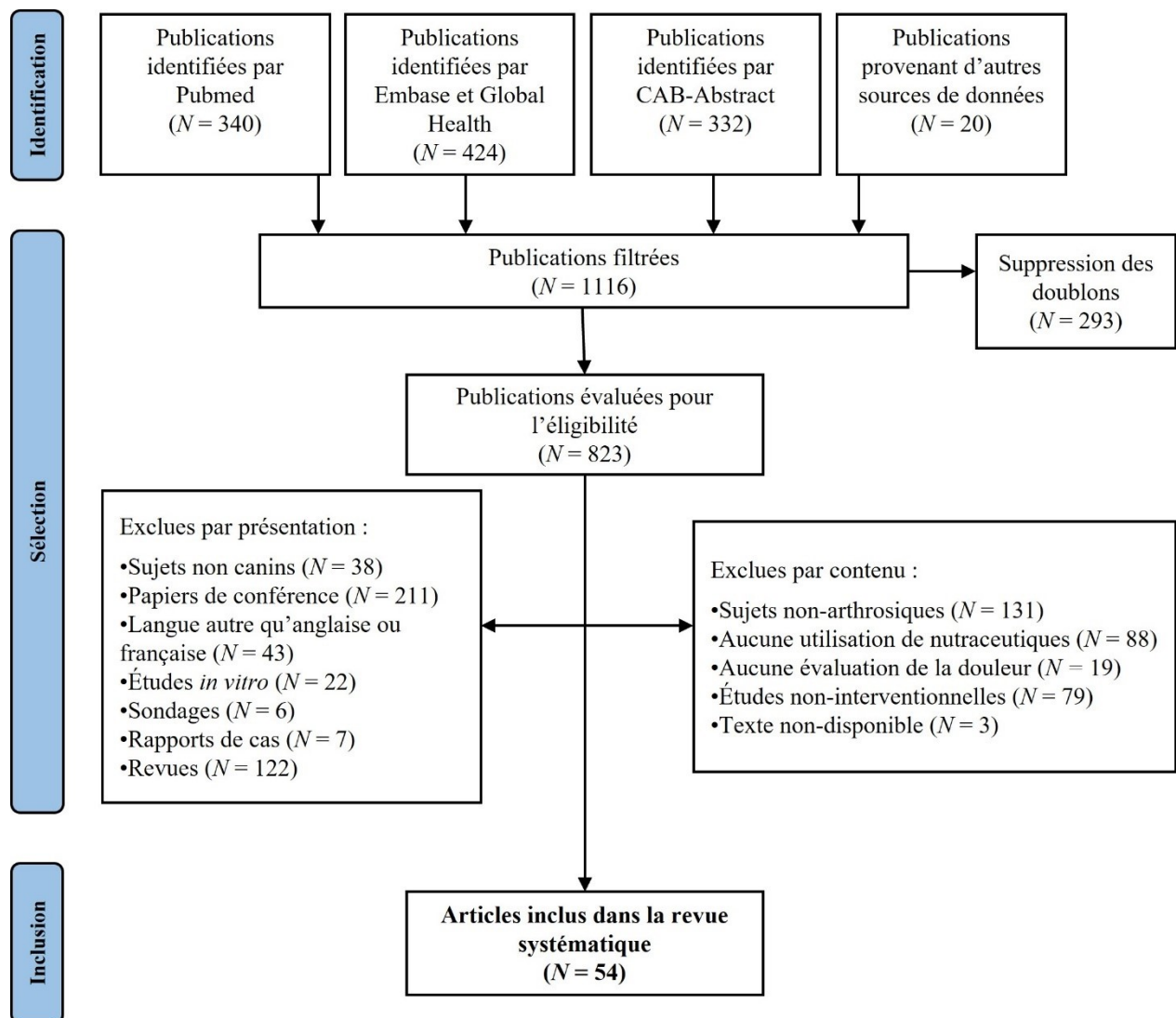


Figure 1. Diagramme de flux PRISMA des publications répertoriées sur l'utilisation de nutraceutiques et diètes thérapeutiques en arthrose canine.

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: $F=13.29$; $IC^{95\%} = [0.15 ; 0.49]$). 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 entraînait de manière significative

dans la composition de la grille de Qualité des essais, et justifie d'utiliser le Total de Qualité comme variable témoignant 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.

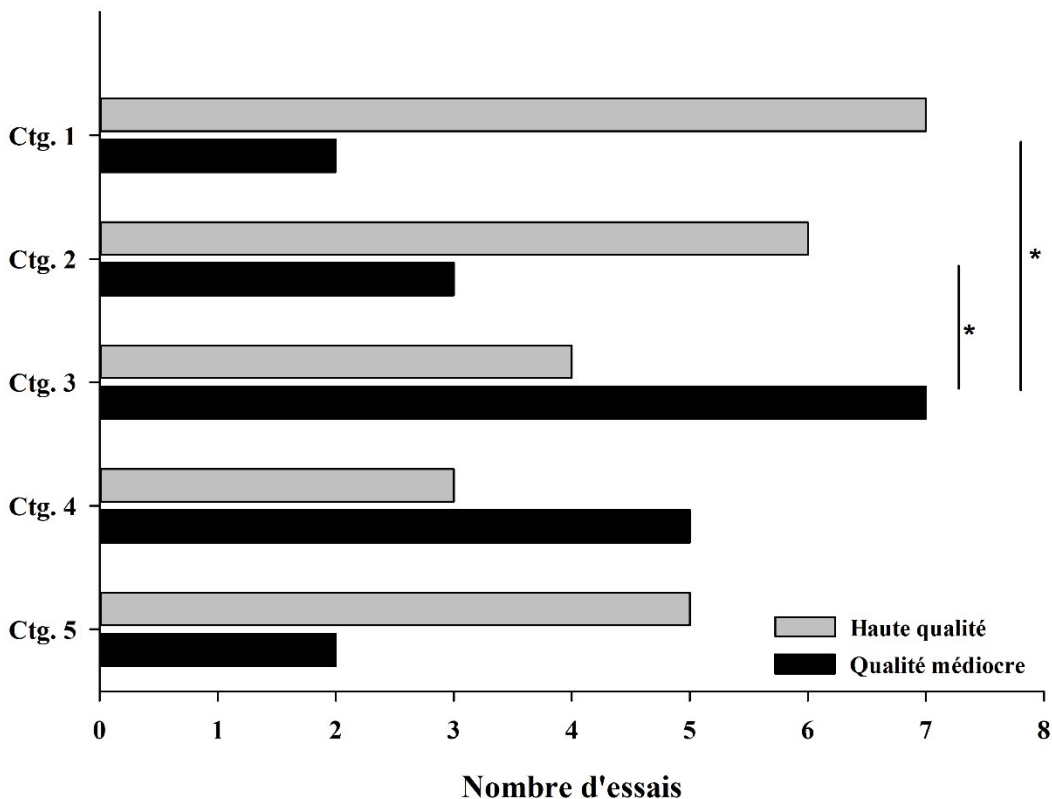


Figure 2. Distribution des niveaux de Qualité des essais des catégories 1 à 5. Un essai de haute qualité est représenté par les niveaux A et B tandis qu'une qualité médiocre par les niveaux C et

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).

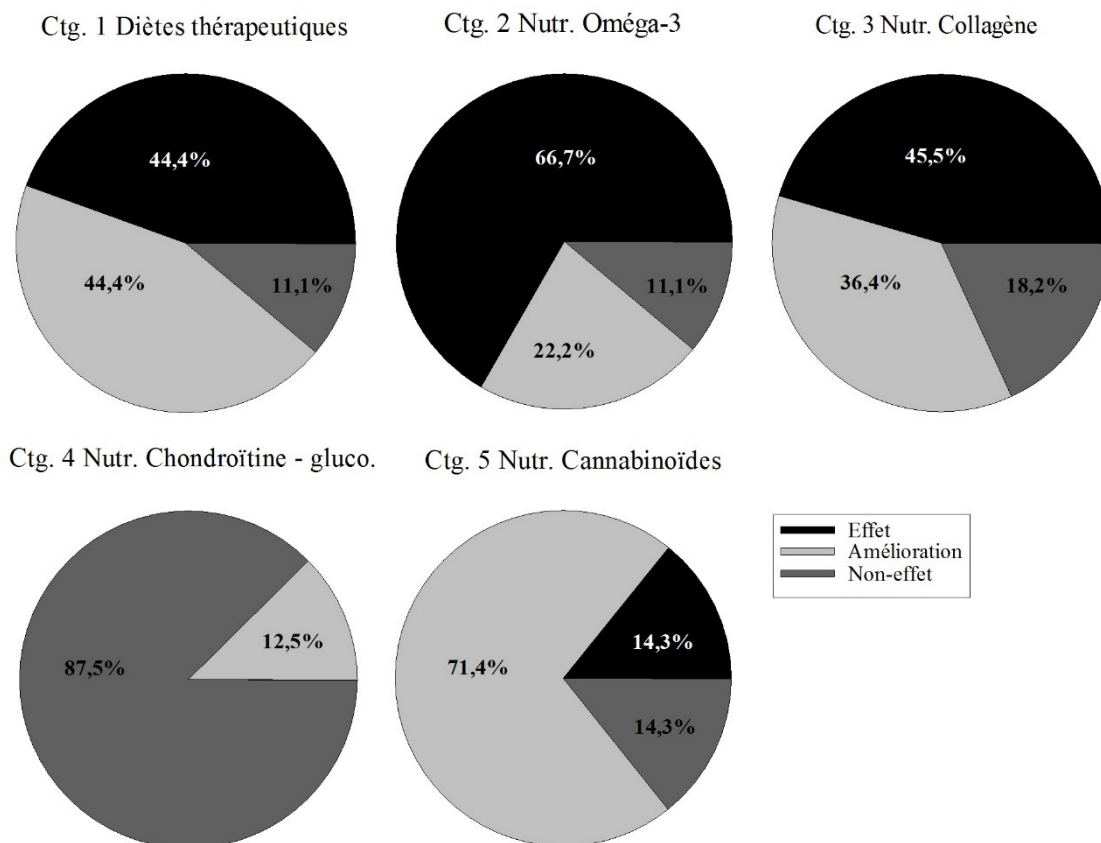


Figure 3. Répartition de l'Efficacité des essais des catégories 1 à 5. Sur le nombre total d'essais inclus dans chaque catégorie, sont exprimés les pourcentages d'essais classés comme un Effet analgésique (vs. un groupe contrôle), une seule Amélioration dans le temps du groupe traité, ou encore un Non-Effet 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 S-adénosyl 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.

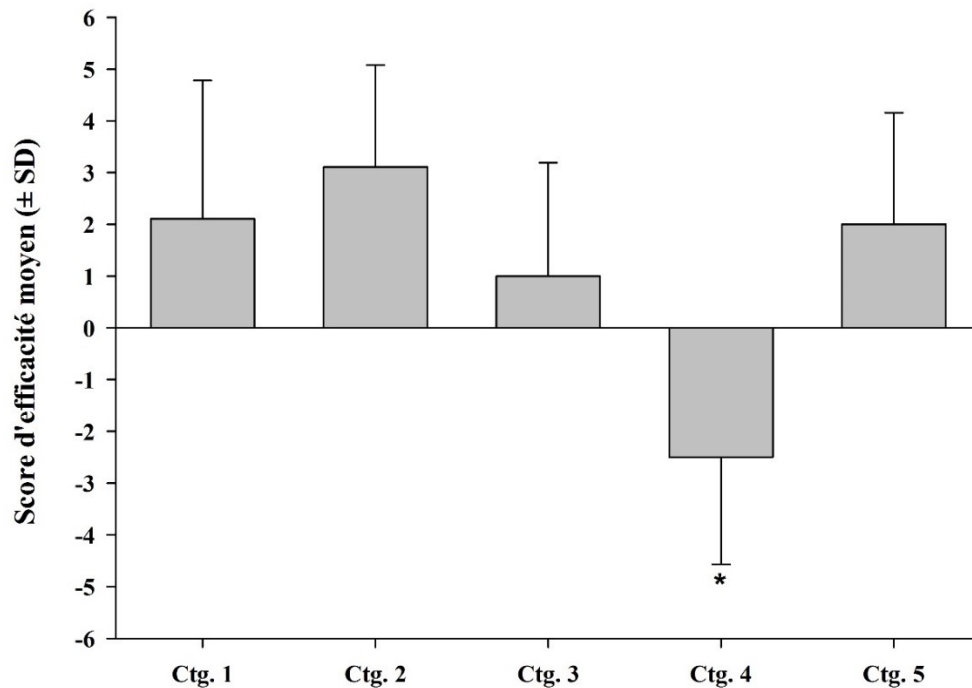


Figure 4. Score moyen (avec écart-type) d’Efficacité codé pour le niveau de Qualité des catégories 1 à 5. Le score moyen pondéré d’Efficacité est représenté ainsi que l’écart-type du score pour chacune catégorie. Ctg. 1 (Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3), ctg. 2 (Nutraceutiques à base d’oméga-3), 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) et 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, révélé 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 plus 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'incorporation 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 présentant 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 apparaît 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^W). La composition des deux nutraceutiques repose sur une combinaison de phytothérapie (*Harpagophytum procumbens*, *Boswellia serrata*, *Ribes nigrum*, *Salix alba**, *Tanacetum parthenium**, *Ananas comosus**, *Lentinus edodes*^W, *Equisetum arvense*^W et *Curcuma longa*), d'omega-3, ainsi que de chondroïtine – glucosamine, méthylsulfonylméthane*, 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 curcumoïdes (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 divisés 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 (#RDCPJ 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 Ovopet® 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.

Bhatal 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, Lefèbvre M, Schwartz C, Lesponne 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 Husb.* 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 L-J, 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, Junnila J, Laitinen-Vapaavuori 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.* *BrachySTEMMA 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-arthritis 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 chromemate 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.

Vandeweerd J-M, Coisson 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.

Vijarnsorn 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.

Chapitre 3 – Article du International Journal of Molecular Sciences

A 2022 Systematic Review and Meta-Analysis of Enriched Therapeutic Diets and Nutraceuticals in Canine and Feline Osteoarthritis

Maude Barbeau-Grégoire¹, Colombe Otis¹, Antoine Cournoyer¹, Maxim Moreau¹, Bertrand Lussier^{1,2} and Eric Troncy^{1,2}

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; maude.barbeau-gregoire@umontreal.ca (M.B.-G.); colombe.otis@umontreal.ca (C.O.); antoine.cournoyer.1@umontreal.ca (A.C.); m.moreau@arthrolab.com (M.M.); bertrand.lussier@umontreal.ca (B.L.)

2. Unité de Recherche en Arthrose, Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de L'Université de Montréal, Montréal, QC H2X 0A9, Canada

Barbeau-Grégoire, M., Otis, C., Cournoyer, A., Moreau, M., Lussier, B., & Troncy, E. (2022). A 2022 Systematic Review and Meta-Analysis of Enriched Therapeutic Diets and Nutraceuticals in Canine and Feline Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, 23(18). <https://doi.org/10.3390/ijms231810384>

Abstract: With osteoarthritis being the most common degenerative disease in pet animals, a very broad panel of natural health products is available on the market for its management. The aim of this systematic review and meta-analysis, registered on PROSPERO (CRD42021279368), was to test for the evidence of clinical analgesia efficacy of fortified foods and nutraceuticals administered in dogs and cats affected by osteoarthritis. In four electronic bibliographic databases, 1578 publications were retrieved plus 20 additional publications from internal sources. Fifty-seven articles were included, comprising 72 trials divided into nine different categories of natural health compound. The efficacy assessment, associated to the level of quality of each trial, presented an evident clinical analgesic efficacy for omega-3-enriched diets, omega-3 supplements and cannabidiol (to a lesser degree). Our analyses showed a weak efficacy of collagen and a very marked non-effect of chondroitin-glucosamine nutraceuticals, which leads us to recommend that the latter products should no longer be recommended for pain management in canine and feline osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis; nutraceuticals; enriched diets; pain; animal; methodological quality; scientific evidence; metrological validation

1. Introduction

Osteoarthritis (OA) is a widespread musculoskeletal disorder in pets [1]. In the absence of a curative treatment, veterinarians attempt to control the symptoms of pain. Therapeutic goals therefore focus on reducing joint pain and improving motor function to increase the quality of life of the affected animals. The most recommended drugs are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) based on their efficacy [2,3]. However, compliance with this treatment is difficult due to repeated (often daily) administration; side effects are not uncommon (mainly gastrointestinal irritation, nephrotoxicity, hepatotoxicity); and the benefits of long-term management on the longevity and quality of life remain limited [4].

To the best of the authors' knowledge, no therapeutic approach has any indication of a delayed effect on the progression of OA. Thus, the terms “chondroprotective”, “structure-modulator” or “disease-modifying” do not yet apply to the therapeutic approaches available in pet OA, with all

therapeutic indications revolving around an improvement in the behavioural or physiologic signs associated with OA pain.

The lack of alternatives in OA therapy would benefit from an evidence-based statement on the different approaches available and their potential benefits for OA-affected animals. Fortified diets and nutraceuticals have gained popularity among the veterinary community in recent decades. Indeed, the field of nutraceuticals has experienced a rapid and substantial economic growth. The increase in the consumption of natural substances is mainly associated with the rise of owners' awareness of their health and lifestyle beliefs, which they transpose to the care of their animals as well [5,6]. The global veterinary dietary supplements market was valued at USD 1.6 billion in 2020 and is expected to continue growing with an estimated annual growth rate of 8.2% by 2028 [7]. Within the veterinary recommendations of nutraceuticals use, OA and degenerative joint disorder are the diseases for which veterinary practitioners most commonly emit a recommendation [8,9]. However, regulatory assessments of these compounds primarily focused on the absence of side effects (safety), quality and nutrition but did not require proof in therapeutic efficacy [10,11].

This review focused on fortified therapeutic diets as well as nutraceuticals, i.e., products made from food substances, available in a wide variety of formulations such as tablets, capsules, drops, powders, treats or other medicinal forms usually not associated with food, which have been shown to have a possible beneficial or protective pharmacological effect against chronic diseases.

Three previous systematic reviews on the treatment of animal OA revealed a disappointing quantity and quality of scientific evidence regarding fortified therapeutic diets and nutraceuticals [12–14]. The evidence from these three systematic reviews on the use of these products was not strong enough to adopt or support meaningful recommendations.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to examine the evidence for analgesic efficacy of fortified therapeutic diets and nutraceuticals to build up solid research evidence (evidence-based medicine) and to properly disseminate findings on the efficacy of the therapeutic potential in dogs and cats affected by OA. This project, therefore, benefits from the addition of an objective and quantitative assessment of quality and efficacy, which allows conclusions to be drawn that are supported by good scientific evidence. Our hypothesis was that, in 2022, we have sufficient evidence to support, or not, the use of therapeutic diets or nutraceuticals in the management of canine and feline OA.

2. Materials and Methods

2.1. Literature Search and Inclusion of Studies

Four electronic databases (CAB-Abstract, Embase, Global-Health and Pubmed) were searched for articles published from 1980 to 10 October 2021. A systematic search was performed using the following predefined terms: (arthrosis OR osteoarthr* OR “degenerative joint disease”) AND (cat OR cats OR feline) 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). All duplicates present between the different databases were removed in the selection of articles (Figure 1). A few articles from complementary internal sources were also added ($N = 20$). The references were then all transferred to the EndNote™ X9 platform (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA).

All articles were then assessed for inclusion. Briefly, the selected studies had to test the effect of nutraceuticals, or therapeutic diets, on canine or feline OA pain. Induced OA models were also included. If a research article had multiple treatment arms (i.e., multiple compounds or doses under study), each trial was assessed and independently analysed. The data from the included studies were extracted using a standardised format for the assessment of trial quality and analgesic efficacy. Two reviewers (M.B.-G., A.C.) independently extracted the data; discrepancies were identified and resolved by discussion with a third reviewer (C.O.), if necessary.

2.2. Selection of Articles

Figure 1 shows the PRISMA flowchart of the identified studies.

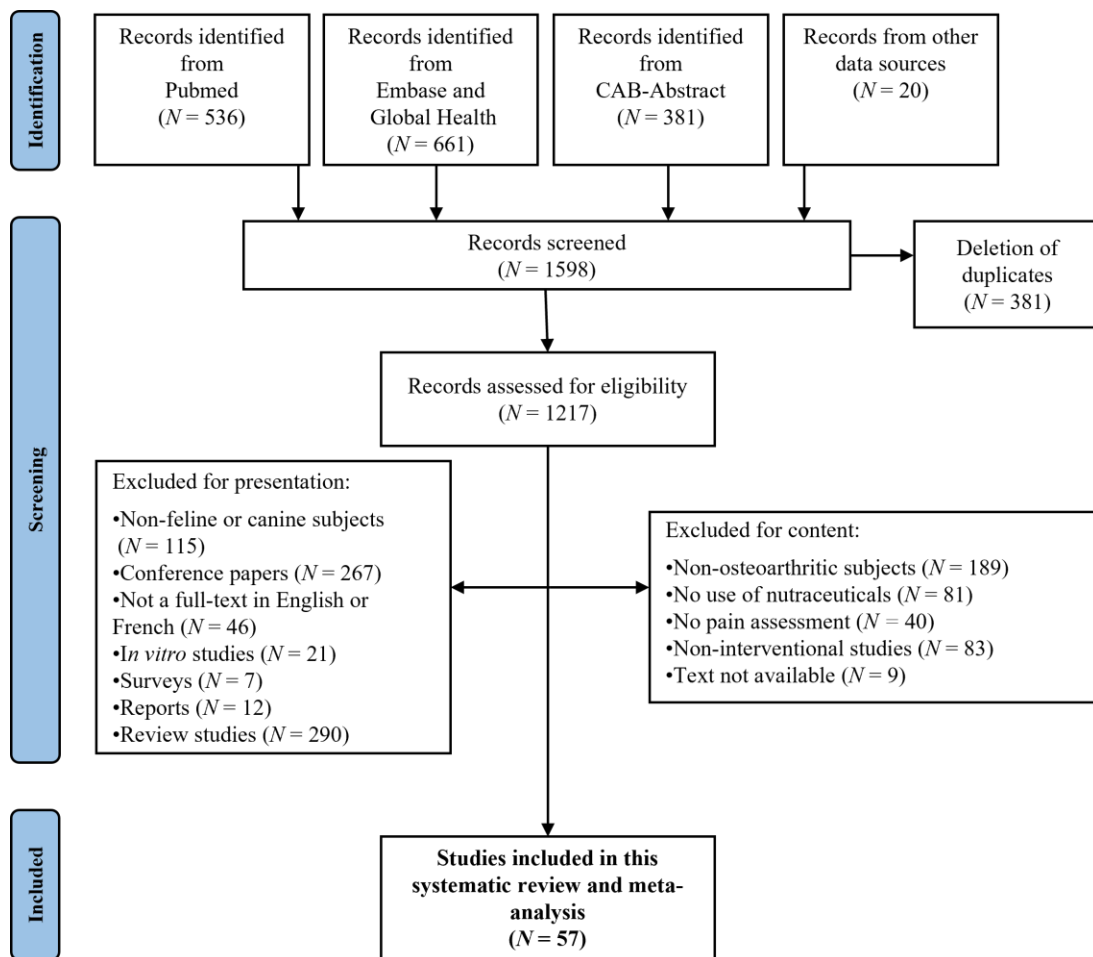


Figure 1. PRISMA flowchart of publications on use of nutraceuticals and therapeutic diets in canine and feline OA.

While 57 articles on canine and feline OA were selected, a total of 72 trials, due to the different arms tested in many studies, and 38 different compounds were evaluated. Whereas 69 of these trials used a canine model, only 3 were tested in cats.

2.3. Meta-Analysis: Construction and Validation of Analysis Scales for Data Extracted from Publications

A “quality of the trial” meta-analysis scale was developed, based on three evaluation criteria, in order to assess each therapeutic trial in a systematic, independent and quantitative manner. A meta-analysis scale “analgesic efficacy” was also constructed in the form of a simple categorisation (see below) of the effect of the treated group vs. control group, temporal (within-group) improvement and non-effect. The assessment grids were developed based on the models used in

three previous systematic reviews [12–14], in compliance with ARRIVE recommendations (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments; [15]), CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials; [16]) and CAMARADES (Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies; [17,18]). Finally, the study was registered on the international prospective register of systematic reviews PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero/; 04/01/2022, CRD42021279368) whose educational tools guide the systematic review process. The report of the information collected followed the PRISMA guide (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses; [19,20]).

After the primary construction of the quality of trial scale, it was subjected to a series of validation (face validation, internal and external content validation) by several independent evaluators, as well as construct validation. Once the development of the grids was fully completed (Table 1), all the articles selected (with the different product and dose trials) were evaluated and scored by three independent investigators considered to have different levels of expertise (M.B.-G., C.O. and E.T.). The values assigned by each evaluator were compared for each trial tested, and the single final score, used for the statistical analyses, was systematically obtained by consensus.

2.4. *Quality of Trials Assessment Scale (Table 1)*

The assessment grid consisted of three sections, seeking to test three fundamental criteria: risk of bias, methodological quality and strength of scientific evidence. The quality total score was obtained by adding the scores of the three constituent criteria, and all trials were classified into four quality levels based on the distribution of the totals obtained.

Table 1. Quality assessment scale.

Criterion	Sub-Criteria (Score)
Risk of bias	<u>1. Randomisation</u> : Non-randomised (0), Not mentioned (0) or Randomised (2)
	<u>2. Type of study</u> : Single cohort (0), Cross-over (1) or Parallel (2)
	<u>3. Controlled study</u> : No control group (0), Positive control (1*) or Placebo (1*)
	<u>4. Blinding procedure</u> : Non-blinded (0), Single-blinded (1) or Double-blinded (2)
Methodological quality	<u>5. Inclusion criteria</u> : None (0), Other (1*), Experimental induction of OA in healthy animals (2), Owner-reported lameness (2*), Veterinary orthopaedic examination (2*), Inclusion grid (2*) or X-rays (2*)

6. Non-inclusion criteria: None (0), Weaning period too short (1*), Adequate weaning period (2*) or Description of non-inclusion criteria (2*)

7. Exclusion criteria: None (0) or Description of exclusion criteria (2)

8. Control of possible bias: Non-randomised, or non-blinded, study with subjective assessment (0), Non-randomised, or non-blinded, study with objective assessments (1*), Research hypotheses and objectives clearly stated (0.5/each*), Ethics committee approval indicated (1*), Manuscript edited according to ARRIVE or CONSORT criteria (1*), Declaration of any conflict of interest (1*), Randomised, blinded study (2*) or No indication of the dose used (-5*)

9. Data collection and analysis: No information (0), Electronic collection, or methods already used (1), Quality assurance control (2*), Statistical analyses clearly described (1 or 2*)

10. Sample size: <10 per group (0), Between 10 and 20 per group (2) or >20 per group (4)

11. Nature of data: Non-validated subjective (0*), Validated subjective (2*), Non-validated objective (1*) or Validated objective (4*) outcomes

Strengths of the scientific evidence

12. Repetition of results obtained (according to the level of risk of bias): Only one study carried out (except if [A]) (0), Several studies [C] or [D] (1), One study [A] (2), Several studies [B or less] (3), Several studies [A and/or less] (4) or Several studies of level [A] (6)

[A] = Prospective, randomised, controlled, blinded study; [B] = prospective, randomised, observational cohort; [C] = non-randomised, controlled interventional trial (historical or prospective); [D] = cross-sectional study, or clinical case, or interventional trial, non-randomised, non-controlled. Scores followed by an asterisk (*) are cumulative and were therefore not exclusive.

2.5. *Efficacy Assessment Scale*

The evidence of efficacy, or non-effect, of the compound tested was supplemented by a simple categorisation: (1) trials with “analgesic effect” represented an improvement in the condition of the animal with the treatment, over time and compared with a control group. This is, therefore, an inter-group temporal comparison. (2) Trials with “improvement” represented within-group improvement in condition over time. Animals are, therefore, only temporally evaluated. Considering that chronic

conditions, such as OA, are subject to changes over time, this effectiveness was less than the previous one. (3) Finally, the trials with a “non-effect” did not represent any improvement, neither over time within the same group nor between the groups. This assessment was also systematically carried out by consensus of the three assessors.

2.6. Statistical Analyses

All trials were grouped into nine categories as shown in Table 2: 1. omega-3-enriched therapeutic diets ($N = 10$); 2. omega-3-based nutraceuticals (fish oil, green mussels, etc.) ($N = 10$); 3. collagen-based nutraceuticals ($N = 11$); 4. nutraceuticals based on chondroitin–glucosamine ($N = 9$); 5. cannabinoid-based nutraceuticals ($N = 7$); 6. nutraceuticals based on hydroxycitric acid ($N = 3$); 7. nutraceuticals based on calcium fructoborate ($N = 3$); 8. composite nutraceuticals ($N = 3$); and 9. others ($N = 16$). Only categories (ctg.) 1 to 5 were kept for comparison of quality and efficacy, as the others (ctg. 6 to 9) did not present a sufficiently large number of trials ($N \leq 3$).

Table 2. Presentation, by category, of clinical trials on therapeutic nutrition and nutraceuticals in canine and feline osteoarthritis.

Categories and Compounds Tested	References
<u>Category 1. Omega-3-enriched therapeutic diets</u>	
Green-lipped mussels	[21–24]
Fish oil	[25–29]
<u>Category 2. Omega-3-based nutraceuticals</u>	
Green-lipped mussels	[21,30–34]
Fish oil	[35–37]
<u>Category 3. Collagen-based nutraceuticals</u>	
Collagen	[38–41]
Collagen, glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate	[40,42]
Collagen-derived gelatine	[43]
NEM [®]	[44]
Ovopet [®]	[45]
Movoflex [™]	[46]

<u>Category 4. Nutraceuticals with chondroitin-glucosamine</u>	
Chondroitin sulphate	[30]
Glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate and manganese	[47]
Glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate	[40,42,48]
Glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate, N-acetyl-D-glucosamine, ascorbic acid and zinc sulphate	[49,50]
Glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate and hyaluronic acid	[51]
Glucosamine hydrochloride, chondroitin sulphate and avocado and soya unsaponifiables	[52]
<u>Category 5. Cannabinoid-based nutraceuticals</u>	
Cannabidiol	[53–57]
<u>Category 6. Nutraceuticals based on hydroxycitric acid</u>	
Hydroxycitric acid	[39]
Hydroxycitric acid and chromemate	[39]
Hydroxycitric acid, chromemate and collagen	[39]
<u>Category 7. Nutraceuticals based on calcium fructoborate</u>	
Calcium fructoborate	[58]
Calcium fructoborate, glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate	[58]
<u>Category 8. Composite Nutraceuticals</u>	
Flexodol [®] /Flexxil [®]	[59]
Dinamic [™]	[60]
Curcuvet [®] -boswellic acid-glucosamine-chondroitin-omega-3-Vit. C, E- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	[61]
<u>Category 9. Others</u>	
Special protein milk concentrate	[62]
Curcumoids	[63]
Elk velvet antler	[64]
<i>Boswellia serrata</i> extracts	[65]

Avocado and soybean unsaponifiables	[66]
Yeast (Beta-1.3/1.6 glucans)	[67]
<i>Brachystemma calycinum</i> D don extracts	[68,69]
STA-LITE [®] polydextrose	[70]
S-adenosyl L-methionine (SAME)	[71]
Crominex 3+ [®] (chrome trivalent, <i>Phyllanthus emblica</i> , shilajit)	[72]
Shilajit (<i>Asphaltum punjabianum</i>)	[73]
Vitamin E	[74]
<i>Terminalia chebula</i> (Indian myrobolan)	[75]
Diets enriched with curcumoid extract, hydrolysed collagen and green tea extract	[76]
4CYTE [™] Epiitalis [®] Forte (<i>Biota orientalis</i>)	[77]

The null hypothesis was that no statistically significant difference existed between the scores of the five categories for trial quality or analgesic efficacy. For statistical analyses, we used R[®] software (Version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) with an alpha threshold of 0.05 for the significance of the results.

2.6.1. Quality of Trials

In the process of the construct validation of the grid, we tested the correlation links between the three constituent criteria as well as the links between these criteria and the quality total using linear mixed models (LMMs), integrating the trial identifier as a random factor to control for pseudo-replication bias. Finally, an LMM with the trial identifier as a random factor tested the effect of the category (1 to 5) on the quality total. Tukey's post hoc tests without correction for multiple comparisons were then performed, in an exploratory manner, to identify the pairs that were significantly different between categories. These analyses only considered publications with canine subjects as we did not want to combine species in the analyses, and dogs represented most of the trials listed.

2.6.2. Analgesic Efficacy

The descriptive analyses initially focused on all the trials included in categories 1 to 5, without considering their quality, indicating the level of efficacy in the percentage of effect, improvement and non- effect. A weighing method (Table 3) was then applied to give more weight to the efficacy results obtained on the better-quality trials.

Table 3. Weighing of efficacy scores in function of quality of each trial.

Quality of Trial	Level	Effect	Improvement	Non-Effect
Very high	A	+5	+3	-5
Good	B	+4	+2	-4
Medium	C	+2	+1	-2
Low	D	+1	+1	-1

Generalised linear models (GLMs) tested the effect of each category (1 to 5) on efficiency in the interaction with quality total, again only using the canine publications. Here, the dependent variable efficacy was considered in two different ways: first, when there was an effect only and, second, when there was an effect or improvement. With the dependent variable being, in both cases, binomial, we used a logit link in the GLMs. A mixed proportional odds (POM) model finally identified the differences between categories on effectiveness, if any.

2.6.3. Complementary Analyses

The effects of follow-up duration, dose used in each trial and quality total on efficacy were analysed for the dog trials of categories 1 to 5 as the dosage and duration varied according to the species, and most of the trials focused on dogs. A POM model was again used. The effect size was also calculated for these same 5 categories, this time including all trials, for the efficacy data using SPSS software (Version 27.0; IBM Corp. SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA). The measure chosen was Cohen's d with the global variance as the normaliser. First, the efficacy scores of the different categories were compared with the scores of the negative controls of these same trials, which were then scored as inversely described above for the test article.

Secondly, the 5 product categories were also compared with each other, again based on their effectiveness score. The interpretation of the results was made because of the benchmarks suggested by Cohen [78].

3. Results

3.1. Validation of the “Quality of Trial” Scale

The statistical validation of the scale was carried out considering only the publications in the canine OA, but the publications on cats revealed the same tendencies. The criteria “methodological quality” and “strength of scientific evidence” were significantly associated (LMM: $F = 13.29$; $CI^{95\%} = [0.15; 0.49]$). Neither of the other two relationships tested between the constituent criteria was significant. In addition, all three constituent criteria of the scale had a positive and significant link with the “quality total”, with the most associated criterion ($R^2 = 0.81$) being “methodological quality”. This indicated that each criterion was significantly involved in the composition of the quality of trial scale and justified the use of the quality total as a variable reflecting the quality of each trial.

3.2. Quality Assessment

3.2.1. Descriptive Distribution of Quality

Following the classification of the quality total into four levels, the number of trials per quality level was balanced. Thus, there were 38 high-quality trials (grouping levels A “very high” and B “good”) and 34 trials of mediocre quality (levels C “medium” and D “low quality”).

For compound categories 1 to 5 (see Table 2 for details), similar proportions were also observed: 28 high-quality trials (levels A and B) and 19 mediocre-quality trials (levels C and D). However, this distribution was not homogeneous between the five categories as shown in Figure 2.

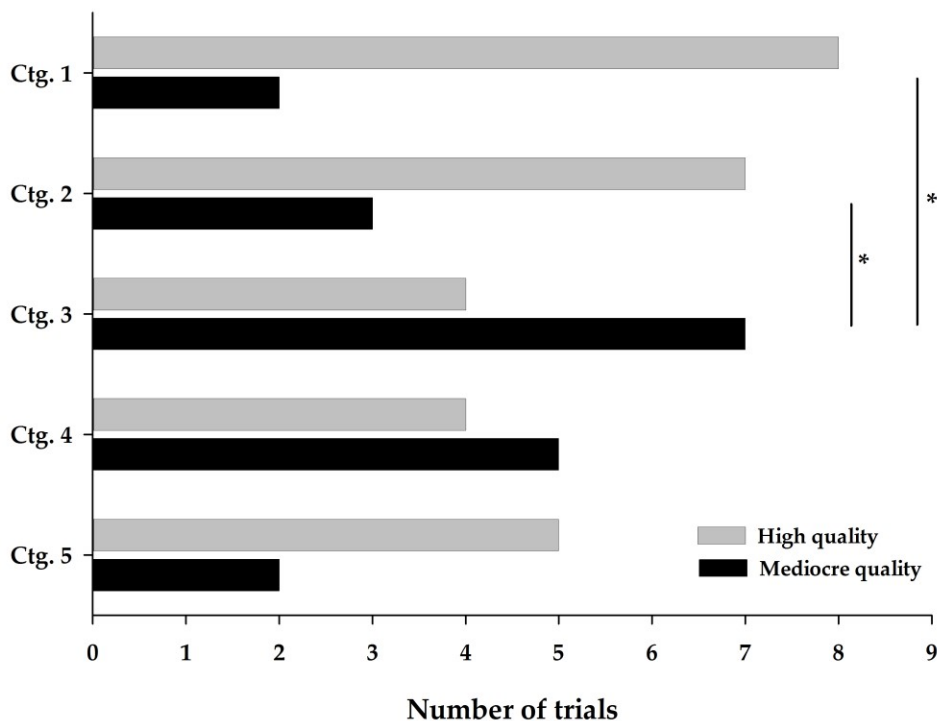


Figure 2. Distribution of quality levels of compound categories 1 to 5. A high-quality trial is represented by levels A and B, while a mediocre-quality trial is represented by levels C and D. Ctg. 1 (omega-3-enriched therapeutic diets), ctg. 2 (omega-3-based nutraceuticals), ctg. 3 (collagen-based nutraceuticals), ctg. 4 (chondroitin-glucosamine-based nutraceuticals) and ctg. 5 (cannabinoid-based nutraceuticals). Ctg., category. * indicates a significant difference ($p < 0.05$) between categories.

Collagen-based (ctg. 3) and chondroitin-glucosamine-based (ctg. 4) nutraceuticals stand out with a higher presence of lower-quality trials. The quality level ratios (the number of AB/CD level trials) were 0.6 and 0.8, respectively, for these two categories. Conversely, omega-3-enriched therapeutic diets (ctg. 1), omega-3-based nutraceuticals (ctg. 2) and cannabinoids (ctg. 5) had more high-quality trials as evidenced by the quality level ratios of 4.0, 2.3 and 2.5, respectively.

For the remaining categories, the quality level of the trials varied between them. Hydroxycitric acid nutraceuticals (ctg. 6) had three low-quality trials (level D). Calcium fructoborate nutraceuticals (ctg. 7) had three very high-quality trials (level A). Composite nutraceuticals (ctg. 8) included one very high-quality trial (level A) [59] and two medium-quality trials (level C).

Finally, in the category of other products (ctg. 9), out of the 16 trials selected, there were three very high-quality (level A) [63,69,76], three good-quality (level B) [64,68,71], seven medium-quality (level C) and three low-quality (level D) trials [67,70,75].

3.2.2. Effect of the Category on the Quality Total

The descriptive differences observed in Figure 2 were confirmed by statistically significant differences between the trials on canine OA. Collagen-based nutraceuticals (ctg. 3) showed a lower quality total (median 18.5 [min = 13.0; max = 32.0]) than omega-3-enriched therapeutic diets (ctg. 1) (31.5 [13.5; 38.0], $p = 0.043$) and omega-3-based nutraceuticals (ctg. 2) (33.0 [14.0; 44.0], $p = 0.026$). The quality total of the other categories lied between these two extremes, namely chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) (23.0 [16.0; 40.0]) and cannabinoid nutraceuticals (ctg. 5) (26.0 [18.5; 37.5]).

Regarding the three trials on feline OA, they all showed a good quality level. The trial presenting omega-3-enriched therapeutic diets (ctg. 1) was of very high quality [23], while the other two on omega-3-based (ctg. 2) and chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) were of good quality [36,50].

3.3. Analgesic Efficacy Assessment

3.3.1. Descriptive Distribution of Efficacy

Figure 3 shows the distribution of efficacy, i.e., effect (compared with a control group), improvement (within-time) and non-effect for all trials included in categories 1 to 5. It was observed that omega-3 nutraceuticals (ctg. 2) stand out in terms of effect, while chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) stand out for their lack of efficacy with 88.9% non-effect and 0% effect. The other categories showed a reduced percentage of non-effect: from 10.0% for omega-3-enriched therapeutic diets (ctg. 1) and omega-3-based nutraceuticals (ctg. 2) to 18.2% for collagen-based nutraceuticals (ctg. 3) and 14.3% for cannabinoid-based nutraceuticals (ctg. 5).

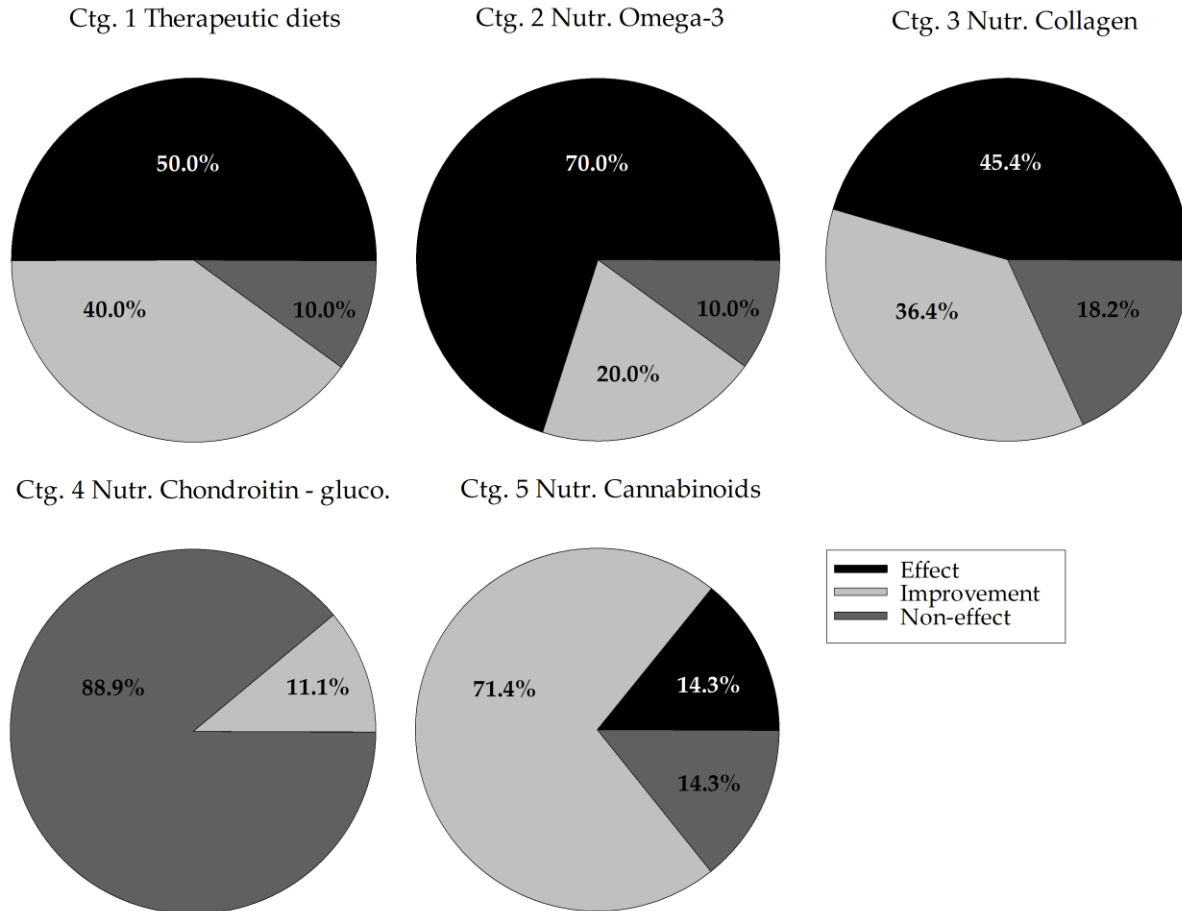


Figure 3. Distribution of efficacy levels of compound categories 1 to 5. On the total number of trials included in each category, expressed are the percentages of trials classified as an analgesic effect (vs. a control group), an improvement over time of the treatment group or a non-effect of the treatment. Ctg. 1 (omega-3-enriched therapeutic diets), ctg. 2 (omega-3-based nutraceuticals), ctg. 3 (collagen-based nutraceuticals), ctg. 4 (chondroitin-glucosamine-based nutraceuticals) and ctg. 5 (cannabinoid-based nutraceuticals). Ctg., category.

For categories 6 to 8 ($N = 3$, each), as for the quality level, the efficacy was also variable. Hydroxycitric acid (ctg. 6) used alone had no effect and only showed improvement when combined with chromemate, alone or with collagen as well [39]. None of the three trials of calcium fructoborate nutraceuticals (ctg. 7) had any effect, whether used alone or in combination with chondroitin-glucosamine [58]. For composite nutraceuticals (ctg. 8), the combination of phytotherapeutic extracts with omega-3, chondroitin-glucosamine, vitamins, etc. showed an analgesic effect [59,60] and a non-effect [61].

Finally, of the 16 trials of other products (ctg. 9), four detected an analgesic effect with special protein milk concentrate [62], elk velvet antler [64], avocado and soy unsaponifiables [66] and vitamin E [74]; nine detected a simple improvement; and three detected a non-effect for turmeric [63], STA-LITE polydextrose [70] and S-adenosyl L-methionine [71] compounds.

3.3.2. Effect of Category on Trial Efficacy

In both the GLMs tested on the canine trials, category had a significant effect on analgesic effectiveness, whether restricted to effect alone (goodness-of-fit = 0.248, LRT 2 = 12.74, df = 4, $p = 0.013$) or when combining effect + improvement (goodness-of-fit = 0.500, LRT 2 = 16.31, df = 4, $p = 0.003$). The results of the subsequent analysis of the quality-adjusted efficacy scores also showed that the level of efficacy of the chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) was significantly lower than those of the other four categories (estimated = 3.96 (1.06), $Z = 3.72$, $p < 0.001$) as shown in Figure 4.

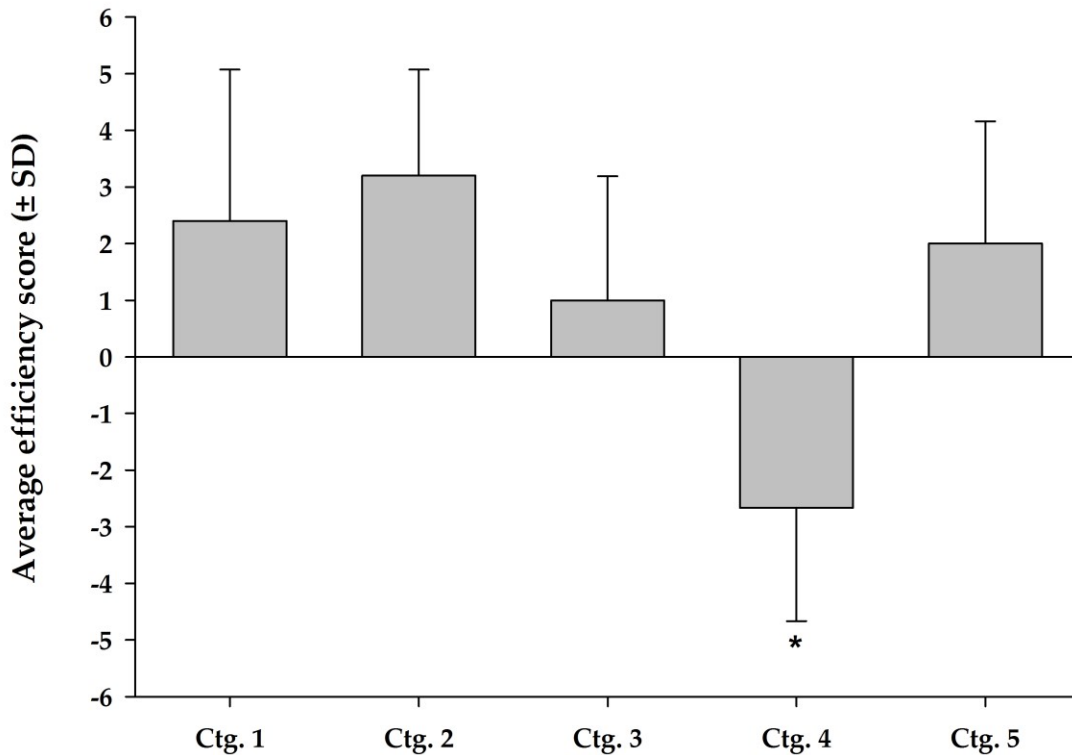


Figure 4. Average score (with standard deviation) of efficacy weighed for the quality level of categories 1 to 5. Weighted average efficacy score is plotted along with standard deviation of the

score for each category. Ctg. 1 (omega-3-enriched therapeutic diets), ctg. 2 (omega-3-based nutraceuticals), ctg. 3 (collagen-based nutraceuticals), ctg. 4 (chondroitin-glucosamine-based nutraceuticals) and ctg. 5 (cannabinoid-based nutraceuticals). Ctg., category. * indicates significant difference ($p < 0.001$) vs. other categories.

Figure 4 shows, without significance, that omega-3-based nutraceuticals (ctg. 2) had the highest level of efficacy (mean 3.3 ± 1.9), followed by omega-3-enriched therapeutic diets (ctg. 1) (2.4 ± 2.7) and cannabinoid nutraceuticals (ctg. 5) (2.0 ± 2.2). Collagen-based nutraceuticals (ctg. 3) (1.0 ± 2.2) showed the lowest efficacy, while chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) (-2.7 ± 2.0) were ineffective.

3.3.3. Complementary Analyses

Complementary analyses were conducted only on canine articles as the duration and dosage could not be compared between species, and the sample on canine OA was much larger. No significant effect of treatment duration, dose and quality total of the trials was noted on efficacy in any of the five categories tested. The follow-up duration greatly varied for all categories, with the range varying between 28 and 180 days. Overall, the treatment dose had no significant effect on the level of efficacy, with doses being fairly consistent within each category. It should be noted, however, that for cannabinoid-based nutraceuticals (ctg. 5), one trial used a much lower dose (0.5 mg/kg/d), and this was the only one to show a non-effect [56].

Effect size calculations show a medium to large effect of enriched therapeutic diets ($d = 0.58$) (ctg. 1) and omega-3-based nutraceuticals ($d = 1.19$) (ctg. 2) compared with the score of controls in these same categories. A large effect was also observed, this time favouring the efficacy score of the negative control, for the collagen-based nutraceuticals ($d = -1.57$) (ctg. 3) and chondroitin-glucosamine-based nutraceuticals ($d = -1.39$) (ctg. 4) categories. Finally, no effect could be noted for cannabinoid-based products ($d = 0$) (ctg. 5).

The comparison between categories revealed a large effect of all categories (ctg. 1: $d = 2.13$; ctg. 2: $d = 3.03$; ctg. 3: $d = 1.74$; ctg. 5: $d = 2.25$) compared with the chondroitin-glucosamine nutraceuticals category (ctg. 4). Collagen-based nutraceuticals (ctg. 3) also appeared to have a smaller effect than omega-3-enriched therapeutic diets ($d = 0.58$) (ctg. 1), omega-3-based nutraceuticals ($d = 1.08$) (ctg. 2) and cannabinoid-based nutraceuticals ($d = 0.46$) (ctg. 5).

4. Discussion

4.1. Review of the Work

This systematic review and meta-analysis assessed the efficacy of 38 compounds in the treatment of clinical signs of OA. A total of 57 articles, comprising 72 trials, were analysed.

Of the 57 articles identified, we obtained 54 articles on canine OA, while only 3 articles on the use of nutraceuticals in the context of feline OA could be found by our searches. This lack of literature on cats can perhaps be explained by the challenge in their pain evaluation. Cats are known to be less expressive, and since the domestication of cats has historically been very different from dogs, humans tend to have poorer skills in recognising painful behaviour [79]. This phenomenon is very unfortunate since these animals are as affected by OA as dogs, even though their condition is, by far, much less studied.

4.2. Evaluation Scales: Trial Quality and Analgesic Efficacy

Both scales were established following the review of methodologies presented in previous articles, including three systematic reviews assessing the benefits of enriched therapeutic diets and nutraceuticals in canine OA [12–14] (Materials and Methods). They were subsequently successful for face, content and construct validity. The latter justified the single use of the quality total in our statistical analyses. This validation assures that our meta-analysis results from systematic, independent and quantitative measures in quality and efficacy [80].

In contrast to our work, the assessment methods of the three previous systematic reviews were rather based on qualitative scales; only the review by Vanderweerd et al. [14] added an assessment of quality attributed in percentages. The enrichment of the quality of trials scale, therefore, was mainly the addition of this quantitative aspect that was missing in the previous works and follows the present rules of evidence-based medicine. In addition, several sub-criteria were developed and detailed in the construction of our evaluation scales to extract a maximum of information from each trial. This evaluation also included a test of intra-observer repeatability and inter-observer reproducibility.

The analgesic efficacy scale was simpler to establish as it had only three levels: statistically significant effect of the treatment tested vs. a control group, improvement only of the treated group over time and non-effect. It should be noted that this assessment of analgesic efficacy was based on the methods, results and statistical analyses used in each trial. Following the PROSPERO

procedures helps to standardise the collection of data in the systematic review and therefore its quality. Finally, all trials were assessed and scored in a consensual manner by three observers with different levels of expertise for both grids.

4.3. Combination of Quality of Trials and Analgesic Efficacy (Ctg. 1–5)

Regarding the results of our analyses on categories 1–5 ($N > 3$ trials), the assessment of quality tended to be significantly impacted by the product category, while efficacy was significantly influenced by the category.

Combining the results of the quality (Figure 2) and efficacy (Figure 4) assessments allowed us to support the efficacy, associated to the quality of trials, of omega-3 nutraceuticals in supplement form (ctg. 2) or omega-3-enriched therapeutic diets (ctg. 1) and cannabinoid nutraceuticals (ctg. 5) (respectively from the most to least effective). Our analyses also showed, with studies of lesser quality, a weak efficacy of collagen-based nutraceuticals (ctg. 3) and a very marked non-effect of chondroitin-glucosamine-based products (ctg. 4). The quality of the latter studies is disappointing in terms of concluding on the use of these products, and the total lack of efficacy of chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) stands out in comparison with the other categories, and therefore indicates that these products should no longer be recommended in cases of canine or feline OA.

4.4. Enriched Therapeutic Diets (Ctg. 1) and Nutraceuticals (Ctg. 2) Based on Omega-3

For omega-3-based compounds, i.e., categories 1 and 2, the results of all previous reviews support our inferences with a high level of comfort that these products are highly effective [12–14]. The one difficulty encountered by previous reviews, and the present one, is the lack of objective data available in studies of these products. However, there is a preponderance of high-quality trials within these two categories. The complexity of efficacy assessment in the studies of therapeutic diets in canine OA has already been raised [81]. Compared with other therapeutic modalities (*e.g.*, NSAID), the rate of negative responders (using objective kinetic podobarometric assessment) to the introduction of a therapeutic diet is three times higher, while, conversely, the rate of positive responders to a placebo-control diet is up to two times higher. A therapeutic diet role is to primarily meet the dog nutritional needs while providing active ingredients susceptible to modify the condition. The contribution of a balanced diet may, therefore, have less impact on dogs recruited into a clinical trial because they are already well-nourished, while, on the other hand, the

condition of dogs receiving the control diet will improve [81]. Moreover, the variability in the diet ingestion compared with that of supplements could also explain a variation in the exposure to the active ingredients, and thus in the expression of their expected benefits, not to mention inter-individual perturbations on the gut microbiota [81].

Regarding the efficacy of omega-3 products, only 2 [25,30] of the 20 trials on them were non-effective, which underlines the analgesic potential of these products. The same finding was also true concerning the feline OA trials that provided good-quality studies and both showed an analgesic effect [23,36]. Only one trial of omega-3-enriched therapeutic diets (ctg. 1) [25] showing no improvement in the OA condition of the dogs was a dose titration study, and this trial tested the lowest dose.

This meta-analysis supports the use of omega-3 supplementation for the management of canine and feline OA. The incorporation of omega-3 into a therapeutic diet offers the ease of administration of adapted doses of omega-3, and the diets also facilitate, through their nutritional quality, the maintenance of digestive and renal functions that are often affected in these geriatric patients, while theoretically favouring excess weight loss.

4.5. Cannabinoid Nutraceuticals (Ctg. 5)

Trials with cannabidiol in dogs also indicated high-quality studies and good evidence of efficacy. It is interesting to note that these studies are recent (published between 2018 and 2021) and more in line with international recommendations. The efficacy of cannabidiol in the treatment of chronic pain, mainly neuropathic in nature, has already been reported in rodent models [82] and in human patients [83]. Seven trials testing cannabidiol in the management of OA pain in dogs were evaluated. All showed an improvement in the condition with the exception of a single trial conducted by Verrico et al. [56]. In this trial, the authors tested a low dose (0.5 mg/kg/day) compared with a higher dose (1.2 mg/kg/day). Interestingly, in the same study, a trial of a liposomal formulation at the same low dose (0.5 mg/kg/day) was effective. Liposomal encapsulation has already shown, in humans and mice, a better bioavailability [56]. The results of this meta-analysis are promising, but further investigation is needed to determine the efficacy, doses, formulations and combinations recommended for the treatment of canine OA pain. Further studies will also be necessary to conclude on the use of cannabinoids in cats since none have been carried out to this day.

4.6. Collagen-Based Nutraceuticals (Ctg. 3)

The scientific evidence for the efficacy of collagen (ctg. 3) in its UC-II (undenatured type II collagen) formulation, alone or combined most often with chondroitin-glucosamine, or in the formulation derived from an eggshell membrane [44–46] was the lowest of the four categories with a positive efficacy score. The main reason for this relates to the poor quality of the trials that evaluated it: small sample size ($N = 5$ dogs per group [38,39,42], $N = 7–10$ per group [40] and $N = 9$ [46]); assessment using non-validated subjective tools without observer guidance [38–40,42,43] with a visibly non-adapted statistical methodology; and a limited (often single) number of assessment times in the follow-up period [38,41,44,46]. In addition, one study investigated a therapeutic diet with green tea extract, turmeric and hydrolysed collagen as active ingredients, and while the subjective assessments were positive, the objective podobarometric assessment (kinetic analysis of ground reaction forces) was inconclusive [76]. It, therefore, appears impossible to rule, at the present time, on an indication for collagen in canine OA based on the results of this meta-analysis.

4.7. Chondroitin-Glucosamine Nutraceuticals (Ctg. 4)

The systematic review of the literature included nine trials that evaluated, mostly in combination, glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate. Chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) showed strong evidence of non-effect and a significant statistical difference in efficacy from the other categories (ctg. 1, 2, 3 and 5) in the meta-analysis. Of the nine trials assessed in this review, only one [49] showed an improvement in the condition of the animals assessed, but this was using a non-validated subjective tool and for only one assessment time (at day 70), a difference not present before (day 14 or 42) or after (day 90). It should be noted that dosing was reduced by one third between days 42 and 70 and stopped after day 70, while the authors concluded that there was non-inferiority of the nutraceuticals vs. a positive control using carprofen in their OA dogs [49].

In the human literature, there are several criticisms of its use in OA, and a meta-analysis similarly found no effect on OA pain compared with the placebo [84]. A veterinary systematic review on the use of chondroitin-glucosamine was also inconclusive in dogs [85]. Like these previous reviews, the results of the present meta-analysis led to the conclusion that chondroitin-glucosamine nutraceuticals should not be prescribed in canine or feline OA.

4.8. Nutraceuticals Based on Hydroxycitric Acid (Ctg. 6), Calcium Fructoborate (Ctg. 7) and Composite Nutraceuticals (Ctg. 8)

The results of the hydroxycitric acid (ctg. 6) or fructoborate (ctg. 7) products were not conclusive. The low quality of the hydroxycitric acid trials and the lack of efficacy of the fructoborate trials did not allow one to definitively conclude on the use of these products. However, for both types of products, all trials were obtained from the same article [39,58], which could potentially bias our conclusions. Regarding composite nutraceuticals (ctg. 8), they do seem to be of interest as two of the trials showed an effect [59*, 60^W]. The composition of the two composite nutraceuticals is based on a combination of herbal medicine (*Harpagophytum procumbens*, *Boswellia serrata*, *Ribes nigrum*, *Salix alba**, *Tanacetum parthenium**, *Ananas comosus**, *Lentinus edodes*^W, *Equisetum arvense*^W and *Curcuma longa*), omega-3s, chondroitin-glucosamine, methylsulphonylmethane*, L-glutamine* and hyaluronic acid*. Both studies were characterised by a remarkable safety profile in $N = 16$ [59] and $N = 10$ [60] dogs treated over 2 and 3 months, respectively. The results of the Canadian study were impressive as they incorporated objective assessments (podobarometric gait analysis and actimetry), but it is regrettable that the products are not marketed [59]. In any case, more high-quality studies are needed to properly assess these products.

4.9. Other (Ctg. 9)

Finally, all the other nutraceuticals evaluated did not present sufficient evidence of efficacy to decide on their indication. However, some of these compounds seemed promising, with high-quality studies, such as elk velvet antler [64] or *Brachystemma calycinum* D don extracts [68,69]. The results with turmeric were conflicting, being either negative [63], ambiguous [61,76] or positive [59,60]. Although turmeric seems to benefit from a composite synergistic approach, evidence of efficacy remains to be confirmed with further studies.

4.10. Effect Sizes

The calculated effect sizes, in comparison with negative controls, supported the evidence of efficacy of omega-3-enriched diets (ctg. 1) and omega-3-based nutraceuticals (ctg. 2). This indicates a clinically important effect of these products.

For collagen-based nutraceuticals (ctg. 3), this comparison highlighted the uncertainty about the efficacy of these products. The calculation of the effect size took into account the level of not

only efficacy but also quality for the trials. For ctg. 3, quality had a huge influence on the scores obtained. The measures collected, therefore, indicated that we cannot conclude to an effect of collagen and that further studies of high quality would be required.

The effect size obtained for the chondroitin-glucosamine nutraceuticals (ctg. 4) clearly showed the lack of efficacy of these products, with the negative controls showing even a higher averaged efficacy than the product trials. Furthermore, the comparison of the efficacy with the other categories showed a strong non-effect of these nutraceuticals.

Finally, the results obtained for the cannabinoid-based nutraceuticals (ctg. 5) did not support a definitive conclusion on the use of these products, and further studies would, again, be necessary.

Interpretation of these effect sizes must be performed with caution as this is not a comparison of the data obtained from the evaluations of these trials but a comparison of the scores assigned. These scores tend to favour the effects, and, therefore, the evaluation of negative controls is tricky. The use of control was also not present in all the included trials, so they could not be counted in the averaged efficacy level of the categories. The lack of follow-up over time for these control groups was another constraint that was often encountered. The assessment of the efficacy level of the controls was therefore sometimes solely based on an interpretation of the results presented without the support of the statistical analyses presented in the trials.

4.11. Potential Mechanism of Nutraceuticals Action

Nutraceuticals' precise mechanisms of action are still not well-determined in any target species [86,87]. Moreover, the poor application of consistency and standardisation in the nutraceuticals composition makes it difficult to conclude on the mechanisms of action underlying a single product [88,89]. Regarding OA, the favourite molecular targets focus on anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-catabolic actions, thus sustaining the global attention to cytokine (tumour necrosis factor—TNF, interleukins—IL, etc.) implication in inflammation and degradative proteases [90].

Historically, with nutraceuticals being related to the natural components of the cartilage matrix (e.g., collagen, glucosamine and chondroitin), the study of their mechanism of action focused on structural (cartilage) effects [87].

Glucosamine and chondroitin are often used in combination. The primary interest of these products in osteoarthritic pain is their supposed anti-inflammatory properties. In fact, many in vitro and preclinical studies have shown their interaction in the nuclear factor-kappa B and p38 mitogen-activated protein kinase inflammatory pathways, as well as their involvement in the regulation of

pro- and anti-inflammatory cytokines [91–93]. Glucosamine and chondroitin tend to stimulate, in *in vitro* and *in vivo* tests (mice and rat models), the expression of anti-inflammatory interleukins (IL-2, IL-10), reduce that of pro-inflammatory molecules (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and downregulate the production and expression of prostaglandin E₂ synthetase and inducible cyclooxygenase (COX-2) or nitric oxide synthase (iNOS) [91,92,94–96]. Some antioxidant claims have also been made following *in vitro* results [97,98]. Finally, glucosamine and chondroitin are believed to modulate the expression and activity of certain catabolic enzymes implicated in the OA pathology. The results of different *in vitro* studies revealed, indeed, a decrease in the transcription and expression of degradative enzymes such as aggrecanases and matrix metalloproteinases (MMP-3, MMP-13) [92,94,99,100].

Collagen, especially in its hydrolysate form, will have the ability to prevent the destruction of cartilage through the production of macromolecules and suppression of catabolic enzymes. Many *in vitro* and preclinical studies have pointed to increased collagen type II synthesis, an important matrix component [101–103] and anti-inflammatory effects [104]. Another role, specific to collagen, is the oral tolerance phenomenon. It involves the intervention of the immune system and regulatory T cells (Tregs). The Tregs get activated by the collagen and are suspected to secrete many anti-inflammatory mediators upon meeting an articular cartilage (IL-4, IL-10, transforming growth factor- β) [105,106]. This modulation of the natural immune reaction is an important support for the anti-inflammatory activity and provides an environment conducive to cartilage repair. Moreover, it could be involved in the occurrence of adverse effects, which was elevated in human studies [107].

Omega-3s have evident anti-inflammatory properties through the reduction of IL-1 α , IL-1 β and TNF- α levels and the release of anti-inflammatory molecules [108,109]. In fact, the production of endogenous special proresolving mediators (SPMs) derived from these fatty acids helps to ease the inflammatory response in part responsible for osteoarthritic pain with even long-lasting effect shown [109,110]. Due to the competition for enzymes between omega-3 and omega-6 fatty acids, it has been suggested to promote the intake of high n-3/n-6 ratio diets to support the production of anti-inflammatory molecules and minimise the conversion of omega-6 in prostaglandins, leukotrienes and other pro-inflammatory lipoxygenase or COX by-products [111]. Omega-3s also seem to have anti-catabolic effects. Indeed, through *in vitro* and *in vivo* preclinical studies, the expressions of catabolic enzymes such as MMP-3, MMP-13 and ADAMTS-4/5 (a disintegrin and

metalloproteinase with thrombospondin motifs) were downregulated [108,112,113]. More recently, the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and the modulation of glial cells, both involved in pathologic pain, have been linked as a new target of omega-3 [114–116].

Many other nutraceuticals presented in vitro demonstration of anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-catabolic properties. This was the case of hydroxycitric acid (extract from *Garcinia indica*) and other phytochemicals (*Boswellia serrata*, *Harpagophytum procumbens*, *Ribes nigrum*, *Salix alba*, *Brachystemma calycinum*, etc.). In recent years, the focus was on their anti-nociceptive properties, such as with cannabidiol. Cannabinoid pain-relieving effects are linked to various interactions and modulation of the endocannabinoid, inflammatory and nociceptive systems [117], with cannabidiol presenting high affinity for cannabinoid CB1 and CB2 receptors (antagonist), G-protein-coupled receptor 55 (antagonist) and many TRPV receptors (agonist) as well as peroxisome proliferator-activated receptor gamma [118], the latter two being largely recognised for their role in chronic pain and OA-related joint degradation [119]. Cannabinoids have shown great promises in animal models with acute and chronic pain [120–122].

Despite the importance of the data obtained and accumulated on these different mechanisms over the years, the application of this information remains limited. Most of the studies conducted on the mechanisms of action critically lacked about model and assay validity for the targeted OA pathology, as well as pharmacokinetics assessments. Several models of acute (inflammatory) pain have been used to represent OA, although this disease is much more complex, entangling chronic and degenerative conditions of many components, not just chondrocytes (in cell culture) [123]. These in vitro studies should be only kept producing precise mechanistic evidence of a chemical entity and then transposed into more complete models [124]. It has also been suggested that the use of models with naturally occurring disease provides the most valid models [125]. As for pharmacokinetics, the evaluation of the degree of systemic absorption and organ distribution is particularly lacking in nutraceuticals research. In fact, many products show very little systemic absorption, which inevitably translates to low efficacy. Is this the case of oral products based on glucosamine and chondroitin that showed relatively poor bioavailability in dogs (approximately 12% and 5% after a single dosing, respectively) [126]? Collagen-based products in rats, on the other hand, presented an absolute bioavailability of 58%, which is quite good [127].

4.12. General Discussions and Conclusions

Overall, previous systematic reviews support our findings [12–14]. However, a major difference between our systematic review and the previous ones is the number of articles identified. The most recent of these publications [14] was already from 2012; only 16 total publications were included, and their conclusions were based on the analysis of only one to four trials per nutraceutical. Surprisingly, 31 (out of 57) of the articles in our systematic review are dated from 2012 to the present, which is not consistent with previous review searches.

The quality of the studies we identified is often impoverished by the use of subjective and/or non-validated measurement tools. These tools, often carried out by owners who are not trained to complete them, are too susceptible to experimental bias and are not recommended in pain assessment according to recent professional guidelines [128,129]. In our assessments, we predetermined the degrees of reliability of the measurement tools. We prioritised objective pain quantification with kinetic or actimetric assessment methods, as these results are recognised as more valid and reliable (reference standard). Conversely, the subjective quantification of pain, very often estimated by the owner or veterinarian, shows less valid results and is more sensitive to the placebo effect [130] than objective methods [81].

Finally, several variables can influence the efficacy of nutraceuticals and thus affect the data that were evaluated. Among all the studies, we observed a wide variety of formulations (capsules, powdered food supplements, therapeutic diets, etc.). The mode of administration of nutraceuticals may affect the bioavailability of the nutraceuticals in the system and thus affect the physiological response observed [131]. Dosage, frequency and duration are also factors influencing the receipt of treatment. The studies analysed in this review had very variable treatment durations, ranging from about 1 to 6 months. As OA is a progressive disease, the duration of treatment is a key factor in the observation of pain clinical signs in pets [132]. Some lower-dose trials have shown a lack of effect probably due to dosage [25,56]. However, our results on the analysis of duration and dose on efficacy could not confirm the influence of these factors. This is probably due to the lack of power of analysis, related to the small sample size and huge variability in each category.

In addition, although some trials provide the same feeding bases as others, the content of each ingredient remains variable between studies and trials. For example, for two trials based on omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation, the content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids may vary [133]. This example highlights the need for requirements on

origin, standardised extraction and preparation methods. The content of the active ingredient and synergistic effects with other components of the formulation can also be a source of variability in expected results.

The studies in this systematic review and meta-analysis greatly vary in their methodology. The development of clear norms and requirements that establish a standardisation of future clinical studies [85,134,135] will increase the quality and strength of evidence of efficacy and seek consensus on the true benefits of different nutraceuticals.

5. Conclusions

Our rigorous approach to meta-analysis allowed us to conclude with certainty that the use of omega-3 products beneficially modulates the painful condition of OA dogs and cats, while the intake of chondroitin-glucosamine has no analgesic effect. Further studies will be necessary to be able to state on the potential effects of collagen, cannabidiol and composite nutraceuticals, but these products seem promising.

Author Contributions: Conceptualisation, B.L. and E.T.; methodology, M.B.-G., C.O. and E.T.; validation, C.O., M.M., B.L. and E.T.; formal analysis, M.B.-G., C.O. and E.T.; investigation, M.B.-G. and A.C.; resources, M.M., B.L. and E.T.; data curation, M.B.-G., C.O. and E.T.; writing—original draft preparation, M.B.-G. and E.T.; writing—review and editing, M.B.-G., A.C., C.O., M.M., B.L. and E.T.; visualisation, M.B.-G. and C.O.; supervision, B.L. and E.T.; project administration, E.T.; funding acquisition, E.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: There was no proprietary interest or funding directly provided for this project or to any of the authors. This work was indirectly supported (E.T.) by a Discovery Grant (#RGPIN 441651-2013, and #RGPIN 05512-2020 salary support) and a Collaborative Research and Development Grant (#RDCPJ 491953-2016) supporting operations and salaries from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). M.B.-G. and A.C. were recipients of an NSERC Undergraduate Student Research Award (USRA). C.O. was the recipient of a MITACS Canada Postdoctoral Fellowship Elevation (#IT 11643).

Institutional Review Board Statement: This is not applicable as this project did not involve humans or animals.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: The authors would like to thank Tristan Juette, Statistical Advisor to the Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, for his assistance with the statistical analyses and review of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors report having conducted work in canine osteoarthritis for the following companies: 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, a division of Mars Petcare; Vétoquinol, S.A.; Vita Green Health Products Co, Ltd.; and Zoetis, L.L.C.; many of which have led to publications that are included in this systematic review and meta-analysis. The authors declare no conflicts of interest directly related to the conduct of this review.

References

1. Shearer, P. Epidemiology of orthopedic disease. In *Orthopedic Conditions in Cats and Dogs*; McNeill, E., Ed.; Royal Canin: Aimargues, France, 2011; Volume 21, pp. 24–25.
2. Engelhardt, G.; Bögel, R.; Schnitzler, C.; Utzmann, R. Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism: Part II. *In vivo* findings. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *51*, 29–38. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02110-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02110-8).
3. 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. *Osteoarthr. Cartil.* **1999**, *7*, 351–352. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0195>.
4. Mabry, K.; Hill, T.; Tolbert, M.K. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Vet. Intern. Med.* **2021**, *35*, 853–859. <https://doi.org/10.1111/jvim.16057>.
5. Astin, J.A. Why Patients Use Alternative Medicine Results of a National Study. *JAMA* **1998**, *279*, 1548–1553. <https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1548>.
6. Chopra, A.S.; Lordan, R.; Horbańczuk, O.K.; Atanasov, A.G.; Chopra, I.; Horbańczuk, J.O.; Józwick, A.; Huang, L.; Pirgozliev, V.; Banach, M.; et al. The current use and evolving landscape of nutraceuticals. *Pharmacol. Res.* **2022**, *175*, 106001. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106001>.

7. Grand View Research. Available online: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/veterinary-dietary-supplements-market-report> (accessed on 20 August 2022).
8. Elrod, S.M.; Hofmeister, E.H. Veterinarians' attitudes towards use of nutraceuticals. *Can. J. Vet. Res.* **2019**, *83*, 291–297.
9. Finno, C.J. Veterinary Pet Supplements and Nutraceuticals. *Nutr. Today* **2020**, *55*, 97–101. <https://doi.org/10.1097/nt.0000000000000399>.
10. Taylor, C.L. Regulatory frameworks for functional foods and dietary supplements. *Nutr. Rev.* **2004**, *62*, 55–59. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00024.x>.
11. Zeisel, S.H. Regulation of “nutraceuticals”. *Science* **1999**, *285*, 1853–1855. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1853>.
12. Aragon, C.L.; Hofmeister, E.H.; Budsberg, S.C. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2007**, *230*, 514–521. <https://doi.org/10.2460/javma.230.4.514>.
13. Sanderson, R.O.; Beata, C.; Flipo, R.M.; Genevois, J.P.; Macias, C.; Tacke, S.; Vezzoni, A.; Innes, J.F. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet. Rec.* **2009**, *164*, 418–424. <https://doi.org/10.1136/vr.164.14.418>.
14. Vandeweerdt, J.M.; Coisson, C.; Clegg, P.; Cambier, C.; Pierson, A.; Hontoir, F.; Saegerman, C.; Gustin, P.; Buczinski, S. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* **2012**, *26*, 448–456. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00901.x>.
15. Kilkenny, C.; Browne, W.J.; Cuthill, I.C.; Emerson, M.; Altman, D.G. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *Animals* **2014**, *4*, 35–44. <https://doi.org/10.3390/ani4010035>.
16. Schulz, K.F.; Altman, D.G.; Moher, D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj* **2010**, *340*, c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>.
17. Sena, E.; van der Worp, H.B.; Howells, D.; Macleod, M. How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? *Trends Neurosci.* **2007**, *30*, 433–439. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.009>.
18. Suokas, A.K.; Sagar, D.R.; Mapp, P.I.; Chapman, V.; Walsh, D.A. Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OA pain: A systematic review and

- a meta-analysis. *Osteoarthr. Cartil.* 2014, 22, 1207–1223. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.06.015>.
19. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009, 6, e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
 20. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj* 2021, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
 21. Bierer, T.L.; Bui, L.M. Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *J. Nutr.* 2002, 132, 1634S–1636S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.6.1634S>.
 22. Servet, E.; Biourge, V.; Marniquet, P. Dietary Intervention Can Improve Clinical Signs in Osteoarthritic Dogs. *J. Nutr.* 2006, 136, 1995S–1997S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.1995S>.
 23. Lascelles, B.D.X.; DePuy, V.; Thomson, A.; Hansen, B.; Marcellin-Little, D.J.; Biourge, V.; Bauer, J.E. Evaluation of a therapeutic diet for feline degenerative joint disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2010, 24, 487–495. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0495.x>.
 24. Rialland, P.; Bichot, S.; Lussier, B.; Moreau, M.; Beaudry, F.; del Castillo, J.R.E.; Gauvin, D.; Troncy, E. 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, 66–74.
 25. Fritsch, D.; Allen, T.A.; Dodd, C.E.; Jewell, D.E.; Sixby, K.A.; Leventhal, P.S.; Hahn, K.A. Dose-Titration effects of fish oil in Osteoarthritic dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2010, 24, 1020–1026. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0572.x>.
 26. Fritsch, D.A.; Allen, T.A.; Dodd, C.E.; Jewell, D.E.; Sixby, K.A.; Leventhal, P.S.; Brejda, J.; Hahn, K.A. 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.* 2010, 236, 535–539. <https://doi.org/10.2460/javma.236.5.535>.
 27. Roush, J.K.; Cross, A.R.; Renberg, W.C.; Dodd, C.E.; Sixby, K.A.; Fritsch, D.A.; Allen, T.A.; Jewell, D.E.; Richardson, D.C.; Leventhal, P.S.; 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.* 2010, 236, 67–73. <https://doi.org/10.2460/javma.236.1.67>.
 28. Roush, J.K.; Dodd, C.E.; Fritsch, D.A.; Allen, T.A.; Jewell, D.E.; Schoenherr, W.D.; Richardson, D.C.; Leventhal, P.S.; Hahn, K.A. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of

- omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2010, 236, 59–65. <https://doi.org/10.2460/javma.236.1.59>.
29. Moreau, M.; Troncy, E.; Del Castillo, J.R.E.; Bedard, 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.* 2013, 97, 830–837. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2012.01325.x>.
30. 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, 1690S–1691S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.6.1690S>.
31. Pollard, B.; Guilford, W.G.; Ankenbauer-Perkins, K.L.; 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, 114–118. <https://doi.org/10.1080/00480169.2006.36622>.
32. Hielm-Björkman, A.; Tulamo, R.-M.; Salonen, H.; Raekallio, M. Evaluating Complementary Therapies for Canine Osteoarthritis Part I: Green-lipped Mussel (*Perna canaliculus*). *Evid.-Based Complement. Altern. Med. eCAM* 2009, 6, 365–373. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem136>.
33. 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. *Thai J. Vet. Med.* 2015, 45, 157–165.
34. Vijarnsorn, M.; Kwananocha, I.; Kashemsant, N.; Jarudecha, T.; Lekcharoensuk, C.; Beale, B.; Peirone, B.; Lascelles, B.D.X. The effectiveness of marine based fatty acid compound (PCSO-524) and firocoxib in the treatment of canine osteoarthritis. *BMC Vet. Res.* 2019, 15, 349. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2110-7>.
35. Hielm-Björkman, A.; Roine, J.; Elo, K.; Lappalainen, A.; Junnila, J.; Laitinen-Vapaavuori, 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. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-157>.
36. Corbee, R.J.; Barnier, M.M.C.; Van de Lest, C.H.A.; Hazewinkel, H.A.W. The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2013, 97, 846–853. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2012.01329.x>.

37. Mehler, S.J.; May, L.R.; King, C.; Harris, W.S.; 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. Fat. Acids* 2016, 109, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.03.015>.
38. Deparle, L.A.; Gupta, R.C.; Canerdy, T.D.; Goad, J.T.; D'Altilio, M.; Bagchi, M.; Bagchi, D. Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2005, 28, 385–390. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00668.x>.
39. Peal, A.; D'Altilio, M.; Simms, C.; Alvey, M.; Gupta, R.C.; Goad, J.T.; Canerdy, T.D.; Bagchi, M.; Bagchi, D. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2007, 30, 275–278. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00844.x>.
40. Gupta, R.C.; Canerdy, T.D.; Lindley, J.; Konemann, M.; Minniear, J.; Carroll, B.A.; Hendrick, C.; Goad, J.T.; Rohde, K.; Doss, R.; 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.* 2012, 96, 770–777. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2011.01166.x>.
41. Stabile, M.; Samarelli, R.; Trerotoli, P.; Fracassi, L.; Lacitignola, L.; Crovace, A.; Staffieri, F. 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, 72. <https://doi.org/10.3390/vetsci6030072>.
42. D'Altilio, M.; Peal, A.; Alvey, M.; Simms, C.; Curtsinger, A.; Gupta, R.C.; Canerdy, T.D.; Goad, J.T.; Bagchi, M.; Bagchi, D. 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, 189–196. <https://doi.org/10.1080/15376510600910469>.
43. Beynen, A.C.; van Geene, H.W.; Grim, H.V.; Jacobs, P.; Van der Vlerk, T. Oral administration of gelatin hydrolysate reduces clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Anim. Vet. Sci.* 2010, 5, 102–106. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2010.102.106>.

44. Ruff, K.J.; Kopp, K.J.; 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.* 2016, 7, 113–121. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S101842>.
45. Aguirre, A.; Gil-Quintana, E.; Fenaux, M.; Sanchez, N.; Torre, C. The efficacy of Ovopet® in the treatment of hip dysplasia in dogs. *J. Vet. Med. Anim. Health* 2018, 10, 198–207. <https://doi.org/10.5897/JVMAH2018.0687>.
46. Muller, C.; Enomoto, M.; Buono, A.; Steiner, J.M.; Lascelles, B.D.X. 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. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105379>.
47. Moreau, M.; Dupuis, J.; Bonneau, N.H.; Desnoyers, M. Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 2003, 152, 323–329. <https://doi.org/10.1136/vr.152.11.323>.
48. 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. *Thai J. Vet. Med.* 2014, 44, 67–73.
49. 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, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.02.015>.
50. Sul, R.M.; Chase, D.; Parkin, T.; Bennett, D. Comparison of meloxicam and a glucosamine-chondroitin supplement in management of feline osteoarthritis: A double-blind randomised, placebo-controlled, prospective trial. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 2014, 27, 20–26. <https://doi.org/10.3415/VCOT-12-11-0139>.
51. Alves, J.C.; Santos, A.M.; Jorge, P.I. 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, 126–129. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2017.10.003>.
52. Scott, R.M.; Evans, R.; Conzemius, M.G. 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, 318–323. <https://doi.org/10.3415/VCOT-17-02-0020>.

53. Gamble, L.J.; Boesch, J.M.; Frye, C.W.; Schwark, W.S.; Mann, S.; Wolfe, L.; Brown, H.; Berthelsen, E.S.; Wakshlag, J.J. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front. Vet. Sci.* 2018, 5, 165. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>.
54. Brioschi, F.A.; Di Cesare, F.; Gioeni, D.; Rabbogliatti, V.; Ferrari, F.; D'Urso, E.S.; Amari, M.; Ravasio, G. 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* 2020, 10, 1505. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>.
55. Kogan, L.; Hellyer, P.; Downing, R. The Use of Cannabidiol-Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study. *AHVMA J.* 2020, 58, 1–10.
56. Verrico, C.D.; Wesson, S.; Konduri, V.; Hofferek, C.J.; Vazquez-Perez, J.; Blair, E.; Dunner, K., Jr.; Salimpour, P.; Decker, W.K.; Halpert, M.M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain* 2020, 161, 2191–2202. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>.
57. Mejia, S.; Duerr, F.M.; 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, 81–90. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7119>.
58. Price, A.K.; de Godoy, M.R.C.; Harper, T.A.; Knap, K.E.; Joslyn, S.; Pietrzkowski, Z.; Cross, B.K.; Detweiler, K.B.; Swanson, K.S. Effects of dietary calcium fructoborate supplementation on joint comfort and flexibility and serum inflammatory markers in dogs with osteoarthritis. *J. Anim. Sci.* 2017, 95, 2907–2916. <https://doi.org/10.2527/jas2017.1588>.
59. Moreau, M.; Lussier, B.; Pelletier, J.P.; Martel-Pelletier, J.; Bédard, C.; Gauvin, D.; Troncy, E. 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, 574–581. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.09.011>.
60. Musco, N.; Vassalotti, G.; Mastellone, V.; Cortese, L.; Della Rocca, G.; Molinari, M.L.; Calabro, S.; Tudisco, R.; Cutrignelli, M.I.; Lombardi, P. Effects of a nutritional supplement in dogs affected by osteoarthritis. *Vet. Med. Sci.* 2019, 5, 325–335. <https://doi.org/10.1002/vms3.182>.
61. Caterino, C.; Aragosa, F.; Della Valle, G.; Costanza, D.; Lamagna, F.; Piscitelli, A.; Nieddu, A.; Fatone, G. Clinical efficacy of Curcuvet and Boswellic acid combined with conventional

- nutraceutical product: An aid to canine osteoarthritis. *PLoS ONE* 2021, 16, e0252279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252279>.
62. Gingerich, D.A.; Strobel, J.D. Use of client-specific outcome measures to assess treatment effects in geriatric, arthritic dogs: Controlled clinical evaluation of a nutraceutical. *Vet. Ther.* 2003, 4, 56–66.
63. Innes, J.F.; Fuller, C.J.; Grover, E.R.; Kelly, A.L.; Burn, J.F. Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 2003, 152, 457–460. <https://doi.org/10.1136/vr.152.15.457>.
64. Moreau, M.; Dupuis, J.; Bonneau, N.H.; Lécuyer, M. Clinical evaluation of a powder of quality elk velvet antler for the treatment of osteoarthrosis in dogs. *Can. Vet. J.* 2004, 45, 133–139.
65. Reichling, J.; Schmokel, H.; Fitz, J.; Bucher, S.; Saller, R. Dietary support with *Boswellia* resin in canine inflammatory joint and spinal disease. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 2004, 146, 71–79. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.146.02.071>.
66. Boileau, C.; Martel-Pelletier, J.; Caron, J.; Msika, P.; Guillou, G.B.; Baudouin, C.; Pelletier, J.P. 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, R41. <https://doi.org/10.1186/ar2649>.
67. Beynen, A.C.; Legerstee, E. Influence of dietary beta-1,3/1,6-glucans on clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Anim. Vet. Sci.* 2010, 5, 97–101. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2010.97.101>.
68. Boileau, C.; Martel-Pelletier, J.; Caron, J.; Paré, F.; Troncy, E.; Moreau, M.; Pelletier, J.P. Oral treatment with a *Brachytemma 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, 1179–1184. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110965>.
69. Moreau, M.; Lussier, B.; Pelletier, J.P.; Martel-Pelletier, J.; Bédard, C.; Gauvin, D.; Troncy, E. *Brachytemma calycinum* D. Don Effectively Reduces the Locomotor Disability in Dogs with Naturally Occurring Osteoarthritis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2012, 2012, 646191. <https://doi.org/10.1155/2012/646191>.
70. Beynen, A.C.; Saris, D.H.J.; De Jong, L.; Staats, M.; Einerhand, A.W.C. Impact of dietary polydextrose on clinical signs of canine osteoarthritis. *Am. J. Anim. Vet. Sci.* 2011, 6, 93–99. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2011.93.99>.

71. Imhoff, D.J.; Gordon-Evans, W.J.; Evans, R.B.; Johnson, A.L.; Griffon, D.J.; Swanson, K.S. 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, 228–232. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00788.x>.
72. Fleck, A.; Gupta, R.C.; Goad, J.T.; Lasher, M.A.; Canerdy, T.D.; Kalidindi, S.R. Anti-Arthritic Efficacy And Safety Of Crominex® 3+ (Trivalent Chromium, Phyllanthus emblica Extract, And Shilajit) In Moderately Arthritic Dogs. *J. Vet. Sci. Anim. Husb.* 2014, 2, 101. <https://doi.org/10.15744/2348-9790.1.401>.
73. Lawley, S.; Gupta, R.C.; Goad, J.T.; Canerdy, T.D.; Kalidindi, S.R. Anti-Inflammatory and Anti-Arthritic Efficacy and Safety of Purified Shilajit in Moderately Arthritic Dogs. *J. Vet. Sci. Anim. Husb.* 2013, 1, 302. <https://doi.org/10.15744/2348-9790.1.302>.
74. 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, 191–198.
75. Murdock, N.; Gupta, R.C.; Vega, N.; Katora, K.; Miller, J.; Goad, T.J.; Lasher, A.M.; Canerdy, D.T.; Kalidindi, S.R. Evaluation of Terminalia chebula extract for anti-arthritic efficacy and safety in osteoarthritic dogs. *J. Vet. Sci. Technol.* 2016, 7, 1. <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000290>.
76. Comblain, F.; Barthélémy, N.; Lefèbvre, M.; Schwartz, C.; Lesponne, I.; Serisier, S.; Feugier, A.; Balligand, M.; Henrotin, Y. 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, 395. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1317-8>.
77. Beths, T.; Munn, R.; Bauquier, S.H.; Mitchell, P.; Whitem, T. A pilot study of 4CYTETM Epiitalis Forte, a novel nutraceutical, in the management of naturally occurring osteoarthritis in dogs. *Aust. Vet. J.* 2020, 98, 591–595. <https://doi.org/10.1111/avj.13024>.
78. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; Routledge Academic: New York, NY, USA, 1988.
79. Steagall, P.V. Analgesia: What Makes Cats Different/Challenging and What Is Critical for Cats? *Vet. Clin. Small Anim. Pract.* 2020, 50, 749–767. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.02.002>.
80. Roberts, P.; Priest, H. Reliability and validity in research. *Nurs. Stand* 2006, 20, 41–45. <https://doi.org/10.7748/ns2006.07.20.44.41.c6560>.

81. 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, 1373–1381. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.07.008>.
82. Mitchell, V.A.; Harley, J.; Casey, S.L.; Vaughan, A.C.; Winters, B.L.; Vaughan, C.W. Oral efficacy of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse neuropathic pain model. *Neuropharmacology* 2021, 189, 108529. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108529>.
83. Urits, I.; Gress, K.; Charipova, K.; Habib, K.; Lee, D.; Lee, C.; Jung, J.W.; Kassem, H.; Cornett, E.; Paladini, A.; et al. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2020, 34, 463–477. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.06.004>.
84. Wandel, S.; Jüni, P.; Tendal, B.; Nüesch, E.; Villiger, P.M.; Welton, N.J.; Reichenbach, S.; Trelle, S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. *Bmj* 2010, 341, c4675. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4675>.
85. Bhathal, A.; Spryszak, M.; Louizos, C.; Frankel, G. Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review. *Open Vet. J.* 2017, 7, 36–49. <https://doi.org/10.4314/ovj.v7i1.6>.
86. Wang, A.; Leong, D.J.; Cardoso, L.; Sun, H.B. Nutraceuticals and osteoarthritis pain. *Pharmacol. Ther.* 2018, 187, 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.015>.
87. Colletti, A.; Cicero, A.F.G. Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12920. <https://doi.org/10.3390/ijms222312920>.
88. Bernal del Nozal, J.; Mendiola, J.; Ibáñez, E.; Cifuentes, A. Advanced analysis of nutraceuticals. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010, 55, 758–774. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.11.033>.
89. Grundmann, O.; Kumar, P.; Rogge, M.; Committee, A.P.P. Regulation of Dietary Supplements and Nutraceutical Products in the United States: An Argument for Greater Oversight and Uniform Standards. *J. Clin. Pharmacol.* 2022, 62, 14–16. <https://doi.org/10.1002/jcph.1982>.
90. Leong, D.J.; Choudhury, M.; Hirsh, D.M.; Hardin, J.A.; Cobelli, N.J.; Sun, H.B. Nutraceuticals: Potential for chondroprotection and molecular targeting of osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 23063–23085. <https://doi.org/10.3390/ijms141123063>.
91. Largo, R.; Alvarez-Soria, M.A.; Díez-Ortego, I.; Calvo, E.; Sánchez-Pernaute, O.; Egido, J.; Herrero-Beaumont, G. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 2003, 11, 290–298. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00028-1](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00028-1).

92. Chan, P.S.; Caron, J.P.; Orth, M.W. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. *J. Rheumatol.* 2006, 33, 1329–1340.
93. Wen, Z.H.; Tang, C.C.; Chang, Y.C.; Huang, S.Y.; Hsieh, S.P.; Lee, C.H.; Huang, G.S.; Ng, H.F.; Neoh, C.A.; Hsieh, C.S.; et al. Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: Association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 2010, 18, 1192–1202. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.012>.
94. Imagawa, K.; de Andrés, M.C.; Hashimoto, K.; Pitt, D.; Itoi, E.; Goldring, M.B.; Roach, H.I.; Oreffo, R.O. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibitor on primary human chondrocytes--implications for osteoarthritis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011, 405, 362–367. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.01.007>.
95. Waly, N.E.; Refaiy, A.; Aborehab, N.M. IL-10 and TGF- β : Roles in chondroprotective effects of Glucosamine in experimental Osteoarthritis? *Pathophysiology* 2017, 24, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.02.005>.
96. Li, Y.; Chen, L.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Liang, Y.; Mei, Y. Anti-inflammatory effects in a mouse osteoarthritis model of a mixture of glucosamine and chitooligosaccharides produced by bi-enzyme single-step hydrolysis. *Sci. Rep.* 2018, 8, 5624. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24050-6>.
97. Kuptniratsaikul, V.; Dajpratham, P.; Taechaarpornkul, W.; Buntragulpoontawee, M.; Lukkanapichonchut, P.; Chootip, C.; Saengsuwan, J.; Tantayakom, K.; Laongpech, S. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: A multicenter study. *Clin. Interv. Aging* 2014, 9, 451–458. <https://doi.org/10.2147/cia.S58535>.
98. Lo, Y.Y.; Wong, J.M.; Cruz, T.F. Reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-Jun NH2-terminal kinases. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 15703–15707. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.26.15703>.
99. Chan, P.S.; Caron, J.P.; Orth, M.W. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am. J. Vet. Res.* 2005, 66, 1870–1876. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1870>.
100. Neil, K.M.; Orth, M.W.; Coussens, P.M.; Chan, P.S.; Caron, J.P. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated

- by use of recombinant equine interleukin-1beta. *Am. J. Vet. Res.* 2005, 66, 1861–1869. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1861>.
101. Oesser, S.; Seifert, J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003, 311, 393–399. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0702-8>.
102. Isaka, S.; Someya, A.; Nakamura, S.; Naito, K.; Nozawa, M.; Inoue, N.; Sugihara, F.; Nagaoka, I.; Kaneko, K. Evaluation of the effect of oral administration of collagen peptides on an experimental rat osteoarthritis model. *Exp. Ther. Med.* 2017, 13, 2699–2706. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4310>.
103. Bourdon, B.; Contentin, R.; Cassé, F.; Maspimby, C.; Oddoux, S.; Noël, A.; Legendre, F.; Gruchy, N.; Galéra, P. Marine Collagen Hydrolysates Downregulate the Synthesis of Pro-Catabolic and Pro-Inflammatory Markers of Osteoarthritis and Favor Collagen Production and Metabolic Activity in Equine Articular Chondrocyte Organoids. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 580 <https://doi.org/10.3390/ijms22020580>.
104. Tong, T.; Zhao, W.; Wu, Y.-Q.; Chang, Y.; Wang, Q.-T.; Zhang, L.-L.; Wei, W. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm. Res.* 2010, 59, 369–377. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0109-4>.
105. Zhu, P.; Li, X.Y.; Wang, H.K.; Jia, J.F.; Zheng, Z.H.; Ding, J.; Fan, C.M. Oral administration of type-II collagen peptide 250-270 suppresses specific cellular and humoral immune response in collagen-induced arthritis. *Clin. Immunol.* 2007, 122, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.08.004>.
106. Park, K.S.; Park, M.J.; Cho, M.L.; Kwok, S.K.; Ju, J.H.; Ko, H.J.; Park, S.H.; Kim, H.Y. Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2009, 19, 581–589. <https://doi.org/10.1007/s10165-009-0210-0>.
107. Jabbari, M.; Barati, M.; Khodaei, M.; Babashahi, M.; Kalhori, A.; Tahmassian, A. H.; Mosharkesh, E.; Arzhang, P.; Eini-Zinab, H. Is collagen supplementation friend or foe in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? A comprehensive systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2022, 25, 973-981.
108. Zainal, Z.; Longman, A.J.; Hurst, S.; Duggan, K.; Caterson, B.; Hughes, C.E.; Harwood, J.L. Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key

- proteins in a model system for studying osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2009, 17, 896–905. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.12.009>.
109. Zhang, L.-y.; Jia, M.-r.; Sun, T. The roles of special proresolving mediators in pain relief. *Rev. Neurosci.* 2018, 29, 645–660. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0074>.
110. Fattori, V.; Pinho-Ribeiro, F.A.; Staurengo-Ferrari, L.; Borghi, S.M.; Rossaneis, A.C.; Casagrande, R.; Verri, W.A., Jr. The specialised pro-resolving lipid mediator maresin 1 reduces inflammatory pain with a long-lasting analgesic effect. *Br. J. Pharmacol.* 2019, 176, 1728–1744. <https://doi.org/10.1111/bph.14647>.
111. Schmitz, G.; Ecker, J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 2008, 47, 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2007.12.004>.
112. Sakata, S.; Hayashi, S.; Fujishiro, T.; Kawakita, K.; Kanzaki, N.; Hashimoto, S.; Iwasa, K.; Chinzei, N.; Kihara, S.; Haneda, M.; et al. Oxidative stress-induced apoptosis and matrix loss of chondrocytes is inhibited by eicosapentaenoic acid. *J. Orthop. Res.* 2015, 33, 359–365. <https://doi.org/10.1002/jor.22767>.
113. Wang, Z.; Guo, A.; Ma, L.; Yu, H.; Zhang, L.; Meng, H.; Cui, Y.; Yu, F.; Yang, B. Docosahexenoic acid treatment ameliorates cartilage degeneration via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Int. J. Mol. Med.* 2016, 37, 1542–1550. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2567>.
114. Matta, J.A.; Miyares, R.L.; Ahern, G.P. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Physiol.* 2007, 578, 397–411. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.121988>.
115. Kelly, S.; Chapman, R.J.; Woodhams, S.; Sagar, D.R.; Turner, J.; Burston, J.J.; Bullock, C.; Paton, K.; Huang, J.; Wong, A.; et al. Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74, 252–259. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203413>.
116. Kalogerou, M.; Ioannou, S.; Kolovos, P.; Prokopiou, E.; Potamiti, L.; Kyriacou, K.; Panagiotidis, M.; Ioannou, M.; Fella, E.; Worth, E.P.; et al. Omega-3 fatty acids promote neuroprotection, decreased apoptosis and reduced glial cell activation in the retina of a mouse model of OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. *Exp. Eye Res.* 2022, 215, 108901. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108901>.

117. Vučković, S.; Srebro, D.; Vujović, K.S.; Vučetić, Č.; Prostran, M. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 1259. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>.
118. Peng, J.; Fan, M.; An, C.; Ni, F.; Huang, W.; Luo, J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2022, 130, 439–456. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13710>.
119. Fahmi, H.; Martel-Pelletier, J.; Pelletier, J.P.; Kapoor, M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in osteoarthritis. *Mod. Rheumatol.* 2011, 21, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10165-010-0347-x>.
120. Malan, T.P.; Ibrahim, M.M.; Lai, J.; Vanderah, T.W.; Makriyannis, A.; Porreca, F. CB2 cannabinoid receptor agonists: Pain relief without psychoactive effects? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003, 3, 62–67. [https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(02\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(02)00004-8).
121. Manzanares, J.; Julian, M.; Carrascosa, A. Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr. Neuropharmacol.* 2006, 4, 239–257. <https://doi.org/10.2174/157015906778019527>.
122. Starowicz, K.; Malek, N.; Przewlocka, B. Cannabinoid receptors and pain. *Wiley Interdiscip. Rev. Membr. Transp. Signal.* 2013, 2, 121–132. <https://doi.org/10.1002/wmts.83>.
123. D'Adamo, S.; Cetrullo, S.; Panichi, V.; Mariani, E.; Flamigni, F.; Borzi, R.M. Nutraceutical Activity in Osteoarthritis Biology: A Focus on the Nutrigenomic Role. *Cells* 2020, 9, 1232. <https://doi.org/10.3390/cells9051232>.
124. Dwyer, J.T.; Coates, P.M.; Smith, M.J. Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients* 2018, 10, 41. <https://doi.org/10.3390/nu10010041>.
125. Klinck, M.P.; Mogil, J.S.; Moreau, M.; Lascelles, B.D.X.; Flecknell, P.A.; Poitte, T.; Troncy, E. Translational pain assessment: Could natural animal models be the missing link? *Pain* 2017, 158, 1633–1646. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000978>.
126. Adebowale, A.; Du, J.; Liang, Z.; Leslie, J.L.; Eddington, N.D. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm. Drug Dispos.* 2002, 23, 217–225. <https://doi.org/10.1002/bdd.315>.

127. Wang, L.; Wang, Q.; Qian, J.; Liang, Q.; Wang, Z.; Xu, J.; He, S.; Ma, H. Bioavailability and Bioavailable Forms of Collagen after Oral Administration to Rats. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 3752–3756. <https://doi.org/10.1021/jf5057502>.
128. Paul-Murphy, J.; Ludders, J.W.; Robertson, S.A.; Gaynor, J.S.; Hellyer, P.W.; Wong, P.L. The need for a cross-species approach to the study of pain in animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004, 224, 692–697. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.692>.
129. Epstein, M.E.; Rodanm, I.; Griffenhagen, G.; Kadrlík, J.; Petty, M.C.; Robertson, S.A.; Simpson, W. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J. Feline Med. Surg.* 2015, 17, 251–272. <https://doi.org/10.1177/1098612X15572062>.
130. Rialland, P.; Bichot, S.; Moreau, M.; Guillot, M.; Lussier, B.; Gauvin, D.; Martel-Pelletier, J.; Pelletier, J.P.; Troncy, E. Clinical validity of outcome pain measures in naturally occurring canine osteoarthritis. *BMC Vet. Res.* 2012, 8, 162. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-162>.
131. Caldwell, J.; Gardner, I.; Swales, N. An introduction to drug disposition: The basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicol. Pathol.* 1995, 23, 102–114. <https://doi.org/10.1177/019262339502300202>.
132. Johnston, S.A. Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* 1997, 27, 699–723. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50076-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50076-3).
133. 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, 256–e69. <https://doi.org/10.1111/vde.12950>.
134. 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*, 1st ed.; Watson, R., Zibadi, S., Eds.; Academic press: London, UK, 2017; pp. 281–291. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805186-3.00025-4>.
135. Williams, P.; Pettitt, R. Nutraceutical use in osteoarthritic canines: A review. *Companion Anim.* 2021, 26, 1–5. <https://doi.org/10.12968/coan.2021.0003>.

Chapitre 4 – Discussion

1. Nutrition enrichie et nutraceutiques dans l'arthrose canine et féline

1.1. Retour sur le projet de recherche

Cette revue systématique et méta-analyse avaient pour but d'examiner les preuves d'efficacité analgésique des diètes enrichies et nutraceutiques en bonnes pratiques cliniques afin de constituer des évidences scientifiques solides quant à leurs capacités d'action sur les douleurs arthrosiques chez les chiens et chats. La recherche systématique nous a permis d'identifier 57 articles comprenant 72 essais et 38 composés différents. De ces articles, 54 concernaient l'OA canine alors que seulement 3 s'intéressaient à l'OA chez le chat.

1.1.1. Validation des grilles d'évaluation de la Qualité et de l'Efficacité analgésique

Nous avons développé 2 échelles originales d'évaluation afin de noter le niveau de Qualité et d'Efficacité de tous les essais retenus. Elles ont principalement été établies sur la base des méthodologies présentées dans des articles précédents (Aragon et al., 2007; Sanderson et al., 2009; Vandeweerd et al., 2012), mais également sur les directives ARRIVE, CONSORT et l'outil d'évaluation CAMARADES. Ces grilles ont ensuite été validées de plusieurs manières : validation de face, de contenu (interne / externe) et de construit (reproductibilité, répétabilité, sensibilité). Ces étapes de validation assurent que notre méta-analyse résulte de mesures systématiques, indépendantes et quantitatives de la qualité et de l'efficacité (Roberts & Priest, 2006). Cette évaluation a aussi compris un test de répétabilité intra-observateur et de reproductibilité inter-observateur qui s'est avéré concluant sur le faible échantillon testé (n=7), ce qui témoignait alors du mérite de ces grilles.

Contrairement à notre travail, les méthodes d'évaluation des 3 revues systématiques précédentes étaient plutôt basées sur des échelles qualitatives ; seule la revue de Vandeweerd et al. (2012) a ajouté une évaluation de la qualité attribuée en pourcentages. L'aspect quantitatif de notre démarche représente donc un nouvel élément unique en son genre qui soutient beaucoup mieux les exigences de preuves actuelles de la médecine factuelle. Particulièrement à l'évaluation d'Efficacité analgésique, nous avons aussi ajouté les procédures de PROSPERO afin de standardiser la collecte des données et assuré la qualité de la revue et méta-analyse. En plus, tous

nos essais et évaluations ont été rapportés et notés de manière consensuelle par trois observateurs ayant des niveaux d'expertise différents.

1.1.2. Résultats combinés de la Qualité et de l'Efficacité analgésique des essais (Catégories 1 à 5)

À la suite des évaluations des niveaux de Qualité et d'Efficacité des 72 essais recensés, les résultats sur les catégories incluses dans la méta-analyse révèlent que la qualité avait tendance à être significativement impactée par la catégorie de produit, tandis que l'efficacité était significativement influencée, elle aussi, par la catégorie. La combinaison des résultats de Qualité et d'Efficacité a permis de soutenir l'efficacité, associée à la qualité des essais, des nutraceutiques acides gras oméga-3, des diètes thérapeutiques enrichis d'acides gras oméga-3 et des nutraceutiques cannabinoïdes (respectivement du plus au moins efficace). Nos analyses ont également montré, avec des études de moindre qualité, une faible efficacité des nutraceutiques à base de collagène, et un non-effet très marqué des produits à base de glucosamine et chondroïtine. Les formulations à base d'hydrochlorure de glucosamine et sulfate de chondroïtine présentent un intérêt médiocre, qui détone avec les résultats des autres nutraceutiques. Nous suggérons que ceux-ci ne devraient plus être envisagés dans la prise en charge thérapeutique de l'OA chez les animaux de compagnie.

Enfin, tous les autres nutraceutiques évalués n'ont pas présenté suffisamment de preuves d'efficacité pour décider de leur indication. Cependant, certains de ces composés semblaient prometteurs, avec des études de grande qualité, comme les extraits de bois de velours de Wapiti ou de *BrachySTEMMA calycinum* D don, une plante Népalaise.

Les tailles d'effet, calculées en comparaison avec les témoins négatifs, ont aussi soutenu la preuve de l'efficacité des régimes enrichis en acides gras oméga-3 et des nutraceutiques à base d'acides gras oméga-3. Pour les nutraceutiques à base de collagène, cette comparaison a mis en évidence l'incertitude sur l'efficacité de ces produits. Pour ceux-ci, la qualité a eu une énorme influence sur les scores obtenus. Les mesures recueillies indiquent donc qu'on ne peut pas conclure à un effet du collagène et que d'autres études de meilleure qualité seraient nécessaires. La taille d'effet obtenue pour les nutraceutiques chondroïtine-glucosamine a clairement appuyé le manque d'efficacité de ces produits, les témoins négatifs montrant une efficacité moyenne encore plus élevée que les essais de produits. De plus, la comparaison de l'efficacité avec les autres catégories a montré un fort non-effet de ces nutraceutiques, tout comme nos analyses de Qualité et Efficacité.

Enfin, les résultats pour les nutraceutiques à base de cannabinoïdes ne permettaient pas de conclure définitivement sur l'utilisation de ces produits, et des études complémentaires seraient, là encore, nécessaires.

1.1.3. Résultats des revues précédentes

Trois revues systématiques sur les traitements d'OA chez les animaux de compagnie ont déjà été réalisées. Deux d'entre elles ont évalué les options thérapeutiques spécifiquement aux chiens (Aragon et al., 2007; Sanderson et al., 2009), alors que la dernière a également inclus les chats et chevaux (Vandeweerd et al., 2012). En comparaison à nos travaux, la sélection d'articles concernant les nutraceutiques est très pauvre ; le maximum atteint étant de 16 articles. Et tout de même, ce maximum a été atteint par Vandeweerd et al. (2012) qui a évalué spécifiquement les approches diététiques et nutraceutiques. Les revues d'Aragon et al. (2007) et Sanderson et al. (2009) n'ont, quant à elles, qu'identifié 4 et 10 articles sur les nutraceutiques respectivement. Étonnamment, 31 des 57 articles de notre revue systématique sont datés de 2012 à aujourd'hui, ce qui n'est pas cohérent avec les recherches de revues précédentes qui auraient dû être plus vastes. Un mince recensement ne contribue pas à des conclusions solides d'efficacité puisque les généralisations présentées sur certains produits peuvent alors s'appuyer sur quelques articles. La plus récente des revues nous permet d'ailleurs de soutenir cette problématique, car même en ayant le recensement le plus volumineux, leurs conclusions étaient basées sur l'analyse de seulement un à quatre essais par nutraceutique (Vandeweerd et al., 2012). Également, comme mentionné précédemment, le manque de données objectives était un souci majeur et un point sur lequel nous avons vraiment mis l'accent dans la rédaction de notre propre revue. Les évaluations précédentes n'avaient pas incorporé une quantification des preuves de qualité et d'efficacité. Ensuite, la revue la plus récente, datant déjà de 2012 (Vandeweerd et al., 2012), nous pensons qu'il était plus que temps de remettre les pendules à l'heure sur ce qui avait déjà été fait, car plusieurs manquements sont notables, et ce qui a été réalisé au cours de la dernière décennie.

Finalement, les revues précédentes ont toutes révélé une quantité et une qualité décevantes de preuves scientifiques—évidences de faibles à modérées—pour soutenir l'utilisation de ces produits. Dans l'ensemble, elles ont tout de même mis de l'avant des conclusions similaires aux nôtres concernant les mêmes nutraceutiques. Leurs seules fortes évidences ont été pour l'utilisation des acides gras oméga-3 (Vandeweerd et al., 2012). Similairement, des évidences modérées ont été

montrées pour les suppléments (Aragon et al., 2007; Vandeweerd et al., 2012) et diètes (Sanderson et al., 2009) à base de moules vertes. D'autres preuves modérées ont aussi été apportées pour soutenir le bois de velours (Sanderson et al., 2009) et les extraits de curcuma et safran (Aragon et al., 2007). Les autres nutraceutiques évalués dans ces revues (bêta-glucanes, collagène, concentré de lait protéiné spécial, glucosamine/chondroïtine) n'ont également pas obtenu de suffisamment fortes évidences pour conclure de leur efficacité.

1.1.4. Mécanismes d'action potentiel des nutraceutiques

Les mécanismes d'action précis des nutraceutiques ne sont toujours pas bien déterminés dans les espèces cibles (Colletti & Cicero, 2021; Wang et al., 2018). En ce qui concerne l'OA, les cibles moléculaires privilégiées se concentrent sur les actions anti-inflammatoires, anti-oxydants et anti-cataboliques, soutenant ainsi l'attention sur l'implication des cytokines dans l'inflammation et la dégradation des protéases (Leong et al., 2013). Historiquement, pour les nutraceutiques étant liés aux composants naturels de la matrice cartilagineuse (collagène, glucosamine et chondroïtine, entres autres), l'étude de leur mécanisme d'action s'est principalement concentrée sur les effets structuraux, notamment sur le cartilage (Colletti & Cicero, 2021). Ces mécanismes sont très importants dans la compréhension et l'explication de l'efficacité des nutraceutiques, car ils renseignent sur le réel impact physiologique de ces produits. Ces informations permettent de faire le lien entre la pathophysiologie de la maladie et le potentiel effet des nutraceutiques.

Comme mentionné précédemment, la glucosamine et la chondroïtine sont la plupart du temps utilisées en association. L'intérêt principal de ces produits pour soulager les douleurs arthrosiques repose sur leurs propriétés anti-inflammatoires (Chan et al., 2006; Largo et al., 2003; Wen et al., 2010). Il est aussi rapporté que cette combinaison aurait le pouvoir de moduler l'expression et l'activité de certaines enzymes cataboliques telles que les agrégases et les métalloprotéinases matricielles nuisibles au maintien du cartilage et de la santé des articulations (Chan et al., 2005, 2006; Imagawa et al., 2011; Neil et al., 2005). Le collagène présente aussi des avantages anti-inflammatoires et anti-cataboliques en plus de favoriser la production de composantes essentielles à la charpente du cartilage (Bourdon et al., 2021; Isaka et al., 2017; Oesser & Seifert, 2003). Le phénomène de tolérance orale suivant l'ingestion de collagène est aussi un facteur clé dans l'efficacité de ces produits sur les douleurs puisque cette tolérance du système immunitaire permet de supporter l'activité anti-inflammatoire et développer un milieu propice à la

reconstruction cartilagineuse (Park et al., 2009; Zhu et al., 2007). Ensuite, les acides gras oméga-3 possèdent aussi les mêmes propriétés fondamentales anti-inflammatoires et anti-cataboliques (Sakata et al., 2015; Wang et al., 2016; Zainal et al., 2009; Zhang et al., 2018), cependant, leur action bénéficie en plus de caractéristiques uniques. En effet, la production de médiateurs endogènes spéciaux de pro-résolution (SPM) dérivés de ces acides gras aide à atténuer la réponse inflammatoire (Fattori et al., 2019; Zhang et al., 2018). La prise de ces acides gras oméga-3 induit aussi une compétition avec les acides gras oméga-6 qui permet de minimiser la conversion de ceux-ci en prostaglandines, leucotriènes et autres sous-produits de la LOX ou COX pro-inflammatoire (Schmitz & Ecker, 2008). Finalement, les effets analgésiques des cannabinoïdes sont par-dessus tout liés à diverses interactions et modulations des systèmes endocannabinoïde, inflammatoire et nociceptif (Vučković et al., 2018). Le cannabidiol présente effectivement une forte affinité pour de nombreux récepteurs impliqués dans la douleur chronique et la dégradation articulaire, ce qui justifie facilement leur pertinence dans les traitements anti-douleur pour l'OA (Fahmi et al., 2011; Peng et al., 2022).

1.1.5. Discussion et conclusions sur les résultats

Plusieurs variables peuvent influencer l'efficacité des nutraceutiques et donc affecter les données qui ont été évaluées. Nous avons pu observer une grande variété de formulations (gélules, compléments alimentaires en poudre, régimes thérapeutiques, entre autres) et modes d'administration des nutraceutiques, des facteurs qui peuvent très bien affecter la biodisponibilité dans le système et ainsi affecter la réponse physiologique observée (Caldwell et al., 1995). Par exemple, nous avons évalués, de façon distincte, les nutraceutiques à base d'acide gras oméga-3 des diètes enrichies de ces mêmes produits comme l'observation de l'effet traitement de ces deux modalités différent à plusieurs niveaux. La complexité de l'évaluation de l'efficacité des études de régimes thérapeutiques dans l'arthrose canine a déjà été établie (Gagnon et al., 2017). Par rapport à d'autres modalités thérapeutiques (par exemple, les AINS), le taux de répondants négatifs (selon une évaluation podobarométrique cinétique objective) à l'introduction d'un régime thérapeutique est trois fois plus élevé, alors qu'à l'inverse, le taux de répondants positifs à un régime témoin placebo est jusqu'à deux fois plus élevé. Les diètes servent à répondre principalement aux besoins nutritionnels des animaux, mais en apportant un support supplémentaire à l'aide de principes actifs. L'apport d'une alimentation équilibrée peut donc avoir moins d'impact sur les chiens recrutés dans un essai clinique, car ils sont déjà bien nourris. L'état des chiens recevant l'alimentation témoin,

lui, aura tendance à s'améliorer (Gagnon et al., 2017). La posologie, la fréquence et la durée sont également des éléments influençant la réception d'un traitement et qui ont présenté une grande variabilité entre les essais évalués comme le présentent les Tableaux 3 et 4. Les études analysées dans cette revue avaient des durées de traitement très variables, allant d'environ 1 jusqu'à 6 mois (Tableau 3). Alors que l'OA est une maladie qui évolue et se développe dans le temps, la durée du traitement est un aspect clé dans l'observation des signes cliniques douloureux chez l'animal de compagnie puisque ceux-ci seront plus susceptibles d'apparaître avec la progression de la maladie (Johnston, 1997). Encore, le dosage est aussi très important dans la présentation d'un effet traitement. Nous avons d'ailleurs pu observer, dans quelques cas, une absence d'effet très probablement liée à la faible dose utilisée (Tableau 3) (Fritsch et al., 2010a; Verrico et al., 2020). Cependant, nos résultats de l'analyse statistique de la durée et de la dose sur l'efficacité n'ont pu confirmer l'influence d'aucun de ces facteurs. Cela est probablement dû au manque de puissance de ladite analyse, lié à la petite taille de l'échantillon et à l'énorme variabilité dans chaque catégorie.

Catégories et composés testés	Dose (/jour)	Durée du traitement (Fréquence) (jours)	Efficacité	Références
Catégorie 1. Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3				
Moules vertes	0,3%, estimée à 33,40 mg/kg EPA+DHA	42 (BID)	Effet	(Bierer & Bui, 2002)
	103,40 mg/kg EPA+DHA	70 (BID)	Effet	(Lascelles et al., 2010b)
	0,65% soit 72,37 mg/kg EPA+DHA	60 (BID)	Amélioration	(Rialland et al., 2013)
	0,3%, soit 33,40 mg/kg de moules (selon un poids moyen estimé à 30,0 kg, diète actuellement commercialisée avec supplément d'EPA+DHA dans <i>Canine Advanced Mobility Support Dry Dog Food</i> , Royal Canin, Aimargues, France)	45 (BID)	Amélioration	(Servet et al., 2006)
Huiles de poisson	170,49 mg/kg EPA+DHA, 128,59 mg/kg ALA	90 (BID)	Non-effet	(Fritsch et al., 2010a)

	241,88 mg/kg EPA+DHA, 128,83 mg/kg ALA	90 (BID)	Amélioration	(Fritsch et al., 2010a)
	0,81% soit 84,51 mg/kg EPA+DHA, 347,84 mg/kg ALA (actuellement commercialisé avec un minimum de 3,6% d'acides gras oméga-3, comparatif de 440,93 mg/kg oméga-3 total)	84 (BID)	Effet	(Fritsch et al., 2010b)
	1,08% soit 123,93 mg/kg EPA+DHA, 13,77 mg/kg ALA (actuellement commercialisé avec un minimum de 0,85% d'acides gras oméga-3, comparatif de 97,54 mg/kg oméga-3 total)	91 (BID)	Effet	(Moreau et al., 2013a)
	0,81% soit 99,51 mg/kg EPA+DHA, 324,35 mg/kg ALA (actuellement commercialisé avec un minimum de 3,6% d'acides gras oméga-3,	180 (BID)	Effet	(Roush et al., 2010a)

	comparatif de 442,30 mg/kg oméga-3 total)			
	0,81% soit 99,06 mg/kg EPA+DHA, 322,85 mg/kg ALA (actuellement commercialisé avec un minimum de 3,6% d'acides gras oméga-3, comparatif de 440,25 mg/kg oméga-3 total)	90 (BID)	Amélioration	(Roush et al., 2010b)
Catégories 2. Nutraceutiques à base d'oméga-3				
Moules vertes	18,00-29,41 mg/kg de moules (selon les rations recommandées)	42 (SID)	Effet	(Bierer & Bui, 2002)
	18,00-29,41 mg/kg de moules (selon les rations recommandées)	42 (SID)	Effet	(Bierer & Bui, 2002)
	11,00 mg/kg de moules	84 (SID)	Non-effet	(Dobenecker et al., 2002)
	> 0,18-0,45 mg/kg EPA+DHA+ETA (20,00-49,00	56 (SID)	Effet	(Hielm-Björkman et al., 2009b)

	mg/kg Lyproflex® pour 10 jours puis la moitié)			
	30,67 mg/kg en moyenne (17,00-75,00 mg/kg) de moules	112 (SID)	Effet	(Pollard et al., 2006)
	5,00 mg/kg PCSO-524 (Extrait de moules vertes)	180 (SID)	Effet	(Soontornvipart et al., 2015)
	5,33 mg/kg PCSO-524 (Extrait de moules vertes), 10,66 mg/kg huile d'olive et 0,02 mg/kg d-Alpha-tocophérol	28 (SID)	Amélioration	(Vijarnsorn et al., 2019)
Huiles de poisson	123,00 mg/kg EPA+DHA+ETA	70 (SID)	Effet	(Corbee et al., 2013)
	115,40 mg/kg EPA+DHA+ETA	112 (SID)	Amélioration	(Hielm-Bjorkman et al., 2012)
	68,90 mg/kg EPA+DHA en moyenne (33,00-103,40 mg/kg)	84 (SID)	Effet	(Mehler et al., 2016)
Catégorie 3. Nutraceutiques à base de collagène				
Collagène (UC-II)	0,03 mg/kg (0,02-0,05 mg/kg)	90 (SID)	Effet	(Deparole et al., 2005)
	0,30 mg/kg (0,20-0,50 mg/kg)	90 (SID)	Effet	(Deparole et al., 2005)
	0,33 mg/kg (selon un poids moyen estimé à 30,0 kg)	150 (SID)	Amélioration	(Gupta et al., 2012)

	0,28 mg/kg (0,20-0,40 mg/kg)	120 (SID)	Amélioration	(Peal et al., 2007)
	1,25 mg/kg (1,00-2,00 mg/kg)	30 (SID)	Effet	(Stabile et al., 2019)
UC-II, hydrochlorure de glucosamine (GH) et sulfate de chondroïtine (CS)	0,37 mg/kg UC-II, 74,85 mg/kg GH et 59,88 mg/kg CS (selon un poids moyen de 26,7 kg)	120 (SID)	Amélioration	(D'Altilio et al., 2007)
	0,33 mg/kg UC-II, 66,67 mg/kg GH et 53,33 mg/kg CS (selon un poids moyen estimé à 30,00 kg)	150 (SID)	Non-effet	(Gupta et al., 2012)
Gélatine dérivée de collagène	314,47 mg/kg Hydrolysate de gélatine	56 (SID)	Effet	(Beynen et al., 2010)
NEM [®]	13,50 mg/kg Membrane de coquille d'œuf	42 (SID)	Non-effet	(Ruff et al., 2016)
Ovopet [®]	15,00 mg/kg Ovopet [®]	40 (SID)	Amélioration	(Aguirre et al., 2018)
Movoflex [™]	5,00 mg/kg Membrane de coquille d'œuf	84 (SID)	Effet	(Muller et al., 2019)
Catégorie 4. Nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine				
Sulfate de chondroïtine	22,00 mg/kg	84 (SID)	Non-effet	(Dobenecker et al., 2002)
GH, CS et manganèse (Mn)	32,90 mg/kg GH, 26,32 mg/kg CS et 4,94 mg/kg Mn	60 (BID)	Non-effet	(Moreau et al., 2003)

GH et CS	59,74 mg/kg GH et 47,79 mg/kg CS (selon un poids moyen de 33,5 kg)	120 (SID)	Non-effet	(D'Altilio et al., 2007)
	66,67 mg/kg GH et 53,33 mg/kg CS (selon un poids moyen estimé à 30,0 kg)	150 (SID)	Non-effet	(Gupta et al., 2012)
	76,30 mg/kg GH et 61,04 mg/kg CS (selon un poids moyen de 19,7 kg)	28 (SID)	Non-effet	(Maihasap et al., 2014)
GH, CS, <i>N</i> -acétyl-D-glucosamine, acide ascorbique (AAs) et sulfate de zinc (Zn)	43,58 mg/kg GH, 32,11 mg/kg CS, 4,59 mg/kg <i>N</i> -acétyl-D-glucosamine, 4,59 mg/kg AAs et 2,75 mg/kg Zn	70 (BID)	Amélioration	(McCarthy et al., 2007)
	75,00 mg/kg GH, 58,34 mg/kg CS, 8,34 mg/kg <i>N</i> -acétyl-D-glucosamine, 8,34 mg/kg AAs et 5,00 mg/kg Zn	70 (SID/BID)	Non-effet	(Sul et al., 2014)
GH, CS et acide hyaluronique	40,00 (32,00-80,00) mg/kg GH, 30,00 (24,00-60,00) mg/kg CS et 1,50 (1,20-3,00) mg/kg d'acide hyaluronique (selon un poids moyen estimé à 30,0 kg)	40 (SID)	Non-effet	(Alves et al., 2017)

GH, CS et insaponifiables d'avocat et de soja	34,22 (23,00-40,00) mg/kg GH, 13,31 (9,00-17,00) mg/kg CS et 3,42 (2,00-4,00) mg/kg insaponifiables d'avocat et de soja pour un poids moyen de 26,3 kg	90 (SID)	Non-effet	(Scott et al., 2017)
Catégorie 5. Nutraceutiques à base de cannabinoïdes				
Cannabidiol (CBD)	4,00 mg/kg	84 (BID)	Effet	(Brioschi et al., 2020)
	4,00 mg/kg	28 (BID)	Amélioration	(Gamble et al., 2018)
	3,34 (0,60-8,24) mg/kg	90 (BID)	Amélioration	(Kogan et al., 2020)
	5,00 mg/kg	42 (BID)	Amélioration	(Mejia et al., 2021)
	0,50 mg/kg	28 (SID)	Non-effet	(Verrico et al., 2020)
	1,20 mg/kg	28 (SID)	Amélioration	(Verrico et al., 2020)
	0,50 mg/kg CBD liposomal	28 (SID)	Amélioration	(Verrico et al., 2020)
Catégorie 6. Nutraceutiques à base d'acide hydroxycitrique				
Acide hydroxycitrique (AHC)	50,12 mg/kg	120 (SID)	Non-effet	(Peal et al., 2007)

AHC et chromemate (CM)	50,12 mg/kg AHC et 0,003 mg/kg CM	120 (SID)	Amélioration	(Peal et al., 2007)
AHC, CM et UC-II	50,12 mg/kg AHC, 0,003 mg/kg CM et 0,28 mg/kg UC-II	120 (SID)	Amélioration	(Peal et al., 2007)
Catégorie 7. Nutraceutiques à base de fructoborate de calcium				
Fructoborate de calcium (FBC)	4,44 mg/kg	28 (SID)	Non-effet	(Price et al., 2017)
	8,16 mg/kg	28 (SID)	Non-effet	(Price et al., 2017)
FBC, GH et CS	4,44 mg/kg FBC, 32,14 mg/kg GH et 12,86 mg/kg CS	28 (SID)	Non-effet	(Price et al., 2017)
Catégorie 8. Nutraceutiques composites				
Flexodol [®] / Flexxil [®]	52,85 mg/kg	56 (SID)	Effet	(Moreau et al., 2014a)
Dinamic [™]	n.d.	90 (SID)	Effet	(Musco et al., 2019)
Curcuvet [®] - acide boswellique – glucosamine – chondroïtine – oméga-3 –	n.d.	150 (SID)	Non-effet	(Caterino et al., 2021)

Vit. C, E – <i>Saccharomyces cerevisiae</i>				
Catégorie 9. Autres				
Concentré de lait protéiné spécial	62,11 mg/kg	56 (BID)	Effet	(Gingerich & Strobel, 2003)
Curcumoïdes	7,50 mg/kg Curcuminoïdes, 18,76 mg/kg huile volatile de <i>xanthorrhiza C</i> et 56,26 mg/kg huile essentielle <i>C. domestica</i>	56 (BID)	Non-effet	(Innes et al., 2003)
Bois de velours de Wapiti	40,00 mg/kg	60 (BID)	Effet	(Moreau et al., 2004)
Résine de <i>Boswellia serrata</i>	40,00 mg/kg	42 (SID)	Amélioration	(Reichling et al., 2004)
Insaponifiables d'avocat et de soja	10,00 mg/kg	56 (SID)	Effet	(Boileau et al., 2009)
Levure (Beta-1.3/1.6 glucans)	n.d.	56 (BID)	Amélioration	(Beynen & Legerstee, 2010)
<i>Brachystemma calycinum</i> D don	200,00 mg/kg	56 (SID)	Amélioration	(Boileau et al., 2010)
	200,00 mg/kg	42 (SID)	Amélioration	(Moreau et al., 2012)
STA-LITE ® polydextrose	3%	56 (BID)	Non-effet	(Beynen et al., 2011)
S-adénosyl L-méthionine (SAMe)	18,00 mg/kg	42 (SID)	Non-effet	(Imhoff et al., 2011)

Crominex 3+ ® (chrome trivalent, <i>Phyllanthus emblica</i> , shilajit)	0,09 mg/kg Chrome trivalent, 1,30 mg/kg extrait <i>Phyllanthus emblica</i> et 1,30 mg/kg shilajit purifié	150 (BID)	Amélioration	(Fleck et al., 2014)
Shilajit (<i>Asphaltum punjabianum</i>)	40,23 mg/kg	150 (BID)	Amélioration	(Lawley et al., 2013)
Vitamine E	9,90 mg/kg Acétate d' α -tocophéryle (400 UI/chien entre 23,6 et 30,5 kg)	55 (SID)	Effet	(Rhouma et al., 2013)
<i>Terminalia chebula</i> (myrobolan Indien)	41,06 mg/kg	150 (BID)	Amélioration	(Murdock et al., 2016)
Diète enrichie en extrait de curcumoïdes, UC-II et extrait de thé vert	16,64 (16,00-19,00) mg/kg d'extrait de curcumoïdes, 165,29 (88,00-326,00) mg/kg UC-II et 32,90 (31,00-37,00) mg/kg d'extrait de thé vert	90 (BID)	Amélioration	(Comblain et al., 2017)
4CYTE™ Epiitalis® Forte (<i>Biota orientalis</i>)	4,00 μ l/kg	28 (SID)	Amélioration	(Beths et al., 2020)

Tableau 3. Présentation par catégorie de la dose approximative, durée, fréquence et niveau d'efficacité des essais cliniques portant sur la nutrition thérapeutique et les nutraceutiques dans l'arthrose canine et féline. Les doses, exprimées en mg/kg/jour, ont été extraites du texte ou calculées lorsque possible. Acide ascorbique (AAs), Acide hydroxycitrique (AHC), Acide alpha-linolénique (ALA), Fréquence d'administration Une fois par jour (SID) ou Deux fois par jour (BID), Cannabidiol (CBD), Chromemate (CM), Sulfate de chondroïtine

(CS), Acide docosahexaénoïque (DHA), Acide eicosapentaénoïque (EPA), Acide eicosatétraénoïque (ETA), Fructoborate de calcium (FBC), Hydrochlorure de glucosamine (GH), Kilogramme (Kg), Milligramme (Mg), Manganèse (Mn), Non disponible (n.d.), Collagène (UC-II), Sulfate de zinc (Zn).

Catégories et composés testés	Principaux ingrédients actifs	Dose efficace moyenne (/jour)	Gamme des doses efficaces (Min-Max)	Nombre d'essais
Catégorie 1. Diètes thérapeutiques enrichies en oméga-3				
Moules vertes	EPA+DHA	69,72 mg/kg	33,40 – 103,40 mg/kg	3
Huiles de poisson	EPA+DHA	129,78 mg/kg	84,51 – 241,88 mg/kg	5
	ALA	227,53 mg/kg	13,77 – 347,84 mg/kg	5
Catégories 2. Nutraceutiques à base d'oméga-3				
Moules vertes	Moules vertes	26,03 mg/kg	23,71 – 30.67 mg/kg	3
	PSCO-524	5,17 mg/kg	5,00 – 5,33 mg/kg	2
Huiles de poisson	EPA+DHA+ETA	102,43 mg/kg	68,9 – 123 mg/kg	3
Catégorie 3. Nutraceutiques à base de collagène				
Collagène	UC-II	0,44 mg/kg	0,03 – 1,25 mg/kg	5

Catégorie 5. Nutraceutiques à base de cannabinoïdes				
Cannabidiol	CBD	3,01 mg/kg	0,60 – 5,00 mg/kg	6
Catégorie 6. Nutraceutiques à base d'acide hydroxycitrique				
Acide hydroxycitrique et Chromemate	AHC	50,12 mg/kg	-	2
	CM	0,003 mg/kg	-	2

Tableau 4. Présentation de la dose quotidienne efficace moyenne, de l'étendue des doses et du nombre d'essais comptabilisés pour les composés testés et prouvés efficaces plus d'une fois dans l'arthrose canine et féline. Les niveaux d'efficacité « Effet » et « Amélioration » ont été considérés efficaces. Acide hydroxycitrique (AHC), Acide alpha-linolénique (ALA), Cannabidiol (CBD), Chromemate (CM), Sulfate de chondroïtine (CS), Acide docosahexaénoïque (DHA), Acide eicosapentaénoïque (EPA), Acide eicosatétraénoïque (ETA), Kilogramme (Kg), Maximum (Max), Milligramme (Mg), Minimum (Min), Collagène (UC-II).

Une perspective supplémentaire à prendre en compte est la variation dans la composition des produits et diètes. Bien que les bases alimentaires soient souvent similaires, la teneur de chaque ingrédient, actif ou non, demeure variable entre les études et les essais (Martinez & McDonald, 2021). Ceci est particulièrement vrai lorsqu'il est question des acides gras oméga-3. Comme le Tableau 4 le souligne, il existe une différence notable dans les quantités d'acides gras oméga-3 que l'on retrouve ajoutées dans les diètes et nutraceutiques enrichis en oméga-3 que nous avons évalués, favorisant les diètes. Les lipides, constitués d'acides gras, sont des macronutriments essentiels dans la nutrition pour fournir une source d'énergie au système vivant. Les acides gras oméga-3 et oméga-6 sont tous deux des formes d'acides gras polyinsaturés qui sont à la fois considérés essentiels, mais impossibles à synthétiser pour les mammifères (Chaudhary et al., 2021). Ils doivent donc absolument être procurés *via* l'alimentation. On retrouve 3 principaux acides gras oméga-3 ajoutés dans les produits commerciaux : L'acide alpha-linolénique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide eicosatétraénoïque (ETA). L'acide alpha-linolénique est particulièrement présent dans les végétaux comme le lin, le colza, le soja ou le canola alors que les EPA et DHA sont trouvés dans des produits d'origine marine comme les poissons, le krill et la chair de moules vertes, notamment (Lopez, 2012; Miller et al., 2014; National Institutes of Health (NIH), 2018). Bien que la consommation d'acides gras oméga-3 de tout genre soit recommandée, il semblerait que favoriser l'apport d'EPA et DHA de produits marins soit plus bénéfique comme leur assimilation et biodisponibilité paraissent supérieures, spécialement issus de krills (Burri et al., 2020; Maki et al., 2009; Ulven et al., 2011). En effet, les acides gras oméga-3 d'huiles développées à partir de krills, de petits crustacés, ne possèdent pas la même forme que les autres produits. Une première étude a démontré une incorporation d'oméga-3 érythrocytaires plus grande (forme EPA+DHA) après ingestion d'huile de krill alors que ces mêmes taux ont baissé lors d'administration d'huile végétale (graines de lin) (Dominguez et al., 2021). Les huiles de poissons contiennent principalement des acides gras sous forme de triglycérides alors que les krills fournissent majoritairement une forme phospholipidique et en conséquence des taux d'EPA et DHA plus élevés (Pike & Jackson, 2010; Xie et al., 2019). En plus d'avoir des taux initiaux de ces acides gras supérieurs, les dérivés de krills paraissent aussi avoir une absorption plus grande ce qui amplifie encore leur biodisponibilité. C'est ce qui ressort d'une étude effectuée sur le chien (Burri et al., 2020) comparant les taux d'EPA et DHA sur 6 semaines après ingestion d'huile de krill ou d'huile de poisson. Ceci indiquerait donc qu'il y a davantage de bénéfices à tirer avec la prise de

produits de krills. Toutefois, ces deux études sont issues du même groupe de recherche de la compagnie Aker Biomarine (qui soutient la pêche et commercialise des produits à base de krill). Nos recherches n'ont pu trouver confirmation de tels résultats par d'autres groupes chez le chien ou le chat, mais ces données vont aussi dans le même sens que ce qui fut rapporté sur une espèce préclinique comme le rat (Ahn et al., 2018), et chez l'humain (Ramprasath et al., 2013; Schuchardt et al., 2011). Enfin, aucune comparaison ne porte à ce jour sur l'huile de krill *versus* la chair de moules vertes. Un autre grand atout de ces produits est leur effet sur le maintien du poids. Il semble que ces produits soutiennent mieux un poids sain et favorisent peut-être même une réduction des graisses, un mérite très important dans la gestion de l'arthrose et qui participerait à résoudre le problème souvent rencontré avec les suppléments d'acides gras oméga-3 typiquement produits de poissons (Hwang et al., 2022; Sun et al., 2017; Yang et al., 2016). L'ingestion plus directe d'EPA et DHA *via* les produits d'origine marine permet aussi d'augmenter les bénéfices encourus pour les articulations comme ils n'ont pas à être transformés pour agir, comparativement à l'ALA issu de produits végétaux. En effet, les produits tels les huiles de poissons, de krills et les produits dérivés de moules vertes fournissent d'excellents rendements d'acides gras oméga-3 EPA et DHA alimentaires qui peuvent alors interagir avec différentes voies effectrices qui contribuent à l'amélioration de la condition des patients atteints d'arthrose (Miller et al., 2014; Murphy et al., 2002; Pike & Jackson, 2010; Schuchardt & Hahn, 2013; Xie et al., 2019). Ces acides sont également bien reconnus pour maintenir la santé de plusieurs composantes comme la peau, les articulations, le système cardiovasculaire, mais ils peuvent également contribuer à la réduction de l'inflammation et supportent le bon développement des tissus nerveux chez les humains tout comme chez les animaux de compagnie (Bauer, 2011; Chen et al., 2020; Goffin et al., 2017; Shahidi & Ambigaipalan, 2018).

L'acide alpha-linolénique de source végétale peut tout de même être converti en EPA et DHA et être utilisé par l'organisme pour les mêmes fonctions puisqu'elle sert de précurseur, mais cette conversion ne paraît pas particulièrement efficace tant chez l'humain que les animaux, surtout pour les chats (Burdge & Calder, 2005; Calder, 2013; Dominguez et al., 2021; Gerster, 1998; Panasevich et al., 2022; Plourde & Cunnane, 2007; Sinclair et al., 1979). Cet acide, bien qu'il semble posséder certaines capacités au niveau neurologique, cognitif et potentiellement cardiovasculaire (Blondeau et al., 2015; Kromhout, 2012), doit en effet subir une transformation par les enzymes désaturase et élongase pour la transformer en EPA et DHA qui offrent, entre autres,

le potentiel anti-inflammatoire recherché pour soulager les douleurs arthrosiques comme le montre la Figure 3.

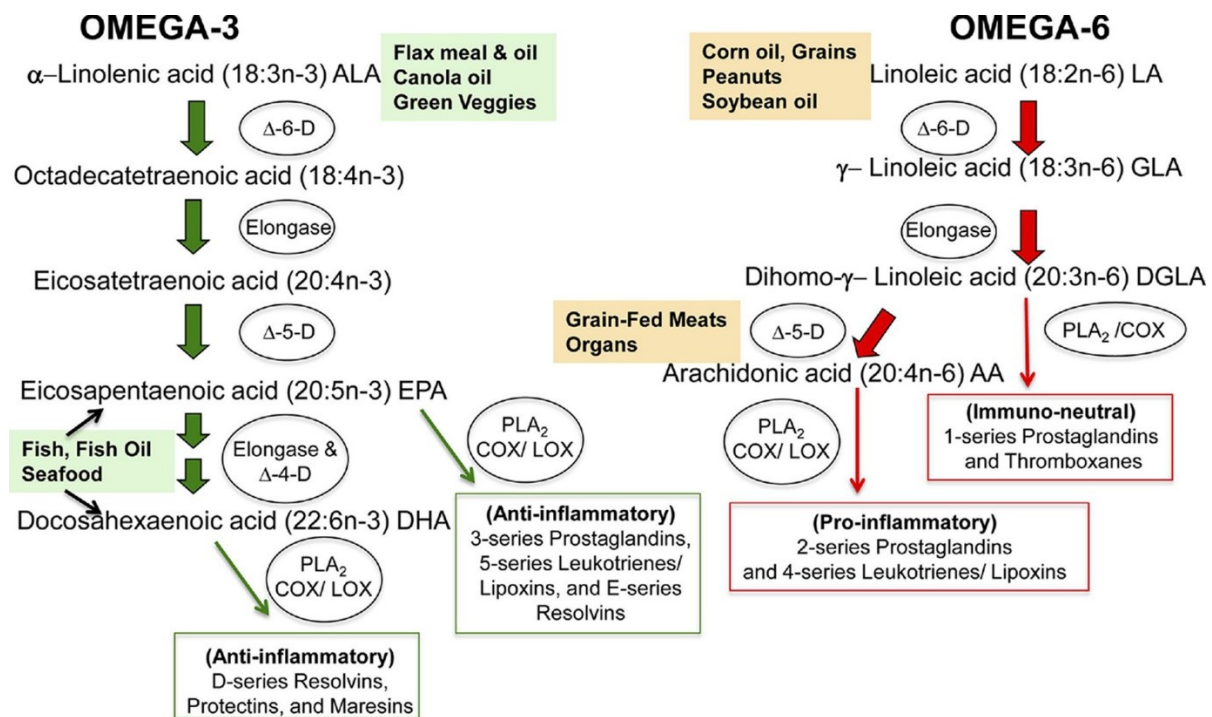


Figure 3. Sources et métabolisme des acides gras oméga-3 et oméga-6. Figure tirée de Lopez (2012).

L'assimilation et la transformation des ingrédients deviennent donc des éléments incontournables à considérer dans l'efficacité des produits et particulièrement dans la prise de diètes enrichies d'acides gras oméga-3. Comme les bienfaits de ces composés sont très bien reconnus, il est désormais courant de voir les diètes animales en être enrichies. Cependant, il faut être vigilant avec la publicité d'acides gras oméga-3 comme les taux de supplémentation sont très souvent enflés par l'ajout d'ALA qui, tels que mentionné plus tôt, ne se montre pas particulièrement optimal en nutrition en comparaison aux EPA et DHA (Ahlstrøm et al., 2004). De plus, il faut aussi noter le manque régulier de précision dans l'identification de l'origine des produits d'acides gras oméga-3. Comme mentionné plus tôt, les différentes sources ne possèdent pas nécessairement toutes les mêmes capacités et concentrations en EPA et DHA, comme la chair de moules ou le krill, ce qui peut affecter inévitablement l'efficacité. L'addition de sources fortes en EPA et DHA devrait être favorisée et maximisée pour pouvoir tirer des bénéfices pertinents de ce type de produits. Cependant, malgré tout l'intérêt qu'il peut y avoir pour optimiser les bienfaits sur notre santé et

celle de nos animaux, il faut aussi réfléchir à l'avenir et la durabilité des sources de nos produits. Les acides gras oméga-3 les plus prometteurs sont issus des poissons et du krill, des espèces vivantes qui font partie entière d'écosystèmes bien établis. Alors qu'ils font déjà face à certains enjeux de taille tels les changements climatiques, la pêche excessive ou encore le manque de nourriture, est-il raisonnable d'ajouter à la partie la pression de la vorace industrie des produits de santé naturels ? Il faut certainement être plus vigilant et consciencieux en ce qui a trait à la production et l'utilisation de tels suppléments et commencer à se tourner vers des ressources et techniques plus durables et environnementales (Scurria et al., 2021). Des exigences de normalisation quant à l'origine, les méthodes d'extraction et de préparation pourraient s'avérer nécessaires pour assurer la qualité des produits offerts au public. La teneur en principe actif et les effets synergiques avec les autres composants de la formulation peuvent également être une source de variabilité des résultats attendus.

Finalement, les études évaluées au sein de cette revue systématique et méta-analyse variaient considérablement dans leur méthodologie. Le développement de normes et d'exigences claires permettant une standardisation des futures études cliniques (Bhathal et al., 2017; Moreau & Troney, 2017; Williams & Pettitt, 2021) augmenterait forcément la qualité et la force des preuves d'efficacité et favoriserait par le fait même un consensus sur les véritables avantages des différents nutraceutiques.

1.2. Perspectives des traitements pour l'arthrose

La prise en charge des patients atteints d'OA est un point pivot pour assurer leur qualité de vie. Malheureusement, comme mentionné précédemment, les options thérapeutiques sont limitées en plus d'être difficilement applicables pour le suivi à long terme des patients en raison d'effets secondaires et de manque d'efficacité (Mabry et al., 2021; Schaffer et al., 2006). En effet, les traitements souvent mentionnés reposent sur la prise d'anti-inflammatoires, diverses injections (cortisone, acide hyaluronique, *etc.*) ou encore des chirurgies stabilisatrices (McLaughlin, 2001; Mosley et al., 2022; Rychel, 2010). Bien que ces possibles traitements semblent très sécuritaires, ils ne sont pas particulièrement viables, ni suggérés, pour une prise en charge de longue durée. C'est pourquoi il est facile de constater le grand essor de nouvelles thérapies telles l'utilisation des nutraceutiques ou encore l'acupuncture émerger tranquillement pour notamment aider à la gestion des douleurs chroniques. Celles-ci demeurent toutefois des alternatives avec un potentiel qui

apparaît limité (Rychel, 2010). Cependant, la physiothérapie, le maintien d'un poids sain et l'adaptation du milieu de vie sont tous des outils indispensables dans le contrôle de la maladie et abondamment mis de l'avant (Impellizeri et al., 2000; Kealy et al., 2000).

Un enjeu primordial au cœur de la prise en charge à long terme de l'OA est représenté par une détection précoce des jeunes patients atteints de la maladie. Cette question est peu étudiée pour l'humain et est encore plus primitive chez les animaux. L'arthrose chez les jeunes patients est souvent négligée et oubliée ce qui mène inévitablement à une lacune thérapeutique (Rychel, 2010) alors qu'une bonne prévention et des interventions tout au long de la vie du patient sont très bénéfiques pour la gestion de la maladie et ses symptômes (Whittaker et al., 2021). Il est maintenant beaucoup mieux établi que l'OA n'est pas qu'associée à l'usure normale et qu'elle découle de processus dégénératifs articulaires complexes (Loeser, 2005) et de la plasticité nocive du système nerveux central. Elle dépasse aussi la simple surcharge des articulations par un poids excessif (Thijssen et al., 2015). Les statistiques comme le démontre l'Agence de la santé publique du Canada (2020) permettent d'ailleurs de constater l'ampleur du fardeau de l'OA sur la société. En 2016, c'est près de 15% des Canadiens âgés en bas de 50 ans qui avait reçu un diagnostic d'OA. Il est vrai que l'incidence augmente considérablement avec l'âge, mais celle-ci pourrait possiblement être revue à la baisse si une meilleure gestion des jeunes patients était faite (Agence de la santé publique du Canada, 2020). Effectivement, la prise en charge est souvent faite sur le tard, alors que les options préventives ne s'avèrent plus optimales. Les traitements médicaux indiqués ci-dessus ne sont pas de options de long-terme, encore moins des options à prendre pour 50, voir 60 ans ! Le développement de nouvelles approches thérapeutiques est alors plus que jamais nécessaire comme celles présentement disponibles ne peuvent suffire à cette jeune population. Les nouvelles options comme les injections de cellules souches ou de plasma enrichi de plaquettes, qui semblent sécuritaires pour l'instant, correspondent peut-être donc aux meilleures chances pour le futur de ces patients (Charlesworth et al., 2019; Monteiro et al., 2022; Mosley et al., 2022). Toutefois, les prochaines années seront définitivement critiques pour déterminer la place de ces thérapies cellulaires.

2. Revues systématiques et méta-analyses

Bien qu'elles soient souvent considérées comme des sources de preuves scientifiques, les revues systématiques et méta-analyses comportent tout de même des défauts qui leur sont spécifiques. Tout d'abord, ce type de recherche est généralement de très grande ampleur, ce qui implique des projets de longue haleine ainsi que beaucoup de ressources. L'hétérogénéité des designs expérimentaux, des analyses statistiques utilisées dans chaque étude, des résultats est aussi un problème très couramment souligné des méta-analyses (Buteau, 2016; Song et al., 2001; Walker et al., 2008). Celle-ci représente la divergence des résultats des études individuelles incluses dans la méta-analyse qui brouille alors les conclusions mises de l'avant dans le travail de revue. L'hétérogénéité ne peut pas être simplement expliquée par des erreurs, mais bien par des biais comme les variations dans les populations recrutées et dans la conceptualisation de la méthodologie des articles inclus ; par défaut, la qualité de la recherche. Les différences dans les populations testées ne peuvent certainement pas être négligées comme elles sont une partie substantielle et centrale du problème. Ces différences peuvent être issues de la localisation du recrutement ou même des critères d'inclusion qui peuvent discriminer certains sujets avec des caractéristiques similaires et pertinentes finalement dans le cadre du projet. Certains tentent de contrôler l'hétérogénéité, qui est quasi-inévitable, par des analyses avec des modèles aux effets aléatoires qui vont alors tenir compte des différences intra- et inter-études (Bartolucci & Hillegass, 2010). Bien sûr, l'utilisation unique de ces modèles n'est pas unanime comme ils ont tendance à présenter de plus larges variances, mais elle peut certainement aider à tracer un portrait plus sélectif et exact des résultats portant sur la question de recherche. En OA, il est de plus en plus reconnu qu'il faut apprendre à tenir compte des différents endotypes pathophysiologiques pour obtenir des traitements plus efficaces et personnalisés aux patients (Angelini et al., 2022; Werdyani et al., 2020). Ces endotypes qui représentent les mécanismes de développement de la maladie peuvent aussi contribuer à l'hétérogénéité en ce sens où différentes pathophysiologies ne répondent peut-être pas exactement de la même façon aux mêmes traitements. Il serait à suggérer que les tests cliniques à venir fassent l'analyse et rapportent les résultats d'efficacité en fonction des endotypes présents dans leur population. Il s'agit d'une piste de réflexion pour améliorer l'exactitude de l'issue des études et éventuellement pouvoir réaliser des méta-analyses d'envergure qui incorporeraient aussi ce facteur. Dans notre travail de méta-analyse nous avons aussi utilisé

plusieurs techniques pour réduire l'hétérogénéité des résultats. Tout d'abord, les critères d'inclusion établis ont permis d'obtenir des essais avec des populations d'animaux présentant un pedigree similaire. Les données d'efficacité et de qualité évaluées dans les analyses ont aussi toutes été standardisées avec des scores validés à plusieurs reprises et niveaux. Finalement, un élément qui s'est prouvé extrêmement efficace et critique dans notre méthodologie a été la division des essais en catégories distinctes de produits. Les produits de composition similaire, malgré la différence en dosage, régime d'administration et durée, ont tous été réunis en 8 catégories. Une neuvième s'est également ajoutée au lot incluant tous les essais individuels de produits. Un maximum de 2 essais (dans ce cas sur 11, catégorie 3. Nutraceutiques à base de collagène) n'a pas réussi à démontrer le même niveau d'efficacité que les autres essais pour une même catégorie donnée. Pour toutes les autres catégories incluses dans la méta-analyse (ctg. 1. Diètes thérapeutiques enrichies en acides gras oméga-3 ; ctg. 2. Nutraceutiques à base d'acides gras oméga-3 ; ctg. 4. Nutraceutiques à base de chondroïtine – glucosamine ; ctg 5. Nutraceutiques à base de cannabinoïdes), un seul essai allait en contradiction des conclusions que nous avons tirées pour le reste de l'ensemble de la catégorie. Ceci témoigne bien que, dans l'ensemble, notre catégorisation et système d'inclusion ont permis d'obtenir des essais avec des résultats très homogènes entre eux.

Ensuite, lorsqu'il est question d'un travail de synthèse, les conclusions mises de l'avant ne représentent bien évidemment que l'interprétation des résultats des évaluateurs basée sur leur expérience et leurs connaissances. Toujours concernant les conclusions d'un tel travail, il faut garder en tête que pour la plupart des questions cliniques qui évaluent, par exemple, un traitement, les effets observés sont souvent la conséquence d'une multitude d'interactions (Eysenck, 1994). L'intérêt des revues et méta-analyses est donc tout de même limité à comprendre grossièrement un phénomène quelconque et ne peut généralement pas servir à établir des liens directs et clairs de cause à effet.

Également, la qualité des résultats des revues et méta-analyses est fortement liée aux limites des recherches de départ qui constituent la banque de données. La force des preuves avancées dépend entièrement des études réalisées sur la question choisie et de la qualité générale des études faites dans ce domaine de recherche. Comme les recherches doivent se limiter sur une question et un contexte précis (traitement, régime et voie d'administration semblable, entre autres), ceci limite

considérablement le pouvoir des revues. Plusieurs limitations de recherche sont abordées et davantage détaillées ci-dessous.

Finalement, pour notre méta-analyse, nous avons extrait nos scores d'évaluation des données présentées, donc agrégées. Nous n'avons pas utilisé les données individuelles des participants de chaque étude comme il est parfois fait. Bien que les données individuelles soient de plus en plus populaires et qu'elles comportent certains avantages cliniques et statistiques (Riley et al., 2010), l'utilisation des données agrégées demeure la plus commune (Lyman & Kuderer, 2005). Une étude a d'ailleurs montré qu'un peu plus de 95% des méta-analyses n'incluent pas les données individuelles des participants (Kovalchik, 2012). Nous avons aussi choisi de travailler avec les données agrégées puisqu'elles requièrent moins de ressources lors du traitement des données, elles accélèrent le processus d'extraction et elles sont plus facilement accessibles. De plus, une étude a évalué la différence dans les résultats d'analyses faites avec les deux méthodes de données pour une même question donnée. Ils ont tout d'abord identifié des méta-analyses incluant des données individuelles et ont ensuite été chercher des données agrégées correspondant au même contexte de recherche. Il s'est révélé que, pour les deux types de données, les résultats et conclusions présentées étaient très similaires et allaient globalement toujours dans la même direction (Huang et al., 2016).

3. Recherche littéraire et sélection des articles

3.1. Limitation des recherches

La recherche littéraire est une étape cruciale dans la conception de revues systématiques et méta-analyses, mais est aussi une source importante de limitations. Tout d'abord, les recherches sont principalement limitées aux bases de données utilisées, aux langues incluses et à la disponibilité d'articles traitant sur le sujet. Nos recherches ont porté sur 4 bases de données courantes et plutôt vastes, mais quelques articles nous ont tout de même échappé. Nous aurions pu élargir nos recherches en ajoutant des bases de données ou encore en modifiant notre script afin de nous assurer de bien capturer la totalité des études avec un potentiel intérêt pour notre revue. Nous avons pu obtenir 20 articles de source interne, obtenus au fil des années par un réseau de contacts établis dans le domaine. Ensuite, nous n'avons pas tenu compte de la littérature grise, c'est-à-dire la littérature qui n'est pas distribuée de façon standard (Mahood et al., 2014). Elle inclut notamment des rapports, publications gouvernementales, industrielles et administratives. Il est suggéré d'inclure ce type de publications pour bien couvrir l'ensemble des données et évidences disponibles sur un sujet, éviter de mettre de l'avant seulement des études avec des résultats probablement significatifs et augmenter la précision de la taille d'effet (Conn et al., 2003). Cependant, comme ces recherches ne sont pas publiées dans des journaux scientifiques traditionnels, elles ne sont généralement pas révisées par les pairs. Cette révision assure normalement de la qualité, la cohérence et la validité des publications mises de l'avant (Elsevier, 2022; Kelly et al., 2014). De plus, l'ajout de la littérature grise permet aussi de diminuer les risques de biais de publication. Le biais de publication représente la tendance à publier des études en fonction de leurs résultats, ainsi des résultats significatifs ont tendance à être plus souvent rapportés et publiés (Dwan et al., 2008; Felson, 1992; *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*, 2005). Les biais de publication sont particulièrement nuisibles dans les revues et méta-analyses, car ils peuvent fausser les conclusions produites et renforcer faussement la taille d'effet par la prédominance d'études avec résultats concluants. Plusieurs soulignent donc l'atteinte de la validité et fiabilité des revues et méta-analyses lors de la présence de ce type de biais (Ayorinde et al., 2020; Rothstein, 2008). Il est suggéré que les auteurs d'ouvrages similaires fassent une évaluation de la possible présence de ce biais dans leur domaine de recherche. Pour ce faire, plusieurs utilisent les graphiques en entonnoir pour identifier la présence de biais dans la sélection d'articles (Duval &

Tweedie, 2000; Sterne et al., 2011). Les tailles d'effets de chaque étude incluse sont tracées sur l'axe des abscisses par rapport à l'erreur type ou la taille d'échantillon en ordonnée (Walker et al., 2008). L'asymétrie autour de la taille d'effet moyenne suggère alors un probable biais de publication. Dans notre cas, avec le type de données que nous avons extraites, des scores originaux de qualité et d'efficacité, il nous était impossible de faire l'évaluation de ce biais dans nos recherches. En effet, les tailles d'effet que nous avons calculées ne représentent pas l'efficacité de chaque essai, mais bien la différence entre nos scores d'efficacité pour chacune des catégories. Dans un premier temps, nous avons attribué des scores d'efficacité, pondérés par le niveau de qualité, à chacun des essais ainsi qu'à chaque contrôle négatif inclus dans la méta-analyse. En comparant la moyenne de ces 2 groupes, pour chacune des catégories, nous avons obtenu une première taille d'effet témoignant de l'efficacité relative des produits dans notre modèle d'évaluation pondérée pour la qualité. Ensuite, nous avons aussi calculé la taille d'effet de la comparaison des produits entre eux en comparant la moyenne des scores d'efficacité des essais. Cette information nous a permis de témoigner de l'efficacité prédominante de certains types de produits sur d'autres, toujours dans le contexte de notre modèle d'évaluation d'efficacité.

4. Évaluation de la qualité

L'évaluation de la qualité que nous avons faite à l'aide de notre grille originale a principalement été basée sur les recommandations ARRIVE, CONSORT et CAMARADES (Table 1 de l'article scientifique). Alors que nous avons tenté d'intégrer le plus d'informations possible, quelques détails auraient pu davantage augmenter la précision de nos évaluations, spécialement au sein de la grille. Il est important de souligner que, dans un premier temps, les scores attribués aux différents sous-critères de notre grille ont été accordés de manière arbitraire selon notre jugement de leur importance et classement de chacun d'eux, puis ont été validés lors de la validation de construit (sensibilité) sur un petit échantillon de 7 articles, scorés par deux évaluateurs en aveugle et indépendants, et préalablement classés comme de qualité faible, modérée ou bonne. Cette grille a été validée principalement au sein de notre équipe (validation de contenu externe a requis l'expertise de 2 évaluateurs extérieurs) et ne représente pas un standard d'évaluation, mais aucune autre grille quantitative de qualité n'avait préalablement été construite de la sorte pour notre cadre de recherche.

4.1. Risque de biais

Au niveau de l'évaluation du risque de biais, nous n'avons utilisé que quatre sous-critères plutôt simples soit la randomisation (Non-randomisé, Non-mentionné ou Randomisé), le type d'étude (Cohorte simple, Croisée ou Parallèle), étude contrôlée (Absence de groupe contrôle, Contrôle positif ou Placebo) et l'occultation de la procédure (Non-aveugle, Simple-aveugle ou Double-aveugle). Ils résument bien les recommandations de la collaboration Cochrane pour l'évaluation du risque de biais en études randomisées, mais quelques détails auraient tout de même pu être incorporés pour assurer une évaluation encore plus exhaustive (Higgins et al., 2011). La collaboration suggère de faire l'évaluation des biais pour chacune des évaluations à l'étude en plus de bien décrire en détail les conditions de randomisation et d'occultation. En nous inspirant de leurs suggestions, nous aurions pu noter le niveau de randomisation pour assurer l'équivalence des groupes au départ des projets en plus d'attribuer des points pour la description des méthodes employées pour maintenir l'ignorance de l'allocation, en plus que la simple mention. Les informations sur la complétion de chaque évaluation auraient aussi pu être relevées pour décrire la cohorte de sujets incluse, et non incluse, au sein de chaque analyse. Tout de même, nous avons aussi ajouté un critère de lutte contre les biais possibles au sein de l'évaluation de la qualité

méthodologique des essais pour mettre encore plus d'emphase sur cet aspect de l'évaluation. Avec cette double intégration, et la cohérence des résultats de validation de la grille, nous avons jugé suffisant le poids accordé au risque de biais.

4.2. Qualité méthodologique

En ce qui concerne la qualité méthodologique, encore une fois, quelques révisions de la grille pourraient être conseillées. Pour cette partie, nous avons évalué les critères d'inclusion (Aucun, Autre, Induction expérimentale d'arthrose sur animal sain, Boiterie rapportée par le propriétaire, Examen orthopédique par un vétérinaire, Grille d'inclusion ou Radiographies), les critères de non-inclusion (Aucun, Période de sevrage trop courte, Période de sevrage adéquate ou Description des critères de non-inclusion), les critères d'exclusion (Aucun ou Description des critères d'exclusion), la lutte contre biais possibles (Étude non-randomisée, ou en non-aveugle, avec évaluations subjectives, Étude non-randomisée, ou en non-aveugle, avec évaluations objectives, Hypothèses et objectifs de recherche clairement indiqués, Approbation par un comité d'éthique indiquée, Manuscrit édité selon les critères ARRIVE ou CONSORT, Déclaration de tout conflit d'intérêt, Étude randomisée, en aveugle et Absence d'indication de la dose utilisée) et la collecte et analyse des données (Aucune information, Collecte électronique ou méthodes déjà utilisées, Contrôle de l'assurance qualité, Analyses statistiques clairement décrites).

Pour les critères d'inclusion, je crois qu'il aurait été pertinent d'accorder plus de poids aux examens orthopédiques vétérinaires pour la confirmation du diagnostic, car cette opinion professionnelle est en fait déterminante pour l'inclusion de ces animaux. À l'opposé, l'évaluation par imagerie rayons X aurait pu être légèrement moins importante dans la composition de la grille comme il est reconnu que les évidences radiographiques ne corrèlent pas particulièrement bien avec les symptômes de l'arthrose et que c'est eux qui étaient particulièrement d'intérêt dans les articles que nous avons sélectionnés. Cependant, l'utilisation d'imagerie était bien de mise pour déterminer et appuyer le diagnostic de la maladie des animaux à l'inclusion. Finalement, pour la collecte et analyse des données il aurait été intéressant, surtout pour les études incluant des évaluations fonctionnelles, d'attribuer quelques points pour la mention des articulations évaluées et leur description dans les analyses statistiques aussi. En effet, il est courant pour ce type d'évaluation, surtout l'analyse de la démarche, de n'utiliser que l'articulation la plus atteinte au départ de l'étude dans les analyses statistiques. Or, très peu décrivent la prévalence de ces

différentes articulations au sein de leur cohorte ce qui est une information très intéressante et nous renseigne sur la présentation de la maladie de leurs animaux. Ces informations peuvent contribuer à une meilleure compréhension des résultats comme il est bien connu que la mise en charge n'est pas distribuée de façon équivalente selon l'extrémité des animaux (Jean Carr & Dycus, 2016). Pour les analyses de mise en charge, il est donc idéal, mais difficile, de séparer les informations obtenues selon leur localisation. De plus, comme l'OA atteint généralement plusieurs articulations d'un même animal, il pourrait aussi être très pertinent d'évaluer l'évolution de la maladie dans chacun des membres avec ce même type d'analyse. Ceci pourrait potentiellement témoigner d'un ralentissement de la progression pour les membres atteints et de la capacité de protection d'un traitement contre l'apparition de symptômes pour les autres membres « sains ».

4.3. Force des évidences scientifiques

Afin d'établir un niveau de Qualité, nous avons entre autres évalué la force des évidences scientifiques présentées par chacun des essais disponibles. Ce critère est composé de la taille d'échantillon, la nature des données et la répétabilité des résultats obtenus. Alors que ces 3 sous-critères sont des éléments essentiels, la nature des données est certainement celle qui peut porter le plus à interprétation, d'où l'importance de bien définir chacune des catégories de données. Alors qu'il existe plusieurs types d'évaluation en douleur, nous les avons catégorisés en 4 niveaux de score : Subjectifs non-validés (0*), Objectifs non-validés (1*), Subjectifs validés (2*) et objectifs validés (4*). Intuitivement, les évidences fournies par des évaluations subjectives sont généralement perçues comme étant moins fiables que des évaluations objectives. En effet, il est bien établi que la subjectivité comporte son lot de biais puisque ces évaluations relèvent de l'interprétation individuelle et sont donc propices à être influencé par les opinions et perspectives de l'évaluateur (Lascelles et al., 2019). Cependant, comme la subjectivité est fondamentalement incrustée dans le concept de la perception douloureuse, ces évaluations ne peuvent tout simplement pas être balayées du revers de la main. Elles occupent d'ailleurs une place de choix dans l'appréciation de la douleur et ont démontré une grande pertinence à travers le développement de plusieurs outils. Aussi, il ne faut pas oublier que plusieurs de ces méthodes de mesure ont bien été validées et représentent donc des sources de données très fidèles. Tant la subjectivité de la douleur justifie la pertinence de ce type d'évaluation, elle complique aussi significativement le développement d'outils objectifs. Toutefois, les méthodes objectives sont très importantes en recherche, particulièrement en douleur chronique, car elles permettent d'obtenir des données

factuelles et répétables suite à une évaluation standardisée systématiquement effectuée chez tous les participants d'une étude (Xu & Huang, 2020). Il s'agit généralement de données quantitatives ou numériques. Les évaluations subjectives possèdent toujours une place de choix dans le contexte de la douleur, mais elles peuvent être soumises à plus de biais comme l'influence du statut de la personne évaluatrice (Williams et al., 2007), des biais raciaux (Hoffman et al., 2016) ou simplement des biais culturels qui influencent à tort l'interprétation du rapport de douleur d'autrui (Boring et al., 2022). Ceci encourage donc l'utilisation et le développement d'outils objectifs complémentaires (Rutherford, 2002). L'objectivité amène une cohérence et un contrôle des données qui favorise la suppression de biais d'évaluation en plus de pouvoir aussi, il est espéré, mieux quantifier la douleur. C'est pourquoi elles sont souvent décrites comme le meilleur niveau d'évidence scientifique (Cowen et al., 2015; Mouraux & Iannetti, 2018).

En OA, particulièrement vétérinaire, les données objectives contribuent à apporter un niveau de fiabilité essentiel puisque les patients ne peuvent témoigner par eux-mêmes de leur condition. Cependant, les outils nécessaires pour ces évaluations sont beaucoup plus courants dans le contexte de la recherche et difficilement disponibles en clinique. Il y a bien sûr certains tests objectifs comme les prélèvements sanguins et synoviaux qui peuvent être aisément réalisés en clinique, mais les évaluations requérant des équipements plus spécialisés sont difficilement réalisables sur le terrain. Maintenant que l'évaluation systématique de la douleur est de plus en plus suggérée dans les examens de routine (Hansen, 2003; Rychel, 2010; Williams & Yuill), il est important que les différents types d'évaluation puissent être réalisés pour se compléter et offrir aux vétérinaires le plus de données possibles pour entamer une gestion adéquate des animaux. Heureusement, quelques outils qui étaient préalablement plutôt réservés à la recherche trouvent leurs homologues cliniques. C'est le cas de l'évaluation de l'activité des animaux par actimétrie qui, au cours des dernières années, a pu être implantée dans le quotidien d'animaux de propriétaire à l'aide de puces télémétriques et d'applications facilement accessibles (Belda et al., 2018; Rowlison de Ortiz et al., 2022). Les données tirées sont gérées et analysées par les logiciels des compagnies et en ressortent des conclusions et indications qui peuvent être pertinentes pour les propriétaires et vétérinaires. Toutefois, les évaluations plus complexes comme l'analyse de la démarche ou encore les tests sensoriels quantitatifs ne sont pas encore très courantes dans les cliniques, mais leur présence augmente tranquillement (McLaughlin, 2001). Ces dernières impliquent des frais d'équipement très coûteux (tapis, caméras, logiciels, *etc.*) en plus de requérir

une expertise et formation d'analyse spécifique qui n'est pas donnée aux professionnels cliniciens de fait. L'implantation de telles méthodes dans le quotidien des vétérinaires compliquerait aussi les enjeux financiers et temporels auxquels ils doivent déjà faire face. Il est connu que les vétérinaires doivent couramment traiter avec le dilemme entre les ressources financières des propriétaires et respecter toujours leur serment de servir au mieux le bien-être des animaux (Kondrup et al., 2016). Plusieurs d'entre eux jonglent également avec des problèmes de temps où ils ont de la difficulté à passer le temps désiré avec un animal pour bien établir sa situation sans trop impacter le cours de l'horaire pré-établi (Belshaw et al., 2018b). Les analyses objectives qui demandent plus d'attention ne sont donc réellement pas des options très viables pour la plupart des cliniques.

Pour cette revue, comme mentionné plus tôt, nous avons établi un classement des types d'évidences. Celui-ci a été basé sur les avantages et désavantages de chacune des méthodes d'évaluation en tenant compte du contexte dans lequel s'appliquent nos recherches soit l'évaluation de la douleur arthrosique chez les animaux. Avant tout, nous avons priorisé la validation en OA des évaluations puisque la validité des outils offre des standards dans la prise de données et de la crédibilité aux résultats en permettant la comparaison entre les études. Nous avons ensuite favorisé les évaluations objectives en raison de leur fiabilité et répétabilité. Conséquemment, les évaluations objectives validées ont obtenu le plus haut score de qualité. Parmi ces dernières, nous avons inclus les analyses fonctionnelles comme l'analyse podobarométrique de la démarche ainsi que les mesures d'actimétrie. Après cela, nous avons considéré les mesures subjectives validées telles que les instruments de métrologie clinique présentés dans le Tableau 2. Ces instruments sont souvent présentés sous la forme de questionnaire, rempli par les propriétaires ou vétérinaires, qui évalue le comportement, mais aussi la condition physique des animaux. Ils sont très utiles, non seulement pour noter la condition pathologique de l'animal, mais également pour examiner l'impact qu'a la maladie sur sa qualité de vie. Ensuite, nous avons scoré les évaluations objectives sans validation. Cette classe a notamment compris les tests de biomarqueurs sanguins et synoviaux. Comme indiqué précédemment, ce type d'indices ne concorde pas avec le développement et l'évolution de la pathologie et aucun panel de biomarqueurs n'a à ce jour été validé, c'est pourquoi nous ne leur avons pas accordé beaucoup de poids d'évidence. Et encore, nous n'avons pris en considération que des marqueurs pathologiques, inflammatoires et structuraux, et non d'innocuité ou de biodisponibilité. Plusieurs études ont complété l'évaluation des animaux par l'analyse de biomarqueurs des fonctions hépatiques (Alanine aminotransférase (ALT), Aspartate

aminotransférase (AST), bilirubine), rénales (urémie, créatininémie) et musculaires (créatine kinase). Cependant, ces tests n'ont pas été comptabilisés dans notre évaluation de la qualité des essais comme ils ne correspondent pas à la physiopathologie. Finalement, les évaluations subjectives non validées n'ont pas contribué aux scores de qualité, mais ont tout de même été recensées. Des tests de la condition comportementale, physique et des signes arthrosiques ont été réalisés par plusieurs groupes. Le niveau d'activité, de rigidité, d'enflure et de boiterie sont des paramètres couramment observés et qui ressemblent beaucoup aux grilles validées. Nous avons aussi inclus dans cette classe subjective les évaluations radiographiques. La prise des radiographies est bien sûr une mesure objective, mais leur interprétation dépend entièrement du professionnel et n'est pas particulièrement recommandée pour évaluer la condition arthrosique des articulations.

En plus d'avoir contribué à l'évaluation de la qualité, examiner la nature des données des preuves scientifiques nous a aussi permis d'observer la fréquence d'utilisation des outils d'évaluation de la douleur en arthrose. Parmi les études recensées, seuls environ 54% des essais ont recouru à une quelconque forme d'évaluation validée et 53% une évaluation objective. Ces deux aspects étant déterminants dans la qualité des évidences, ces chiffres sont donc très décevants. Néanmoins, l'utilisation d'évaluations de type validé semble être relativement fréquente lorsque le choix de l'objectivité est fait, puisque 22 des 29 articles avec évaluations objectives ont opté pour au moins une validée (actimétrie et/ou analyse de la démarche). Cependant, le manque d'évaluations objectives peut être expliqué par les difficultés au niveau de la disponibilité et la complexité de l'analyse des données. En effet, ces outils sont presque exclusivement accessibles dans les centres de recherche et très rares au niveau clinique. Ils requièrent également une expertise particulière nécessaire pour obtenir des données qui décrivent bien la condition des animaux. Pour ce qui en est du manque de validation, les explications nous manquent et la plus probable est un manque d'ouverture ou d'expertise des chercheurs. Que ce soit des évaluations de type objective ou subjective, plusieurs options s'offrent aux chercheurs pour enrichir leur travail avec des preuves scientifiques bien efficaces. Par-dessus tout, le manque de validation au sein des évaluations subjectives est de loin le plus critiquable. Alors que près de 93% des essais que nous avons revus comprenaient au moins une évaluation subjective de style comportemental ou des signes de douleur arthrosique, seul un maigre 40% des essais ont utilisé une grille préalablement validée. Comme le Tableau 2 le démontre, une très large gamme d'instruments sont facilement disponibles, ce qui amplifie l'incompréhension des choix d'évaluations effectuées.

En rétrospective au travail, quelques ajouts auraient pu être précisés dans notre grille de qualité avec la force des évidences pour augmenter la précision de cette mesure. Particulièrement, il aurait été intéressant de tenir compte du nombre d'évaluations faites directement au sein de la grille de qualité. La quantité a bien évidemment influencé notre interprétation du niveau d'efficacité des produits des essais, mais elle n'a pas explicitement été incorporée au niveau de la qualité. Selon le nombre d'évaluations, nous aurions pu multiplier les scores de « Nature des données » pour donner plus de poids aux essais comprenant plusieurs données d'efficacité, car cela démontre tout de même une bonne méthodologie et la complexité du design réalisé.

5. Évaluation d'efficacité

5.1. Évaluation de l'efficacité

L'évaluation d'efficacité des essais a aussi été réalisée avec une grille originalement conçue. Nous avons pris en compte la totalité des évaluations faites dans les essais pour déterminer le niveau d'efficacité présenté pour un produit et avons ensuite scoré les essais en fonction du niveau de qualité préalablement établi. Encore une fois, les scores de la grille ont été fixés de manière arbitraire afin d'établir un gradient d'efficacité selon la classe de qualité (Tableau 3 de l'article scientifique). Ces évaluations et scores découlent donc entièrement de notre interprétation indépendante et consensuelle (de trois évaluateurs) des résultats présentés dans ces articles et n'ont pas toujours reflété le même sens des conclusions mises de l'avant par le groupe de recherche concerné (Beynen et al., 2011; Caterino et al., 2021; Mejia et al., 2021; Peal et al., 2007; Price et al., 2017; Ruff et al., 2016). Les statistiques de significativité produites ont joué un rôle très important dans nos analyses des résultats puisque ces preuves ne pouvaient être réfutées. Cependant, nous avons bien gardé en tête notre classement de la force des preuves scientifiques et la quantité d'évaluations réalisées pour évaluer l'ensemble des preuves produites pour un essai. Une limitation que nous avons rencontrée à quelques reprises est la disponibilité des données présentées dans les articles comme nous n'avons pas travaillé avec les données individuelles des participants. Notre appréciation des niveaux d'efficacité a donc été réduite aux valeurs présentées, parfois même que sous forme graphique.

Pour les analyses complémentaires, nous avons notamment calculé les tailles d'effets des produits en comparaison aux contrôles négatifs des mêmes essais. Nous avons évidemment dû évaluer les niveaux d'efficacité des contrôles pour obtenir un score comparable à ceux des produits. Pour ce faire, une autre grille de pondération a été développée pour les contrôles en fonction de la qualité de ces essais (Tableau 5).

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 5. Pondération des scores d'Efficacité des contrôles négatifs en fonction du niveau de Qualité de chaque essai.

Il s'agit essentiellement d'une grille inversée par rapport à l'efficacité des produits ce qui permet d'observer une différence d'effet, plus ou moins grande, en fonction simplement du niveau d'efficacité des contrôles puisque les niveaux de qualité et d'efficacité des produits sont les mêmes pour un essai donné. Les catégories d'efficacité ont aussi été adaptées au contexte des contrôles négatifs. Ainsi, un non-effet ou une détérioration des contrôles étaient des scénarios plus favorables et attendus. La détérioration du contrôle négatif a obtenu légèrement moins de poids pour certains niveaux de qualité puisque cette détérioration favorise l'amplification d'une différence avec un traitement sans que le traitement soit nécessairement plus efficace pour autant. La détérioration est tout de même une démonstration appropriée, comme le non-effet, d'un placebo dans notre contexte de recherche attendu que l'arthrose est une maladie dégénérative et qu'il est probable de voir ce phénomène dans des évaluations à long terme. Pour tous les 47 essais inclus dans la méta-analyse (ctg. 1 à 5), 81% (38 essais) ont utilisé un contrôle négatif. De tous ces contrôles, 66% (31 essais) ont montré une détérioration (1 essai) (Lascelles et al., 2010b) ou un statu-quo (30 essais) des symptômes arthrosiques. Finalement, les améliorations des contrôles ont été attribuées avec des valeurs négatives pour augmenter encore plus la différence avec l'efficacité des produits. Une amélioration fut observée pour 7 essais/5 articles (Corbee et al., 2013; Dobenecker et al., 2002; Fritsch et al., 2010; Pollard et al., 2006; Scott et al., 2017). Notre raisonnement provient du fait que pour nous il est encore plus remarquable d'obtenir un effet de traitement significatif en comparaison au contrôle lorsque ce même contrôle améliore aussi la condition des animaux. L'effet traitement fait alors preuve d'une très grande incidence, alors que quelques contrôles se sont améliorés, que 2 d'entre eux ont simultanément appuyé un effet considérable du traitement testé, soit les acides gras oméga-3 (Corbee et al., 2013; Pollard et al., 2006).

5.2. Taille d'effet

Quelques analyses complémentaires ont été ajoutées à nos statistiques, dont une mesure de la taille d'effet. Alors que la significativité statistique n'indique que la présence, ou non, d'une différence entre deux groupes, la mesure de taille d'effet offre plus d'informations aux cliniciens en donnant un ordre d'idée de l'ampleur de cette différence. Ainsi, la taille d'effet complète très bien des analyses de statistiques avec valeurs de p comme elle présente, en quelque sorte, l'importance des résultats (Sharma, 2021). Cette mesure peut être évaluée à l'aide d'estimés standardisés et non-standardisés. Les effets de taille non-standardisés présentent la valeur de l'effet en unités selon l'évaluation faite. Plusieurs différentes terminologiques sont associées aux mesures non-standardisées comme la « différence minimale cliniquement importante » ou encore la « différence cliniquement significative » (Page, 2014). Un seuil de différence significative peut donc être établi par chacun pour juger de l'effet présenté. Ils ont aussi pour avantage d'être très parlant aux cliniciens comme la taille est exprimée en unités qu'eux-mêmes utilisent dans leurs évaluations (Baguley, 2004). Cependant, plusieurs problèmes s'opposent à l'utilisation des effets non-standardisés. Tout d'abord, comme ils sont exprimés en unités, la modification ou conversion de ceux-ci change évidemment la valeur de la taille d'effet. Également, la comparaison entre études, et même entre des traitements dans une même étude, devient très complexe puisque les tailles d'effet ne sont pas présentées avec une base commune. L'utilisation de méthodes standardisées unifie les effets de taille pour les mettre sur un même niveau pour les comparaisons (Baguley, 2004). C'est donc pourquoi elles sont généralement préférées et utilisées dans les méta-analyses qui peuvent inclure plusieurs types de traitements ou d'évaluations. En effet, les effets de taille sont, la plupart du temps, les principales données traitées dans les méta-analyses. On retrouve plusieurs types de mesures standardisées, mais les plus communes sont le coefficient de corrélation de Pearson (r), le d de Cohen et le rapport de cotes (OR) (Field & Gillett, 2010).

Pour nos analyses, nous avons également choisi de travailler avec une mesure standardisée, soit le d de Cohen. Dans notre cas, les effets de taille n'ont pas été calculés en fonction des résultats des études, mais bien à partir de nos scores d'efficacité. Comme nos scores ne possèdent pas d'unités et ne représentent pas une méthode d'évaluation conventionnelle, nous avons opté pour les mesures standardisées pour décrire l'importance des différences entre les catégories. La moyenne des scores d'efficacité pondérés par la qualité de chaque catégorie a donc été utilisée pour comparer les catégories entre elles, mais aussi avec les placebos présents dans ces mêmes

catégories. Nous avons ajouté la taille d'effet à nos analyses pour apporter des informations supplémentaires sur la force des différents produits relativement aux autres et aux placebos. Cependant, il est important, pour l'interprétation des résultats, de ne pas oublier qu'il ne s'agit pas d'une comparaison des données obtenues à partir des évaluations de ces essais, mais d'une comparaison des scores attribués. Ces scores ont tendance à favoriser les effets et, par conséquent, l'évaluation des témoins négatifs est délicate. De plus, comme mentionné dans les articles, l'utilisation du contrôle n'était pas non plus présente dans tous les essais inclus ($N = 9$) (Alves et al., 2017; Brioschi et al., 2020; Kogan et al., 2020; McCarthy et al., 2007; Servet et al., 2006; Soontornvipart et al., 2015; Stabile et al., 2019; Sul et al., 2014; Vijarnsorn et al., 2019), de sorte qu'ils n'ont pas pu être comptés dans le niveau d'efficacité moyen des catégories. Le manque de suivi dans le temps de ces groupes témoins était une autre contrainte souvent rencontrée. L'appréciation du niveau d'efficacité des témoins reposait donc parfois uniquement sur une interprétation des résultats présentés sans l'appui des analyses statistiques présentées dans les essais.

6. Limitations et perspectives du projet

6.1. Puissance statistique

La puissance statistique représente la probabilité que l'hypothèse nulle soit rejetée lorsque celle-ci est fautive. En d'autres mots, il s'agit de la capacité d'un test à bien détecter un effet significatif entre des groupes lorsqu'un effet réel d'une certaine ampleur est bien présent (Akobeng, 2016; Cohen, 1992). En statistique, la puissance est exprimée par $1-\beta$ qui découle du taux d'erreur de type II (β). Cette erreur est décrite comme une erreur d'omission produisant de faux négatifs ; l'hypothèse nulle n'est pas rejetée alors qu'elle est fautive. Un taux d'erreur de 20% est communément accepté, une puissance de 80% étant donc la norme en recherche (Akobeng, 2016). L'étude de la puissance est principalement utilisée pour estimer des paramètres requis dans le design expérimental d'une étude (Baguley, 2004). Elle est sensible au critère de significativité (α), à la taille d'échantillon (N) et la taille d'effet de la population (Cohen, 1992). La puissance permet notamment, en utilisant une estimation de la taille d'effet, de calculer la taille d'échantillon idéale pour démontrer un effet dans une étude particulière (Sullivan & Feinn, 2012). Comme la puissance est dépendante de plusieurs paramètres, il est possible de la modifier. Il est important d'éviter une trop faible puissance statistique, car cela diminue la probabilité de détecter l'effet observé (Baguley, 2004). Pour donc augmenter la puissance d'une étude, il est suggéré d'utiliser des tests qui ont de plus grands effets de taille, d'augmenter le niveau de significativité α , diminuer le taux d'erreur β en utilisant des outils de mesures bien validés ou encore augmenter la taille d'échantillon. Cette dernière suggestion repose sur l'idée selon laquelle il est plus facile de détecter une différence pertinente malgré un effet moins marquant dans une large population (Sullivan & Feinn, 2012).

Certains designs d'étude permettent d'ailleurs d'obtenir une meilleure puissance et donc de détecter plus facilement des effets dans une population. Les méta-analyses sont reconnues par plusieurs comme un moyen efficace d'augmenter la puissance comme démontré par Cohn and Becker (2003) (Feinstein, 1995; Gelber & Goldhirsch, 1991; Hunter & Schmidt, 1990). Elles sont d'ailleurs des outils de plus en plus utilisés pour la transposition des résultats empiriques vers l'application clinique, car elles sont généralement une très bonne source d'évidences scientifiques de qualité. En effet, les méta-analyses sont des études statistiques qui regroupent les données d'au moins deux études indépendantes portant sur la même question scientifique. Elles permettent de

réunir toutes les informations disponibles dans une même analyse, augmentant ainsi la précision des conclusions portées sur un sujet donné (Deeks et al., 2019). Généralement, les résultats de chacune des études incluses sont interprétés sous forme d'estimations de taille d'effet (coefficient de corrélation, rapport de cotes, différence moyenne standardisée) qui sont ensuite combinées pour obtenir une moyenne d'effet pondérée (Hedges & Pigott, 2001). Cette moyenne pondérée indique alors la présence ou l'absence d'un effet dans le contexte précis de la question. La force des méta-analyses classiques repose sur le fait qu'elles réduisent l'erreur-type de la taille d'effet pondérée moyenne et non sur la création d'une « géante » cohorte comme tous les individus ne sont pas combinés ensemble dans les analyses (Cohn & Becker, 2003).

Dans ce travail, nous n'avons pas utilisé une méthode méta-analytique traditionnelle et avons plutôt analysé des scores numériques basés sur nos différentes grilles d'évaluation de la qualité et efficacité. Cette décision est principalement venue du manque de standardisation des évaluations de douleur dans les différents essais. Les évaluations, variant en nature et en format n'étaient évidemment pas comparables entre elles, sans tenir compte du fait qu'il y avait énormément d'évaluations différentes utilisées. Pour cette même raison, il était également impossible d'établir une valeur à chacune d'elles et de les pondérer selon leur type. C'est pourquoi nous avons utilisé nos propres scores qui tenaient compte de la nature des données, des analyses statistiques effectuées et de la qualité générale de l'étude pour pondérer la force de chaque évaluation présentée. Bien évidemment, un tel « recomptage » était extrêmement chronophage pour les trois observateurs, et nous avons optimisé leur temps d'évaluation en nous assurant d'une attribution consensuelle pour les scores de chaque essai. Les analyses faites se comparent donc plus facilement aux résultats d'études typiques qu'à ceux de méta-analyses qui combinent les tailles d'effet moyennes des études incluses. Il en est alors de même pour notre puissance statistique. Contrairement à des études cliniques qui peuvent moduler plusieurs paramètres de design pour favoriser une puissance optimale, il nous était impossible de faire de même. Cependant, nous avons tout de même optimisé les données et analyses pour favoriser la puissance. Tout d'abord, la taille d'échantillon n'était pas contrôlable et dépendait entièrement du taux de recensement et de la disponibilité des études. Heureusement, nous avons pu obtenir, pour nos 5 catégories d'intérêt, des échantillons très satisfaisants (de 7 à 11 essais par catégorie). Néanmoins, nous avons pertinemment choisi de travailler avec le nombre d'essais (N) et non le nombre d'études pour augmenter la taille d'échantillon des analyses. Notre échantillonnage d'études entre bien dans les

normes, et même au-delà, de ce qui est retrouvé typiquement dans la littérature comme la plupart des méta-analyses n'incluent que 2 à 6 études dans leurs calculs (Davey et al., 2011). Ensuite, nous avons mis au point le seuil α des analyses statistiques pour, encore une fois, viser une puissance suffisante. Nous avons utilisé un seuil de significativité classique de 5%, mais n'avons pas effectué de corrections pour comparaisons multiples dans les analyses post-hocs. L'utilisation d'une correction essentiellement réduit le seuil α , proportionnellement au nombre de comparaisons possibles, ce qui diminue la puissance, mais elle permet de bien établir un classement entre les différents groupes. Il aurait été intéressant dans notre cas de faire ce classement avec les analyses, mais comme la puissance de nos tests n'était pas particulièrement élevée, nous avons préféré s'en tenir à des comparaisons par paire pour ensuite déterminer nous-mêmes la force des évidences de chacun des produits. Pour conclure, les modifications et choix d'analyses que nous avons faits nous ont bien permis d'assurer une puissance convenable, mais pas nécessairement parfaite comme nous étions limités avec nos paramètres. Toutefois, nous avons bien été en mesure d'observer des différences significatives entre nos groupes qui appuyaient nos hypothèses et allaient dans le même sens que les conclusions de travaux antérieurs.

6.2. Perspectives du projet

Nous avons bien établi, préalablement au développement de ce projet, que l'utilisation de nutraceutiques et suppléments naturels est une pratique importante en médecine vétérinaire. En OA, ces produits sont couramment recommandés malgré le fait qu'il n'existe toujours pas de consensus formel basé sur de fortes évidences scientifiques. Un objectif de ce travail était de diffuser correctement des conclusions solides sur l'efficacité du potentiel thérapeutique chez les chiens et chats arthrosiques. À partir de cela, nous espérons pouvoir contribuer au développement de meilleures pratiques cliniques et ainsi améliorer et optimiser la prise en charge des animaux atteints d'OA. Évidemment, la publication de ces articles permettra de transmettre nos résultats et conclusions auprès de la communauté vétérinaire, mais il serait aussi très intéressant d'éventuellement rejoindre directement les cliniciens puisque ce sont ultimement leurs décisions qui impactent la qualité de vie des animaux. À ce jour, aucun sondage sur les habitudes de prescription de nutraceutiques en OA des vétérinaires canadiens n'a été réalisé. Il s'agit donc d'une piste de réflexion pour un futur projet qui pourrait témoigner de la véritable importance de ces produits dans les cliniques qui nous entourent. Par le fait même, nous pourrions également évaluer si les preuves scientifiques et conclusions que nous apportons avec ce travail modifient d'une

quelconque manière leur perception des nutraceutiques en OA. Ceci nous indiquerait la pertinence de notre projet et son potentiel facteur d'impact au sein de la pratique vétérinaire.

Chapitre 5 – Conclusion

L'arthrose est une maladie musculosquelettique dégénérative des plus répandues au monde occidental. En plus d'atteindre les humains, il s'agit du trouble le plus courant chez les animaux domestiques. L'arthrose représente un très lourd fardeau physique et économique pour les individus atteints, mais également pour les propriétaires d'animaux affectés. Elle se manifeste, la plupart du temps, par l'apparition de douleurs chroniques et d'incapacités fonctionnelles débilitantes pouvant aller de modérées à sévères.

En l'absence de traitements curatifs ou de longue durée, les vétérinaires tentent essentiellement de contrôler les symptômes de douleur pour améliorer la qualité de vie de leurs patients atteints. Les médicaments les plus souvent recommandés sont alors les AINS sur la base de leur efficacité, mais la compliance à ce traitement est difficile en raison des administrations répétées, fréquemment quotidiennes, et des effets secondaires qui ne sont pas rares (principalement irritations gastro-intestinales, néphrotoxicité, hépatotoxicité). Le manque d'alternatives dans l'approche thérapeutique a donc encouragé, particulièrement au cours des dernières années, l'utilisation de composés moins conventionnels tels que les PSN, style diètes enrichies et nutraceutiques. Cependant, les évaluations réglementaires de ces composés portent, d'abord et avant tout, sur l'absence d'effets secondaires, la qualité et la nutrition, mais n'exigent aucune preuve d'efficacité thérapeutique. Dans le contexte des PSN utilisés en OA chez les chiens et chats, l'objectif de ce projet a pu être rencontré nous permettant ainsi de confirmer notre hypothèse de recherche selon laquelle il existe désormais suffisamment de preuves scientifiques pour soutenir, ou non, l'utilisation des diètes et nutraceutiques dans la gestion de l'OA canine et féline.

À la suite des évaluations des niveaux de Qualité et d'Efficacité des 72 essais recensés, les résultats sur les catégories incluses dans la méta-analyse révèlent que la qualité avait tendance à être significativement impactée par la catégorie de produit, et que l'efficacité était aussi significativement influencée par la catégorie. De plus, la combinaison des résultats de Qualité et d'Efficacité a permis de soutenir l'efficacité, associée à la qualité des essais, des nutraceutiques acides gras oméga-3, des diètes thérapeutiques enrichis d'acides gras oméga-3 et des nutraceutiques cannabinoïdes (respectivement du plus au moins efficace). Nos analyses ont également montré, avec des études de moindre qualité, une faible efficacité des nutraceutiques à

base de collagène, et un non-effet très marqué des produits à base de chondroïtine-glucosamine. Les formulations à base d'hydrochlorure de glucosamine et sulfate de chondroïtine présentent un non-intérêt, et ne devraient plus être envisagées dans la prise en charge thérapeutique de l'OA chez les animaux de compagnie.

Ces travaux nous ont permis de démontrer et diffuser des conclusions solides sur l'efficacité du potentiel thérapeutique des PSN testés chez le chien et chat arthrosique. Toutefois, il existe toujours un manque de données concernant la fréquence d'utilisation des produits sur les patients et de recommandations par les vétérinaires de ces produits en OA. Afin de pouvoir bien cibler les populations auxquelles il est important de divulguer ces informations et obtenir davantage de données sur le sujet, il pourrait être envisagé de sonder ces propriétaires et professionnels sur leurs habitudes de consommation et prescription. Après évaluation et enquête sur plusieurs produits nutraceutiques, il nous a également été possible d'observer de lourds manques dans la réglementation et l'encadrement de ces produits qui sont, en plus, souvent en libre accès. Le manque de validation scientifique et de surveillance quant à la qualité des produits disponibles est, pour nous, une lacune extrêmement préoccupante et une considération importante à prendre en compte pour juger de la crédibilité de ces produits. En effet, comme nous l'avons souligné, des preuves d'appui ne sont pas, de fait, exigées par Santé Canada pour l'admission d'un produit, mais bien seulement si un quelconque problème est soulevé. Cette catégorie de produits présente un potentiel très intéressant pour plusieurs maladies et bénéficierait grandement d'un suivi plus rapproché pour assurer aux consommateurs une bonne fiabilité.

Bibliographie

- Abbass, S. j., & Abdulrahman, G. (2014). Kinematic analysis of human gait cycle. *NUCEJ*, *16*(2), 208-222.
- Adebowale, A., Du, J., Liang, Z., Leslie, J. L., & Eddington, N. D. (2002). The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos*, *23*(6), 217-225. <https://doi.org/10.1002/bdd.315>
- Adrian, D. E., Rishniw, M., Scherk, M., & Lascelles, B. D. X. (2018). Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. *J Feline Med Surg*, *21*(6), 495-506. <https://doi.org/10.1177/1098612X18787910>
- Agence de la santé publique du Canada. (2020). *Osteoarthritis in Canada*. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/osteoarthritis/osteoarthritis-factsheet.pdf>
- Aguirre, A., Gil-Quintana, E., Fenaux, M., Sanchez, N., & Torre, C. (2018). The efficacy of Ovipet® in the treatment of hip dysplasia in dogs. *J. Vet. Med. Anim. Health*, *10*(8), 198-207. <https://doi.org/10.5897/JVMAH2018.0687>
- Ahlstrøm, Ø., Krogdahl, A., Vhile, S. G., & Skrede, A. (2004). Fatty Acid composition in commercial dog foods. *J Nutr*, *134*(8 Suppl), 2145s-2147s. <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2145S>
- Ahn, S. H., Lim, S. J., Ryu, Y. M., Park, H.-R., Suh, H. J., & Han, S. H. (2018). Absorption rate of krill oil and fish oil in blood and brain of rats. *Lipids Health Dis*, *17*(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0812-7>
- Aigner, T., Kurz, B., Fukui, N., & Sandell, L. (2002). Roles of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, *14*(5), 578-584. <https://doi.org/10.1097/00002281-200209000-00018>
- Aikawa, J., Uchida, K., Takano, S., Inoue, G., Minatani, A., Miyagi, M., Iwase, D., Sekiguchi, H., Mukai, M., & Takaso, M. (2017). Expression of calcitonin gene-related peptide in the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis patients. *J Orthop Surg Res*, *12*(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0568-1>
- Akkiraju, H., & Nohe, A. (2015). Role of Chondrocytes in Cartilage Formation, Progression of Osteoarthritis and Cartilage Regeneration. *J Dev Biol*, *3*(4), 177-192. <https://doi.org/10.3390/jdb3040177>
- Akobeng, A. K. (2005). Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*, *90*(8), 837-840. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.071761>
- Akobeng, A. K. (2016). Understanding type I and type II errors, statistical power and sample size. *Acta Paediatrica*, *105*(6), 605-609. <https://doi.org/10.1111/apa.13384>
- Alamgir, A. N. M. (2017). Drugs: Their Natural, Synthetic, and Biosynthetic Sources. In A. N. M. Alamgir (Ed.), *Therapeutic Use of Medicinal Plants and Their Extracts: Volume 1: Pharmacognosy* (pp. 105-123). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63862-1_4
- Allweiler, S. (2022). *Recognition and Assessment of Pain in Animals*. MSD Manual Veterinary Manual. <https://www.msdevetmanual.com/management-and-nutrition/pain-assessment-and-management/recognition-and-assessment-of-pain-in-animals>

- Alper, B. S., Hand, J. A., Elliott, S. G., Kinkade, S., Hauan, M. J., Onion, D. K., & Sklar, B. M. (2004). How much effort is needed to keep up with the literature relevant for primary care? *J Med Libr Assoc*, *92*(4), 429-437.
- Alves, J. C., Santos, A. M., & Jorge, P. I. (2017). Effect of an Oral Joint Supplement When Compared to Carprofen in the Management of Hip Osteoarthritis in Working Dogs. *Top Companion Anim Med*, *32*(4), 126-129. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2017.10.003>
- American Animal Hospital Association (AAHA)a. *How to: Pain Assessment Tools for Cats*. <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/2022-aaha-pain-management-guidelines-for-dogs-and-cats/how-to-pain-assessment-toolbox/>
- American Animal Hospital Association (AAHA)b. *How to: Pain Assessment Tools for Dogs*. <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/2022-aaha-pain-management-guidelines-for-dogs-and-cats/how-to-pain-assessment-tools-for-dogs/>
- American College of Veterinary Surgeons (ACVS). (2022). *Osteoarthritis in Dogs*. <https://www.acvs.org/small-animal/osteoarthritis-in-dogs>
- Anderson, D. D., Chubinskaya, S., Guilak, F., Martin, J. A., Oegema, T. R., Olson, S. A., & Buckwalter, J. A. (2011). Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention. *J Orthop Res*, *29*(6), 802-809. <https://doi.org/10.1002/jor.21359>
- Anderson, K. L., O'Neill, D. G., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Meeson, R. L., Sargan, D., Summers, J. F., Zulch, H., & Collins, L. M. (2018). Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. *Sci Rep*, *8*(1), 5641. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23940-z>
- Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A Systematic Review. *Front Vet Sci*, *7*, 220. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
- Andlauer, W., & Fürst, P. (2002). Nutraceuticals: A piece of history, present status and outlook. *Food Res Int*, *35*, 171-176. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(01\)00179-X](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(01)00179-X)
- Andrews, K. W., Roseland, J. M., Gusev, P. A., Palachuvattil, J., Dang, P. T., Savarala, S., Han, F., Pehrsson, P. R., Douglass, L. W., Dwyer, J. T., Betz, J. M., Saldanha, L. G., & Bailey, R. L. (2017). Analytical ingredient content and variability of adult multivitamin/mineral products: national estimates for the Dietary Supplement Ingredient Database. *Am J Clin Nutr*, *105*(2), 526-539. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134544>
- Angelini, F., Widera, P., Mobasheri, A., Blair, J., Struglics, A., Uebelhoer, M., Henrotin, Y., Marijnissen, A. C., Kloppenburg, M., Blanco, F. J., Haugen, I. K., Berenbaum, F., Ladel, C., Larkin, J., Bay-Jensen, A. C., & Bacardit, J. (2022). Osteoarthritis endotype discovery via clustering of biochemical marker data. *Ann Rheum Dis*, *81*(5), 666-675. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221763>
- Aragon, C. L., Hofmeister, E. H., & Budsberg, S. C. (2007). Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, *230*(4), 514-521. <https://doi.org/10.2460/javma.230.4.514>
- Araujo, P., Belghit, I., Aarsæther, N., Espe, M., Lucena, E., & Holen, E. (2019). The Effect of Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids on the Production of Cyclooxygenase and Lipoxygenase Metabolites by Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Nutrients*, *11*(5), 966. <https://doi.org/10.3390/nu11050966>
- Arendt-Nielsen, L. (2017). Pain sensitisation in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, *35* Suppl 107(5), 68-74.

- Arendt-Nielsen, L., Eskehave, T. N., Egsgaard, L. L., Petersen, K. K., Graven-Nielsen, T., Hoeck, H. C., Simonsen, O., Siebuhr, A. S., Karsdal, M., & Bay-Jensen, A. C. (2014). Association Between Experimental Pain Biomarkers and Serologic Markers in Patients With Different Degrees of Painful Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatol*, *66*(12), 3317-3326. <https://doi.org/10.1002/art.38856>
- Arthritis Foundation. *12 Supplements for Osteoarthritis*. <https://www.arthritis.org/health-wellness/treatment/complementary-therapies/supplements-and-vitamins/12-supplements-for-osteoarthritis>
- Arthritis Society Canada. (2022). *Osteoarthritis*. [https://arthritis.ca/about-arthritis/arthritis-types-\(a-z\)/types/osteoarthritis](https://arthritis.ca/about-arthritis/arthritis-types-(a-z)/types/osteoarthritis)
- Astin, J. A. (1998). Why Patients Use Alternative Medicine Results of a National Study. *JAMA*, *279*(19), 1548-1553. <https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1548>
- Attur, M., Krasnokutsky, S., Statnikov, A., Samuels, J., Li, Z., Friese, O., Hellio Le Graverand-Gastineau, M. P., Rybak, L., Kraus, V. B., Jordan, J. M., Aliferis, C. F., & Abramson, S. B. (2015). Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers. *Arthritis Rheumatol*, *67*(11), 2905-2915. <https://doi.org/10.1002/art.39279>
- Ayorinde, A. A., Williams, I., Mannion, R., Song, F., Skrybant, M., Lilford, R. J., & Chen, Y.-F. (2020). Assessment of publication bias and outcome reporting bias in systematic reviews of health services and delivery research: A meta-epidemiological study. *PLOS ONE*, *15*(1), e0227580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227580>
- Baguley, T. (2004). Understanding statistical power in the context of applied research. *App Ergon*, *35*(2), 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2004.01.002>
- Baldini, M., Farinelli, L., Luciani, P., Manzotti, S., Salaffi, F., & Gigante, A. (2020). Synovial and serum levels of NGF in osteoarthritis and rheumatic diseases: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents*, *34*(5 Suppl. 1), 25-32.
- Barbeau-Grégoire, M., Otis, C., Cournoyer, A., Moreau, M., Lussier, B., & Troncy, E. (2022). A 2022 Systematic Review and Meta-Analysis of Enriched Therapeutic Diets and Nutraceuticals in Canine and Feline Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, *23*(18), 10384. <https://doi.org/10.3390/ijms231810384>
- Barker, T., Rogers, V. E., Henriksen, V. T., Trawick, R. H., Momberger, N. G., & Lynn Rasmussen, G. (2021). Circulating IL-10 is compromised in patients predisposed to developing and in patients with severe knee osteoarthritis. *Sci Rep*, *11*(1), 1812. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81382-6>
- Bartolucci, A. A., & Hillegass, W. B. (2010). Overview, Strengths, and Limitations of Systematic Reviews and Meta-Analyses. In F. Chiappelli (Ed.), *Evidence-Based Practice: Toward Optimizing Clinical Outcomes* (pp. 17-33). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-05025-1_2
- Basil, M. C., & Levy, B. D. (2016). Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*, *16*(1), 51-67. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.4>
- Bauer, J. E. (2011). Therapeutic use of fish oils in companion animals. *J Am Vet Med Assoc*, *239*(11), 1441-1451. <https://doi.org/10.2460/javma.239.11.1441>
- Bay-Jensen, A.-C., Bihlet, A., Byrjalsen, I., Andersen, J. R., Riis, B. J., Christiansen, C., Michaelis, M., Guehring, H., Ladel, C., & Karsdal, M. A. (2021). Serum C-reactive protein metabolite (CRPM) is associated with incidence of contralateral knee osteoarthritis. *Sci Rep*, *11*(1), 6583. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86064-x>

- Bay-Jensen, A. C., Liu, Q., Byrjalsen, I., Li, Y., Wang, J., Pedersen, C., Leeming, D. J., Dam, E. B., Zheng, Q., Qvist, P., & Karsdal, M. A. (2011). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISAs) for metalloproteinase derived type II collagen neopeptide, CIIM--increased serum CIIM in subjects with severe radiographic osteoarthritis. *Clin Biochem*, *44*(5-6), 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.01.001>
- Bay-Jensen, A. C., Mobasheri, A., Thudium, C. S., Kraus, V. B., & Karsdal, M. A. (2022). Blood and urine biomarkers in osteoarthritis – an update on cartilage associated type II collagen and aggrecan markers. *Curr Opin Rheumatol*, *34*(1), 54-60. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000845>
- Bay-Jensen, A. C., Reker, D., Kjelgaard-Petersen, C. F., Mobasheri, A., Karsdal, M. A., Ladel, C., Henrotin, Y., & Thudium, C. S. (2016). Osteoarthritis year in review 2015: soluble biomarkers and the BIPED criteria. *Osteoarthritis Cartilage*, *24*(1), 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.10.014>
- Bedson, J., & Croft, P. R. (2008). The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: A systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disord*, *9*(1), 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-116>
- Belda, B., Enomoto, M., Case, B. C., & Lascelles, B. D. X. (2018). Initial evaluation of PetPace activity monitor. *Vet J*, *237*, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.05.011>
- Bellamy, N., Buchanan, W. W., Goldsmith, C. H., Campbell, J., & Stitt, L. W. (1988). Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*, *15*(12), 1833-1840.
- Belli, M., de Oliveira, A. R., de Lima, M. T., Trindade, P. H. E., Steagall, P. V., & Luna, S. P. L. (2021). Clinical validation of the short and long UNESP-Botucatu scales for feline pain assessment. *PeerJ*, *9*, e11225. <https://doi.org/10.7717/peerj.11225>
- Belshaw, Z., Robinson, N. J., Dean, R. S., & Brennan, M. L. (2018b). "I Always Feel Like I Have to Rush..." Pet Owner and Small Animal Veterinary Surgeons' Reflections on Time during Preventative Healthcare Consultations in the United Kingdom. *Vet Sci*, *5*(1), 20. <https://doi.org/10.3390/vetsci5010020>
- Belshaw, Z., & Yeates, J. (2018a). Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. *The Vet J*, *239*, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.07.010>
- Bendinger, T., & Plunkett, N. (2016). Measurement in pain medicine. *BJA Educ*, *16*(9), 310-315. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw014>
- Benito, J., Depuy, V., Hardie, E., Zamprogno, H., Thomson, A., Simpson, W., Roe, S., Hansen, B., & Lascelles, B. D. (2013a). Reliability and discriminatory testing of a client-based metrology instrument, feline musculoskeletal pain index (FMPI) for the evaluation of degenerative joint disease-associated pain in cats. *Vet J*, *196*(3), 368-373. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.12.015>
- Benito, J., Hansen, B., Depuy, V., Davidson, G. S., Thomson, A., Simpson, W., Roe, S., Hardie, E., & Lascelles, B. D. (2013b). Feline musculoskeletal pain index: responsiveness and testing of criterion validity. *J Vet Intern Med*, *27*(3), 474-482. <https://doi.org/10.1111/jvim.12077>
- Bernal, J., Mendiola, J. A., Ibáñez, E., & Cifuentes, A. (2011). Advanced analysis of nutraceuticals. *J Pharm Biomed Anal*, *55*(4), 758-774. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.11.033>
- Bertrand, J., & Held, A. (2017). Role of Proteoglycans in Osteoarthritis. In S. Grässel & A. Aszódi (Eds.), *Cartilage: Volume 2: Pathophysiology* (pp. 63-80). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45803-8_4

- Beths, T., Munn, R., Bauquier, S. H., Mitchell, P., & Whittem, T. (2020). A pilot study of 4CYTETM Epiitalis Forte, a novel nutraceutical, in the management of naturally occurring osteoarthritis in dogs. *Aust. Vet. J.*, *98*(12), 591-595. <https://doi.org/10.1111/avj.13024>
- Bettica, P., Cline, G., Hart, D. J., Meyer, J., & Spector, T. D. (2002). Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum*, *46*(12), 3178-3184. <https://doi.org/10.1002/art.10630>
- Beynen, A. C., & Legerstee, E. (2010). Influence of dietary beta-1,3/1,6-glucans on clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Anim. Vet. Sci.*, *5*(2), 97-101. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2010.97.101>
- Beynen, A. C., Geene, H. W. v., Grim, H. V., Jacobs, P., & Vlerk, T. v. d. (2010). Oral administration of gelatin hydrolysate reduces clinical signs of canine osteoarthritis in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Anim. Vet. Sci.*, *5*(2), 102-106. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2010.102.106>
- Beynen, A. C., Saris, D. H. J., De Jong, L., Staats, M., & Einerhand, A. W. C. (2011). Impact of Dietary Polydextrose on Clinical Signs of Canine Osteoarthritis. *Am J Anim Vet Sci*, *6*(3), 93-99. <https://doi.org/10.3844/ajavsp.2011.93.99>
- Bhathal, A., Spryszak, M., Louizos, C., & Frankel, G. (2017). Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review. *Open Vet J*, *7*(1), 36-49. <https://doi.org/10.4314/ovj.v7i1.6>
- Bierer, T. L., & Bui, L. M. (2002). Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *J. Nutr.*, *132*(6), 1634S-1636S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.6.1634S>
- Blalock, D., Miller, A., Tilley, M., & Wang, J. (2015). Joint instability and osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, *8*, 15-23. <https://doi.org/10.4137/cmamd.S22147>
- Blondeau, N., Lipsky, R. H., Bourourou, M., Duncan, M. W., Gorelick, P. B., & Marini, A. M. (2015). Alpha-linolenic acid: an omega-3 fatty acid with neuroprotective properties-ready for use in the stroke clinic? *Biomed Res Int*, *2015*, 519830. <https://doi.org/10.1155/2015/519830>
- Boileau, C., Martel-Pelletier, J., Caron, J., Msika, P., Guillou, G. B., Baudouin, C., & Pelletier, J. P. (2009). 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*, *11*(2), R41. <https://doi.org/10.1186/ar2649>
- Boileau, C., Martel-Pelletier, J., Caron, J., Paré, F., Troncy, E., Moreau, M., & Pelletier, J. P. (2010). 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*, *69*(6), 1179-1184. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110965>
- Boring, B. L., Ng, B. W., Nanavaty, N., & Mathur, V. A. (2022). Over-Rating Pain is Overrated: A Fundamental Self-Other Bias in Pain Reporting Behavior. *J Pain*, *23*(10), 1779-1789. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.06.002>
- Bound, N. J., Upjohn, M. J., Jackson, S., & Baines, S. J. (2011). Assessment of veterinary practitioners in the British Isles' approaches towards the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec*, *168*(21), 563-563. <https://doi.org/10.1136/vr.d1021>
- Bourdon, B., Contentin, R., Cassé, F., Maspimby, C., Oddoux, S., Noël, A., Legendre, F., Gruchy, N., & Galéra, P. (2021). Marine Collagen Hydrolysates Downregulate the Synthesis of Pro-Catabolic and Pro-Inflammatory Markers of Osteoarthritis and Favor Collagen Production and Metabolic Activity in Equine Articular Chondrocyte Organoids. *Int J Mol Sci*, *22*(2), 580. <https://doi.org/10.3390/ijms22020580>

- Brandt, K. D., Dieppe, P., & Radin, E. (2009). Etiopathogenesis of Osteoarthritis. *Med Clin North Am*, 93(1), 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.08.009>
- Brandt, K. D., Radin, E. L., Dieppe, P. A., & van de Putte, L. (2006). Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Ann Rheum Dis*, 65(10), 1261-1264. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.058347>
- Braun, H. J., & Gold, G. E. (2012). Diagnosis of osteoarthritis: Imaging. *Bone*, 51(2), 278-288. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.019>
- Brioschi, F. A., Di Cesare, F., Gioeni, D., Rabbogliatti, V., Ferrari, F., D'Urso, E. S., Amari, M., & Ravasio, G. (2020). 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*, 10(9), 1505. <https://doi.org/10.3390/ani10091505>
- Brondani, J. T., Luna, S. P., & Padovani, C. R. (2011). Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *Am J Vet Res*, 72(2), 174-183. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.2.174>
- Brondani, J. T., Mama, K. R., Luna, S. P., Wright, B. D., Niyom, S., Ambrosio, J., Vogel, P. R., & Padovani, C. R. (2013). Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Vet Res*, 9, 143. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-143>
- Brown, D. C., Boston, R., Coyne, J. C., & Farrar, J. T. (2009). A novel approach to the use of animals in studies of pain: validation of the canine brief pain inventory in canine bone cancer. *Pain Med*, 10(1), 133-142. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00513.x>
- Brown, D. C., Boston, R. C., Coyne, J. C., & Farrar, J. T. (2008). Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 233(8), 1278-1283. <https://doi.org/10.2460/javma.233.8.1278>
- Brown, D. C., Boston, R. C., & Farrar, J. T. (2013). Comparison of force plate gait analysis and owner assessment of pain using the Canine Brief Pain Inventory in dogs with osteoarthritis. *J Vet Intern Med*, 27(1), 22-30. <https://doi.org/10.1111/jvim.12004>
- Bufalari, A., Adami, C., Angeli, G., & Short, C. (2007). Pain Assessment in Animals. *Vet Res Commun*, 31 Suppl 1, 55-58. <https://doi.org/10.1007/s11259-007-0084-6>
- Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2005). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev*, 45(5), 581-597. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005047>
- Bureau des sciences de la nutrition, & Direction des aliments. (2000). *Normes de preuve pour l'évaluation des aliments visés par des allégations santé*. <https://publications.gc.ca/collections/Collection/H43-53-34-2000F.pdf>
- Burns, P. B., Rohrich, R. J., & Chung, K. C. (2011). The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*, 128(1), 305-310. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171>
- Burri, L., Heggen, K., & Storsve, A. B. (2020). Higher omega-3 index after dietary inclusion of omega-3 phospholipids versus omega-3 triglycerides in Alaskan Huskies. *Vet World*, 13(6), 1167-1173. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1167-1173>
- Buteau, S. (2016). *La méta-analyse : bien plus que le simple calcul d'un effet combiné!* Institut national de santé publique du Québec. <https://www.inspq.qc.ca/bise/la-meta-analyse-bien-plus-que-le-simple-calcul-d-un-effet-combine>
- Butler, M. S. (2004). The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *J Nat Prod*, 67(12), 2141-2153. <https://doi.org/10.1021/np040106y>

- Butler, R. K., & Finn, D. P. (2009). Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol*, 88(3), 184-202. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.003>
- Cachon, T., Frykman, O., Innes, J. F., Lascelles, B. D. X., Okumura, M., Sousa, P., Staffieri, F., Steagall, P. V., & Van Ryssen, B. (2018). Face validity of a proposed tool for staging canine osteoarthritis: Canine OsteoArthritis Staging Tool (COAST). *Vet J*, 235, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.02.017>
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*, 75(3), 645-662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x>
- Caldwell, J., Gardner, I., & Swales, N. (1995). An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Toxicol Pathol*, 23(2), 102-114. <https://doi.org/10.1177/019262339502300202>
- Carrig, C. B. (1997). Diagnostic Imaging of Osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27(4), 777-814. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50080-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50080-5)
- Caterino, C., Aragosa, F., Della Valle, G., Costanza, D., Lamagna, F., Piscitelli, A., Nieddu, A., & Fatone, G. (2021). Clinical efficacy of Curcuvet and Boswellic acid combined with conventional nutraceutical product: An aid to canine osteoarthritis. *PLOS ONE*, 16(5), e0252279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252279>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). *Osteoarthritis (OA)*. [https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm#:~:text=Osteoarthritis%20\(OA\)%20is%20the%20most,underlying%20bone%20begins%20to%20change](https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm#:~:text=Osteoarthritis%20(OA)%20is%20the%20most,underlying%20bone%20begins%20to%20change)
- Centre for Evidence Based Medicine. <http://www.cebm.net>
- Chan, P. S., Caron, J. P., & Orth, M. W. (2005). Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res*, 66(11), 1870-1876. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1870>
- Chan, P. S., Caron, J. P., & Orth, M. W. (2006). Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. *J Rheumatol*, 33(7), 1329-1340.
- Charlesworth, J., Fitzpatrick, J., Perera, N. K. P., & Orchard, J. (2019). Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*, 20(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2525-0>
- Charrette, A., Guthrie, N., & Hilmas, C. J. (2021). Chapter 72 - The regulatory framework for nutraceuticals: North America. In R. C. Gupta, R. Lall, & A. Srivastava (Eds.), *Nutraceuticals (Second Edition)* (pp. 1215-1239). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00072-0>
- Chaudhary, V., Nigam, A. K., Paliwal, A., Singh, M. K., Gour, J. K., & Sinha, V. B. (2021). Chapter 3.1.3 - Omega 3 PUFA. In T. Belwal, S. M. Nabavi, S. F. Nabavi, A. R. Dehpour, & S. Shirooie (Eds.), *Naturally Occurring Chemicals Against Alzheimer's Disease* (pp. 65-82). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819212-2.00005-0>
- Chen, H., Deng, G., Zhou, Q., Chu, X., Su, M., Wei, Y., Li, L., & Zhang, Z. (2020). Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid versus α -linolenic acid supplementation on cardiometabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*, 11(3), 1919-1932. <https://doi.org/10.1039/c9fo03052b>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>

- Chen, Z., Tato, C. M., Muul, L., Laurence, A., & O'Shea, J. J. (2007). Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheumatol*, *56*(9), 2936-2946. <https://doi.org/10.1002/art.22866>
- Cheng, T., Ding, S., Liu, S., Li, X., Tang, X., & Sun, L. (2021). Resolvin D1 Improves the Treg/Th17 Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus Through miR-30e-5p. *Front Immunol*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.668760>
- Chibnall, J. T., & Tait, R. C. (2001). Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. *Pain*, *92*(1), 173-186. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00485-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00485-1)
- Chopra, A. S., Lordan, R., Horbańczuk, O. K., Atanasov, A. G., Chopra, I., Horbańczuk, J. O., Jóźwik, A., Huang, L., Pirgozliev, V., Banach, M., Battino, M., & Arkells, N. (2022). The current use and evolving landscape of nutraceuticals. *Pharmacol Res*, *175*, 106001. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106001>
- Chu, K. L., Chandran, P., Joshi, S. K., Jarvis, M. F., Kym, P. R., & McGaraughty, S. (2011). TRPV1-related modulation of spinal neuronal activity and behavior in a rat model of osteoarthritic pain. *Brain Res*, *1369*, 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.101>
- Clarke, S. P., Mellor, D., Clements, D. N., Gemmill, T., Farrell, M., Carmichael, S., & Bennett, D. (2005). Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Vet Rec*, *157*(25), 793-799. <https://doi.org/10.1136/vr.157.25.793>
- Cockcroft, P. D., & Holmes, M. A. (2003). *Handbook of Evidence-based Veterinary Medicine* (1e éd. ed.). Blackwell Publishing Ltd.
- Cohen, J. (1992). Statistical Power Analysis. *Curr Dir Psychol Sci*, *1*(3), 98-101. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10768783>
- Cohn, L. D., & Becker, B. J. (2003). How meta-analysis increases statistical power. *Psychol Methods*, *8*, 243-253. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.8.3.243>
- Colletti, A., & Cicero, A. F. G. (2021). Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*, *22*(23). <https://doi.org/10.3390/ijms222312920>
- Comblain, F., Barthelemy, N., Lefebvre, M., Schwartz, C., Lesponne, I., Serisier, S., Feugier, A., Balligand, M., & Henrotin, Y. (2017). 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.*, *13*(1), 395. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1317-8>
- Conaghan, P. G., Hunter, D. J., Maillefert, J. F., Reichmann, W. M., & Losina, E. (2011). Summary and recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis Assessment of Structural Change Working Group. *Osteoarthritis Cartilage*, *19*(5), 606-610. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.02.018>
- Conn, V. S., Valentine, J. C., Cooper, H. M., & Rantz, M. J. (2003). Grey Literature in Meta-Analyses. *Nursing Research*, *52*(4), 256-261. https://journals.lww.com/nursingresearchonline/Fulltext/2003/07000/Grey_Literature_in_Meta_Analyses.8.aspx
- Conrozier, T., Carlier, M. C., Mathieu, P., Colson, F., Debard, A. L., Richard, S., Favret, H., Bienvenu, J., & Vignon, E. (2000). Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. *Ann Rheum Dis*, *59*(10), 828-831. <https://doi.org/10.1136/ard.59.10.828>

- Conrozier, T., Poole, A. R., Ferrand, F., Mathieu, P., Vincent, F., Piperno, M., Verret, C., Ionescu, M., & Vignon, E. (2008). Serum concentrations of type II collagen biomarkers (C2C, C1, 2C and CPII) suggest different pathophysiologies in patients with hip osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 26(3), 430-435.
- Cook, J. L., Kuroki, K., Visco, D., Pelletier, J. P., Schulz, L., & Lafeber, F. P. J. G. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog. *Osteoarthritis Cartilage*, 18, S66-S79. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.04.017>
- Cook, J. L., & Payne, J. T. (1997). Surgical Treatment of Osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27(4), 931-944. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(97\)50087-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50087-8)
- Corbee, R. J., Barnier, M. M., van de Lest, C. H., & Hazewinkel, H. A. (2013). The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 97(5), 846-853. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2012.01329.x>
- Cowen, R., Stasiowska, M. K., Laycock, H., & Bantel, C. (2015). Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*, 70(7), 828-847. <https://doi.org/10.1111/anae.13018>
- Creamer, P. (2000). Osteoarthritis pain and its treatment. *Curr Opin Rheumatol*, 12(5).
- D'Adamo, S., Cetrullo, S., Panichi, V., Mariani, E., Flamigni, F., & Borzi, R. M. (2020). Nutraceutical Activity in Osteoarthritis Biology: A Focus on the Nutrigenomic Role. *Cells*, 9(5), 1232. <https://doi.org/10.3390/cells9051232>
- D'Altilio, M., Peal, A., Alvey, M., Simms, C., Curtsinger, A., Gupta, R. C., Canerdy, T. D., Goad, J. T., Bagchi, M., & Bagchi, D. (2007). Therapeutic Efficacy and Safety of Undenatured Type II Collagen Singly or in Combination with Glucosamine and Chondroitin in Arthritic Dogs. *Toxicol Mech Methods*, 17(4), 189-196. <https://doi.org/10.1080/15376510600910469>
- Davey, J., Turner, R. M., Clarke, M. J., & Higgins, J. P. T. (2011). Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: a cross-sectional, descriptive analysis. *BMC Med Res Methodol*, 11(1), 160. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-160>
- de Bakker, E., Stroobants, V., VanDael, F., Van Ryssen, B., & Meyer, E. (2017). Canine synovial fluid biomarkers for early detection and monitoring of osteoarthritis. *Vet Rec*, 180(13), 328-329. <https://doi.org/10.1136/vr.103982>
- de Oliveira Galassi, T., Fernandes, P. F., Salgado, A. S. I., Cidral-Filho, F. J., Piovezan, A. P., Lüdtke, D. D., Mack, J. M., Weber, K. A., Reed, W. R., Bobinski, F., & Martins, D. F. (2022). Preventive Supplementation of Omega-3 Reduces Pain and Pro-inflammatory Cytokines in a Mouse Model of Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Front Integr Neurosci*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.840249>
- Deeks, J. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., & on behalf of the Cochrane Statistical Methods, G. (2019). Analysing data and undertaking meta-analyses. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (pp. 241-284). <https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch10>
- Deitos, A., Dussán-Sarria, J. A., de Souza, A., Medeiros, L., da Graça Tarragô, M., Sehn, F., Chassot, M., Zanette, S., Schwertner, A., Fregni, F., Torres, I. L. S., & Caumo, W. (2015). Clinical Value of Serum Neuroplasticity Mediators in Identifying the Central Sensitivity Syndrome in Patients With Chronic Pain With and Without Structural Pathology. *Clin J Pain*, 31(11), 959-967. <https://doi.org/10.1097/ajp.000000000000194>

- Deparle, L. A., Gupta, R. C., Canerdy, T. D., Goad, J. T., D'Altilio, M., Bagchi, M., & Bagchi, D. (2005). Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 28(4), 385-390. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00668.x>
- Dobenecker, B., Beetz, Y., & Kienzle, E. (2002). 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*, 132(6 Suppl 2), 1690s-1691s. <https://doi.org/10.1093/jn/132.6.1690S>
- Dominguez, T. E., Kaur, K., & Burri, L. (2021). Enhanced omega-3 index after long- versus short-chain omega-3 fatty acid supplementation in dogs. *Vet Med Sci*, 7(2), 370-377. <https://doi.org/10.1002/vms3.369>
- Doody, O., & E. Bailey, M. (2017). Pain and pain assessment in people with intellectual disability: Issues and challenges in practice. *Br J Learn Disabil*, 45(3), 157-165. <https://doi.org/10.1111/bld.12189>
- Döring, D., Roscher, A., Scheipl, F., Küchenhoff, H., & Erhard, M. H. (2009). Fear-related behaviour of dogs in veterinary practice. *Vet J*, 182(1), 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.05.006>
- Dreier, R. (2010). Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther*, 12(5), 216. <https://doi.org/10.1186/ar3117>
- Drendel, A. L., Kelly, B. T., & Ali, S. (2011). Pain Assessment for Children: Overcoming Challenges and Optimizing Care. *Pediatr Emerg Care*, 27(8), 773-781.
- Dufield, D. R., Nemirovskiy, O. V., Jennings, M. G., Tortorella, M. D., Malfait, A. M., & Mathews, W. R. (2010). An immunoaffinity liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for detection of endogenous aggrecan fragments in biological fluids: Use as a biomarker for aggrecanase activity and cartilage degradation. *Anal Biochem*, 406(2), 113-123. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2010.06.044>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and Fill: A Simple Funnel-Plot-Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics*, 56(2), 455-463. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2000.00455.x>
- Dwan, K., Altman, D. G., Arnaiz, J. A., Bloom, J., Chan, A.-W., Cronin, E., Decullier, E., Easterbrook, P. J., Von Elm, E., Gamble, C., Ghersi, D., Ioannidis, J. P. A., Simes, J., & Williamson, P. R. (2008). Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias. *PLOS ONE*, 3(8), e3081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003081>
- Dwyer, J. T., Coates, P. M., & Smith, M. J. (2018). Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/nu10010041>
- Elsevier. (2022). What is peer review? <https://www.elsevier.com/reviewers/what-is-peer-review>
- Engelhardt, G., Bögel, R., Schnitzler, C., & Utzmann, R. (1996). Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II. In vivo findings. *Biochem Pharmacol*, 51(1), 29-38. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02110-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02110-8)
- Enomoto, M., Lascelles, B. D. X., Robertson, J. B., & Gruen, M. E. (2022). Refinement of the Feline Musculoskeletal Pain Index (FMPI) and development of the short-form FMPI. *J Feline Med Surg*, 24(2), 142-151. <https://doi.org/10.1177/1098612x211011984>
- Epstein, M., Rodan, I., Griffenhagen, G., Kadrlík, J., Petty, M., Robertson, S., & Simpson, W. (2015). 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 51(2), 67-84. <https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-7331>

- Ersoy, Y., Ozerol, E., Baysal, O., Temel, I., MacWalter, R. S., Meral, U., & Altay, Z. E. (2002). Serum nitrate and nitrite levels in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, *61*(1), 76-78. <https://doi.org/10.1136/ard.61.1.76>
- Evangelista, M. C., Benito, J., Monteiro, B. P., Watanabe, R., Doodnaught, G. M., Pang, D. S. J., & Steagall, P. V. (2020). Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. *PeerJ*, *8*, e8967. <https://doi.org/10.7717/peerj.8967>
- Evangelista, M. C., & Steagall, P. V. (2021). Agreement and reliability of the Feline Grimace Scale among cat owners, veterinarians, veterinary students and nurses. *Sci Rep*, *11*(1), 5262. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84696-7>
- Evangelista, M. C., Watanabe, R., Leung, V. S. Y., Monteiro, B. P., O'Toole, E., Pang, D. S. J., & Steagall, P. V. (2019). Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Sci Rep*, *9*(1), 19128. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55693-8>
- Eysenck, H. J. (1994). Systematic Reviews: Meta-analysis and its problems. *BMJ*, *309*(6957), 789-792. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6957.789>
- Fahmi, H., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.-P., & Kapoor, M. (2011). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in osteoarthritis. *Mod Rheumatol*, *21*(1), 1-9. <https://doi.org/10.3109/s10165-010-0347-x>
- Falodun, A. (2010). Herbal medicine in Africa-distribution, standardization and prospects. *Res J Phytochem*, *4*(3), 154-161.
- Farhangnia, P., & Akbarpour, M. (2022). Immunological Tolerance. In N. Rezaei (Ed.), *Encyclopedia of Infection and Immunity* (pp. 206-220). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00165-8>
- Faria, A. M., Weiner, H. L., da Cunha, A. P., Quintana, F., & Wu, H. (2005). Oral tolerance. *Immunol Rev*, *206*, 232-259. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x>
- Fattori, V., Pinho-Ribeiro, F. A., Staurengo-Ferrari, L., Borghi, S. M., Rossaneis, A. C., Casagrande, R., & Verri Jr., W. A. (2019). The specialised pro-resolving lipid mediator maresin 1 reduces inflammatory pain with a long-lasting analgesic effect. *Br J Pharmacol*, *176*(11), 1728-1744. <https://doi.org/10.1111/bph.14647>
- Fautrel, B., Hilliquin, P., Rozenberg, S., Allaert, F.-A., Coste, P., Leclerc, A., & Rossignol, M. (2005). Impact of osteoarthritis: results of a nationwide survey of 10,000 patients consulting for OA. *Joint Bone Spine*, *72*(3), 235-240. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.08.009>
- Feinstein, A. R. (1995). Meta-analysis: Statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol*, *48*(1), 71-79. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00110-C](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00110-C)
- Felson, D. T. (1992). Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol*, *45*(8), 885-892. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90072-u](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90072-u)
- Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A., Hirsch, R., Helmick, C. G., Jordan, J. M., Kington, R. S., Lane, N. E., Nevitt, M. C., Zhang, Y., Sowers, M., McAlindon, T., Spector, T. D., Poole, A. R., Yanovski, S. Z., Ateshian, G., Sharma, L., Buckwalter, J. A., Brandt, K. D., & Fries, J. F. (2000). Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med*, *133*(8), 635-646. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>
- Fernández-Martín, S., González-Cantalapiedra, A., Permuy, M., García-González, M., López-Peña, M., & Muñoz, F. (2021). Histomorphometric Quantitative Evaluation of Long-Term Risedronate Use in a Knee Osteoarthritis Rabbit Model. *Front Vet Sci*, *8*, 669815. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.669815>

- Field, A. P., & Gillett, R. (2010). How to do a meta-analysis. *Br J Math Stat Psychol*, 63(3), 665-694. <https://doi.org/10.1348/000711010X502733>
- Filková, M., Senolt, L., Braun, M., Hulejová, H., Pavelková, A., Sléglová, O., Kupka, K., Gatterová, J., & Pavelka, K. (2009). Serum hyaluronic acid as a potential marker with a predictive value for further radiographic progression of hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 17(12), 1615-1619. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.06.002>
- Firth, A. M., & Haldane, S. L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 214(5), 651-659.
- Fitzpatrick, K. C. (2004). Regulatory issues related to functional foods and natural health products in Canada: possible implications for manufacturers of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr*, 79(6), 1217S-1220S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.6.1217S>
- Fleck, A., Gupta, R., Jt, G., Ma, L., Canerdy, T., & Sr, K. (2014). Anti-Arthritic Efficacy And Safety Of Crominex® 3+ (Trivalent Chromium, Phyllanthus emblica Extract, And Shilajit) In Moderately Arthritic Dogs. *J. Vet. Sci. Anim. Husb.*, 1(4), 101. <https://doi.org/10.15744/2348-9790.1.401>
- Fox, S. M. (2013). *Pain management in small animal medicine* (1st ed.). CRC Press.
- Fritsch, D. A., Allen, T. A., Dodd, C. E., Jewell, D. E., Sixby, K. A., Leventhal, P. S., Brejda, J., & Hahn, K. A. (2010b). 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.*, 236(5), 535-539. <https://doi.org/10.2460/javma.236.5.535>
- Fritsch, D. A., Allen, T. A., Dodd, C. E., Jewell, D. E., Sixby, K. A., Leventhal, P. S., & Hahn, K. A. (2010a). Dose-titration effects of fish oil in osteoarthritic dogs. *J Vet Intern Med*, 24(5), 1020-1026. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0572.x>
- Fu, K., Robbins, S. R., & McDougall, J. J. (2018). Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology*, 57(suppl_4), iv43-iv50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex419>
- Gagnon, A., Brown, D., Moreau, M., Lussier, B., Otis, C., & Troncy, E. (2017). Therapeutic response analysis in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Vet Anaesth Alalg*, 44(6), 1373-1381. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.07.008>
- Gamble, L. J., Boesch, J., Frye, C., Schwark, W., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E., & Wakshlag, J. (2018). Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front. Vet. Sci.*, 5(165). <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
- Garnero, P., Piperno, M., Gineyts, E., Christgau, S., Delmas, P. D., & Vignon, E. (2001). Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis*, 60(6), 619-626. <https://doi.org/10.1136/ard.60.6.619>
- Gauci, S. J., Stanton, H., Little, C. B., & Fosang, A. J. (2017). Proteoglycan and Collagen Degradation in Osteoarthritis. In S. Grässel & A. Aszódi (Eds.), *Cartilage: Volume 2: Pathophysiology* (pp. 41-61). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45803-8_3
- Gavenis, K., Schumacher, C., Schneider, U., Eisfeld, J., Mollenhauer, J., & Schmidt-Rohlfing, B. (2009). Expression of ion channels of the TRP family in articular chondrocytes from osteoarthritic patients: changes between native and in vitro propagated chondrocytes. *Mol Cell Biochem*, 321(1), 135-143. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9927-x>
- Gelber, A. C., Hochberg, M. C., Mead, L. A., Wang, N. Y., Wigley, F. M., & Klag, M. J. (2000). Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med*, 133(5), 321-328. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00007>

- Gelber, R. D., & Goldhirsch, A. (1991). Meta-analysis: The fashion of summing-up evidence: Part I. Rationale and Conduct. *Ann Oncol*, 2(7), 461-468. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a057993>
- Germaschewski, F. M., Matheny, C. J., Larkin, J., Liu, F., Thomas, L. R., Saunders, J. S., Sully, K., Whittall, C., Boyle, Y., Peters, G., & Graham, N. M. (2014). Quantitation OF ARGS aggrecan fragments in synovial fluid, serum and urine from osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage*, 22(5), 690-697. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.02.930>
- Gerster, H. (1998). Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res*, 68(3), 159-173.
- Gerwin, N., Bendele, A. M., Glasson, S., & Carlson, C. S. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis Cartilage*, 18, S24-S34. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.030>
- Ghai, B., Makkar, J. K., & Wig, J. (2008). Postoperative pain assessment in preverbal children and children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*, 18(6), 462-477. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02433.x>
- Giera, M., Serhan, C. N., Mayboroda, O. A., Kloppenburg, M., Deelder, A. M., Toes, R. E., & Ioan-Facsinay, A. (2012). Pro-resolving lipid mediators are present in the joints of osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage*, 20, S239. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.393>
- Gingerich, D. A., & Strobel, J. D. (2003). Use of client-specific outcome measures to assess treatment effects in geriatric, arthritic dogs: controlled clinical evaluation of a nutraceutical. *Vet Ther*, 4(1), 56-66.
- Glasson, S. S., Chambers, M. G., Van Den Berg, W. B., & Little, C. B. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage*, 18, S17-S23. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.025>
- Glyn-Jones, S., Palmer, A. J. R., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H., & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. *Lancet*, 386(9991), 376-387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
- Godfrey, D. R. (2005). Osteoarthritis in cats: a retrospective radiological study. *J Small Anim Pract*, 46(9), 425-429. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00340.x>
- Goffin, K., van Maris, M., & Corbee, R. J. (2017). Effects of matrix on plasma levels of EPA and DHA in dogs. *J Nutr Sci*, 6, e37. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.30>
- Goldenberg, D. L., Egan, M. S., & Cohen, A. S. (1982). Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol*, 9(2), 204-209.
- Goldring, M. B., & Goldring, S. R. (2007). Osteoarthritis. *J Cell Physiol*, 213(3), 626-634. <https://doi.org/doi.org/10.1002/jcp.21258>
- Goode, A. P., Schwartz, T. A., Kraus, V. B., Huebner, J. L., George, S. Z., Cleveland, R. J., Gracely, R., Jimenez, M., DeFrate, L. E., Chen, J., Golightly, Y. M., & Jordan, J. M. (2020). Inflammatory, Structural, and Pain Biochemical Biomarkers May Reflect Radiographic Disc Space Narrowing: The Johnston County Osteoarthritis Project. *J Orthop Res*, 38(5), 1027-1037. <https://doi.org/10.1002/jor.24534>
- Gordon, W. J., Conzemius, M. G., Riedesel, E., Besancon, M. F., Evans, R., Wilke, V., & Ritter, M. J. (2003). The relationship between limb function and radiographic osteoarthrosis in dogs with stifle osteoarthrosis. *Vet Surg*, 32(5), 451-454. <https://doi.org/10.1053/jvet.2003.50051>

- Gossell-Williams, M., Simon, O., & West, M. (2006). The past and present use of plants for medicines. *West Indian Med J*, 55, 217-218. <https://doi.org/10.1590/S0043-31442006000400002>
- Gouvernement du Canada. (2002). *Document de politique - Produits nutraceutiques/aliments fonctionnels et les allégations relatives aux effets sur la santé liées aux aliments*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/etiquetage-aliments/allegations-sante/produits-nutraceutiques-aliments-fonctionnels-allegations-relatives-effets-sante-liees-aliments-document-politique.html#a3>
- Gouvernement du Canada. (2016). *About Natural Health Products*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/regulation/about-products.html#a2>
- Gouvernement du Canada. (2017). Produits de santé animale. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/resistance-aux-antibiotiques-antimicrobiens/animaux/produits-veterinaires-sante.html#a2>
- Gouvernement du Canada. (2020). *Osteoarthritis in Canada*. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/osteoarthritis.html>
- Gouvernement du Canada. (2022a). *Règlement sur les produits de santé naturels*. DORS/2003-196. <https://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/page-1.html#h-688893>
- Gouvernement du Canada. (2022b). *Produits de santé naturels*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance.html>
- Gouvernement du Canada. (2022c). *Règlement sur les produits de santé naturels au Canada*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/reglement.html>
- Gouvernement du Canada. (2022d). *Liste des substances permises*. <https://health-products.canada.ca/vhp-psa/fr/substance-list>
- Gouvernement du Canada. (2022e). *Classification des produits destinés aux animaux*. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-veterinaires/legislation-lignes-directrices/lignes-directrices/classification-produits-destines-animaux.html>
- Gouvernement du Canada. (2022f). *À Propos du Programme de Notification PSA*. <https://health-products.canada.ca/vhp-psa/fr/about/9>
- Gowler, P. R. W., Li, L., Woodhams, S. G., Bennett, A. J., Suzuki, R., Walsh, D. A., & Chapman, V. (2020). Peripheral brain-derived neurotrophic factor contributes to chronic osteoarthritis joint pain. *Pain*, 161(1), 61-73. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001694>
- Grand View Research. (2022a). *Nutraceuticals Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Dietary Supplements, Functional Food, Functional Beverages), By Region (North America, Europe, APAC, CSA, MEA), And Segment Forecasts, 2021 – 2030*. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/nutraceuticals-market>
- Grand View Research. (2022b). *Veterinary Dietary Supplements Market Size, Share & Trends Analysis Report By Animal Type (Livestock, Companion), By Application, By Type, By Dosage Form, By Distribution Channel, By Region, And Segment Forecasts, 2021 – 2028*. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/veterinary-dietary-supplements-market-report>
- Grant, M. J., & Booth, A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J*, 26(2), 91-108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>

- Gruen, M. E., Griffith, E., Thomson, A., Simpson, W., & Lascelles, B. D. (2014). Detection of clinically relevant pain relief in cats with degenerative joint disease associated pain. *J Vet Intern Med*, 28(2), 346-350. <https://doi.org/10.1111/jvim.12312>
- Gruen, M. E., Samson, D. R., & Lascelles, B. D. X. (2019). Functional linear modeling of activity data shows analgesic-mediated improved sleep in dogs with spontaneous osteoarthritis pain. *Sci Rep*, 9(1), 14192. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50623-0>
- Grundmann, O., Kumar, P., Rogge, M., & Committee, A. P. P. (2022). Regulation of Dietary Supplements and Nutraceutical Products in the United States: An Argument for Greater Oversight and Uniform Standards. *J Clin Pharmacol*, 62(1), 14-16. <https://doi.org/10.1002/jcph.1982>
- Guan, J., Liu, Z., Li, F., Feng, J. S., Wang, H. J., Chu, J. G., Song, Y. Z., Xie, L., & Ding, L. B. (2015). Increased Synovial Fluid YKL-40 Levels are Linked with Symptomatic Severity in Knee Osteoarthritis Patients. *Clin Lab*, 61(8), 991-997. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150135>
- Guillot, M., Gravel, P., Gauthier, M.-L., Leblond, H., Tremblay, M., Rossignol, S., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.-P., de Guise, J. A., & Troncy, E. (2014). Coxofemoral joint kinematics using video fluoroscopic images of treadmill-walking cats: development of a technique to assess osteoarthritis-associated disability. *J Feline Med Surg*, 17(2), 134-143. <https://doi.org/10.1177/1098612X14537261>
- Guillot, M., Moreau, M., d'Anjou, M.-A., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.-P., & Troncy, E. (2012). Evaluation of Osteoarthritis in Cats: Novel Information from a Pilot Study. *Vet Surg*, 41(3), 328-335. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2012.00976.x>
- Guillot, M., Moreau, M., Heit, M., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J. P., & Troncy, E. (2013). Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. *Vet J*, 196(3), 360-367. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.009>
- Guillot, M., Rialland, P., Nadeau, M., Del Castillo, J. R., Gauvin, D., & Troncy, E. (2011). Pain induced by a minor medical procedure (bone marrow aspiration) in dogs: comparison of pain scales in a pilot study. *J Vet Intern Med*, 25(5), 1050-1056. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00786.x>
- Gupta, R. C., Canerdy, T. D., Lindley, J., Konemann, M., Minniear, J., Carroll, B. A., Hendrick, C., Goad, J. T., Rohde, K., Doss, R., Bagchi, M., & Bagchi, D. (2012). 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*, 96(5), 770-777. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2011.01166.x>
- Hansen, B. D. (2003). Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies. *ILAR Journal*, 44(3), 197-205. <https://doi.org/10.1093/ilar.44.3.197>
- Haraden, C. A., Huebner, J. L., Hsueh, M.-F., Li, Y.-J., & Kraus, V. B. (2019). Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Res Ther*, 21(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>
- Harari, J. (2018). *Osteoarthritis (Degenerative Joint Disease)*. MSD Manual Veterinary Manual. <https://www.msdsmanual.com/dog-owners/bone,-joint,-and-muscle-disorders-of-dogs/osteoarthritis-degenerative-joint-disease#:~:text=The%20joint%20cartilage%20in%20freely,bony%20outgrowths%20around%20the%20joint.>
- Hashimoto, A., Hayashi, I., Murakami, Y., Sato, Y., Kitasato, H., Matsushita, R., Iizuka, N., Urabe, K., Itoman, M., Hirohata, S., & Endo, H. (2007). Antiinflammatory mediator lipoxin A4

- and its receptor in synovitis of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 34(11), 2144-2153.
- He, B. H., Christin, M., Mouchbahani-Constance, S., Davidova, A., & Sharif-Naeini, R. (2017). Mechanosensitive ion channels in articular nociceptors drive mechanical allodynia in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 25(12), 2091-2099. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.012>
- He, G., Chen, X., Zhang, G., Lin, H., Li, R., & Wu, X. (2014). Detection of urine C2C and trace element level in patients with knee osteoarthritis. *Cell Biochem Biophys*, 70(1), 475-479. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9943-2>
- Health Evidence™ (2009). Concevoir une stratégie de recherche efficace. <https://healthevidence.org/practice-tools.aspx#PT2>
- Hedges, L. V., & Pigott, T. D. (2001). The power of statistical tests in meta-analysis. *Psychol Methods*, 6, 203-217. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.6.3.203>
- Henrotin, Y. (2022). Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage*, 30(2), 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.001>
- Henrotin, Y., Gharbi, M., Mazzucchelli, G., Dubuc, J. E., De Pauw, E., & Deberg, M. (2012). Fibulin 3 peptides Fib3-1 and Fib3-2 are potential biomarkers of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 64(7), 2260-2267. <https://doi.org/10.1002/art.34392>
- Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., Lezama-García, K., & Olmos-Hernandez, A. (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *Int J Vet Sci Med*, 7(1), 43-54. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1680044>
- Hielm-Björkman, A. K., Kapatkin, A. S., & Rita, H. J. (2011). Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. *Am J Vet Res*, 72(5), 601-607. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.5.601>
- Hielm-Björkman, A. K., Rita, H., & Tulamo, R. M. (2009a). Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *Am J Vet Res*, 70(6), 727-734. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.6.727>
- Hielm-Björkman, A. K., Roine, J., Elo, K., Lappalainen, A., Junnila, J., & Laitinen-Vapaavuori, O. (2012). 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.*, 8, 157. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-157>
- Hielm-Björkman, A. K., Tulamo, R.-M., Salonen, H., & Raekallio, M. (2009b). Evaluating Complementary Therapies for Canine Osteoarthritis Part I: Green-lipped Mussel (*Perna canaliculus*). *Evid Based Complement Alternat Med*, 6(3), 365-373. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem136>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Brit Med J*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Hoffman, K. M., Trawalter, S., Axt, J. R., & Oliver, M. N. (2016). Racial bias in pain assessment and treatment recommendations, and false beliefs about biological differences between blacks and whites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(16), 4296-4301. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516047113>

- Holden, E., Calvo, G., Collins, M., Bell, A., Reid, J., Scott, E. M., & Nolan, A. M. (2014). Evaluation of facial expression in acute pain in cats. *J Small Anim Pract*, *55*(12), 615-621. <https://doi.org/10.1111/jsap.12283>
- Hollander, A. P., Heathfield, T. F., Webber, C., Iwata, Y., Bourne, R., Rorabeck, C., & Poole, A. R. (1994). Increased damage to type II collagen in osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. *J Clin Invest*, *93*(4), 1722-1732. <https://doi.org/10.1172/JCI117156>
- Holmes, M. A., & Ramey, D. W. (2007). An Introduction to Evidence-Based Veterinary Medicine. *Vet Clin North Am Equine Pract*, *23*(2), 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2007.03.001>
- Holton, L., Reid, J., Scott, E. M., Pawson, P., & Nolan, A. (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec*, *148*(17), 525-531. <https://doi.org/10.1136/vr.148.17.525>
- Holton, L. L., Scott, E. M., Nolan, A. M., Reid, J., & Welsh, E. (1998a). Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract*, *39*(10), 469-474. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03681.x>
- Holton, L. L., Scott, E. M., Nolan, A. M., Reid, J., Welsh, E., & Flaherty, D. (1998b). Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, *212*(1), 61-66.
- Huang, J., Burston, J. J., Li, L., Ashraf, S., Mapp, P. I., Bennett, A. J., Ravipati, S., Pousinis, P., Barrett, D. A., Scammell, B. E., & Chapman, V. (2017). Targeting the D Series Resolvin Receptor System for the Treatment of Osteoarthritis Pain. *Arthritis Rheumatol*, *69*(5), 996-1008. <https://doi.org/10.1002/art.40001>
- Huang, Y., Tang, J., Tam, W. W., Mao, C., Yuan, J., Di, M., & Yang, Z. (2016). Comparing the Overall Result and Interaction in Aggregate Data Meta-Analysis and Individual Patient Data Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, *95*(14), e3312. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000003312>
- Hudson, J., Slater, M., Taylor, L., Scott, H., & Kerwin, S. (2004). Assessing repeatability and validity of a visual analogue scale questionnaire for use in assessing pain and lameness in dogs. *Am J Vet Res*, *65*, 1634-1643. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1634>
- Huebner, J. L., Bay-Jensen, A. C., Huffman, K. M., He, Y., Leeming, D. J., McDaniel, G. E., Karsdal, M. A., & Kraus, V. B. (2014). Alpha C-telopeptide of type I collagen is associated with subchondral bone turnover and predicts progression of joint space narrowing and osteophytes in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*, *66*(9), 2440-2449. <https://doi.org/10.1002/art.38739>
- Hunt, J. (2014). Pain assessment in small animal practice. *Companion Animal*, *19*(3), 125-129. <https://doi.org/10.12968/coan.2014.19.3.125>
- Hunter, D. J., & Bierma-Zeinstra, S. (2019). Osteoarthritis. *Lancet*, *393*(10182), 1745-1759. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30417-9)
- Hunter, D. J., & Felson, D. T. (2006). Osteoarthritis. *Brit Med J*, *332*(7542), 639-642. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7542.639>
- Hunter, D. J., Nevitt, M., Losina, E., & Kraus, V. (2014). Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *28*(1), 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.007>
- Hunter, J. E., & Schmidt, F. L. (1990). *Methods of meta-analysis: Correcting error and bias in research findings*. Sage Publications, Inc.
- Hwang, S. M., Kim, Y. U., Kim, J. K., Chun, Y. S., Kwon, Y. S., Ku, S. K., & Song, C. H. (2022). Preventive and Therapeutic Effects of Krill Oil on Obesity and Obesity-Induced Metabolic

- Syndromes in High-Fat Diet-Fed Mice. *Mar Drugs*, 20(8).
<https://doi.org/10.3390/md20080483>
- Imagawa, K., de Andrés, M. C., Hashimoto, K., Pitt, D., Itoi, E., Goldring, M. B., Roach, H. I., & Oreffo, R. O. (2011). The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibitor on primary human chondrocytes--implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun*, 405(3), 362-367.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.01.007>
- Imhoff, D. J., Gordon-Evans, W. J., Evans, R. B., Johnson, A. L., Griffon, D. J., & Swanson, K. S. (2011). 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*, 40(2), 228-232. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00788.x>
- Impellizzeri, J. A., Tetrick, M. A., & Muir, P. (2000). Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 216(7), 1089-1091.
<https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.1089>
- Ingram, M., & Symmons, D. P. M. (2018). The burden of musculoskeletal conditions. *Medicine*, 46(3), 152-155. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.12.005>
- Innes, J. F., Fuller, C. J., Grover, E. R., Kelly, A. L., & Burn, J. F. (2003). Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec*, 152(15), 457-460. <https://doi.org/10.1136/vr.152.15.457>
- Isaka, S., Someya, A., Nakamura, S., Naito, K., Nozawa, M., Inoue, N., Sugihara, F., Nagaoka, I., & Kaneko, K. (2017). Evaluation of the effect of oral administration of collagen peptides on an experimental rat osteoarthritis model. *Exp Ther Med*, 13(6), 2699-2706.
<https://doi.org/10.3892/etm.2017.4310>
- Ishiguro, N., Ito, T., Ito, H., Iwata, H., Jugessur, H., Ionescu, M., & Poole, A. R. (1999). Relationship of matrix metalloproteinases and their inhibitors to cartilage proteoglycan and collagen turnover: analyses of synovial fluid from patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 42(1), 129-136. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199901\)42:1<129::Aid-anr16>3.0.Co;2-4](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199901)42:1<129::Aid-anr16>3.0.Co;2-4)
- Jabbari, M., Barati, M., Khodaei, M., Babashahi, M., Kalhori, A., Tahmassian, A. H., Mosharkesh, E., Arzhang, P., & Eini-Zinab, H. (2022). Is collagen supplementation friend or foe in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? A comprehensive systematic review. *Int J Rheum Dis*, 25(9), 973-981. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14382>
- Jean Carr, B., & Dycus, D. (2016). Canine Gait Analysis. *Today's veterinary practice*(Mar/Apr), 93-100. https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2016/05/2016-0304_Rehab-Gait-Analysis.pdf
- Johansen, J. S., Hvolris, J., Hansen, M., Backer, V., Lorenzen, I., & Price, P. A. (1996). Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. *Br J Rheumatol*, 35(6), 553-559. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.6.553>
- Johnson, V. L., & Hunter, D. J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 28(1), 5-15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>
- Johnston, S. A. (1997). Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27(4), 699-723. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50076-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50076-3)
- Jones, G. M. C., Pitsillides, A. A., & Meeson, R. L. (2022). Moving Beyond the Limits of Detection: The Past, the Present, and the Future of Diagnostic Imaging in Canine Osteoarthritis. *Front Vet Sci*, 9, 789898. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.789898>

- Jones, J., Sim, T. F., & Hughes, J. (2017). Pain Assessment of Elderly Patients with Cognitive Impairment in the Emergency Department: Implications for Pain Management-A Narrative Review of Current Practices. *Pharmacy (Basel)*, 5(2), 30. <https://doi.org/10.3390/pharmacy5020030>
- Jordan, K. M., Syddall, H. E., Garner, P., Gineyts, E., Dennison, E. M., Sayer, A. A., Delmas, P. D., Cooper, C., & Arden, N. K. (2006). Urinary CTX-II and glucosyl-galactosyl-pyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men. *Ann Rheum Dis*, 65(7), 871-877. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.042895>
- Jung, M., Christgau, S., Lukoschek, M., Henriksen, D., & Richter, W. (2004). Increased urinary concentration of collagen type II C-telopeptide fragments in patients with osteoarthritis. *Pathobiology*, 71(2), 70-76. <https://doi.org/10.1159/000074419>
- Kalogerou, M., Ioannou, S., Kolovos, P., Prokopiou, E., Potamiti, L., Kyriacou, K., Panagiotidis, M., Ioannou, M., Fella, E., Worth, E. P., & Georgiou, T. (2022). Omega-3 fatty acids promote neuroprotection, decreased apoptosis and reduced glial cell activation in the retina of a mouse model of OPA1-related autosomal dominant optic atrophy. *Exp Eye Res*, 215, 108901. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108901>
- Kalra, E. K. (2003). Nutraceutical--definition and introduction. *AAPS PharmSci*, 5(3), E25. <https://doi.org/10.1208/ps050325>
- Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J.-P., & Fahmi, H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 7(1), 33-42. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
- Karan, A., Karan, M. A., Vural, P., Erten, N., Taşcıoğlu, C., Aksoy, C., Canbaz, M., & Oncel, A. (2003). Synovial fluid nitric oxide levels in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 22(6), 397-399. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0761-y>
- Katz, J. D., Agrawal, S., & Velasquez, M. (2010). Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 22(5), 512-519. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32833bfb4b>
- Kealy, R. D., Lawler, D. F., Ballam, J. M., Lust, G., Biery, D. N., Smith, G. K., & Mantz, S. L. (2000). Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 217(11), 1678-1680. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1678>
- Kealy, R. D., Lawler, D. F., Ballam, J. M., Lust, G., Smith, G. K., Biery, D. N., & Olsson, S. E. (1997). Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joints of dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 210(2), 222-225.
- Kelly, J., Sadeghieh, T., & Adeli, K. (2014). Peer Review in Scientific Publications: Benefits, Critiques, & A Survival Guide. *EJIFCC*, 25(3), 227-243.
- Kelly, S., Chapman, R. J., Woodhams, S., Sagar, D. R., Turner, J., Burston, J. J., Bullock, C., Paton, K., Huang, J., Wong, A., McWilliams, D. F., Okine, B. N., Barrett, D. A., Hathway, G. J., Walsh, D. A., & Chapman, V. (2015). Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis*, 74(1), 252-259. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203413>
- Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M., & Altman, D. G. (2014). Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *Animals*, 4(1), 35-44. <https://doi.org/10.3390/ani4010035>

- Kimura, T., Kimura, S., Okada, J., Suzuki, S., & Kitanaka, T. (2020). Retrospective Radiographic Study of Degenerative Joint Disease in Cats: Prevalence Based on Orthogonal Radiographs. *Front Vet Sci*, 7, 138. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00138>
- King, K. B., Lindsey, C. T., Dunn, T. C., Ries, M. D., Steinbach, L. S., & Majumdar, S. (2004). A study of the relationship between molecular biomarkers of joint degeneration and the magnetic resonance-measured characteristics of cartilage in 16 symptomatic knees. *Magn Reson Imaging*, 22(8), 1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.08.001>
- Klinck, M., Rialland, P., Guillot, M., Moreau, M., Frank, D., & Troncy, E. (2015). Preliminary Validation and Reliability Testing of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians, in a Colony of Laboratory Cats. *Animals*, 5, 1252-1267. <https://doi.org/10.3390/ani5040410>
- Klinck, M. P., Frank, D., Guillot, M., & Troncy, E. (2012). Owner-perceived signs and veterinary diagnosis in 50 cases of feline osteoarthritis. *Can Vet J*, 53(11), 1181-1186.
- Klinck, M. P., Gruen, M. E., del Castillo, J. R. E., Guillot, M., Thomson, A. E., Heit, M., Lascelles, B. D. X., & Troncy, E. (2018a). Development and preliminary validity and reliability of the montreal instrument for cat arthritis testing, for use by caretaker/owner, MI-CAT(C), via a randomised clinical trial. *Appl Anim Behav Sci*, 200, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2017.11.013>
- Klinck, M. P., Mogil, J. S., Moreau, M., Lascelles, B. D. X., Flecknell, P. A., Poitte, T., & Troncy, E. (2017). Translational pain assessment: could natural animal models be the missing link? *Pain*, 158(9), 1633-1646. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000978>
- Klinck, M. P., Monteiro, B. P., Lussier, B., Guillot, M., Moreau, M., Otis, C., Steagall, P. V., Frank, D., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.-P., del Castillo, J. R., & Troncy, E. (2018b). Refinement of the Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing, for Use by Veterinarians: detection of naturally occurring osteoarthritis in laboratory cats. *J Feline Med Surg*, 20(8), 728-740. <https://doi.org/10.1177/1098612x17730172>
- Knazovicky, D., Tomas, A., Motsinger-Reif, A., & Lascelles, B. D. (2015). Initial evaluation of nighttime restlessness in a naturally occurring canine model of osteoarthritis pain. *PeerJ*, 3, e772. <https://doi.org/10.7717/peerj.772>
- Kobayashi, T., Yoshihara, Y., Yamada, H., & Fujikawa, K. (2000). Procollagen IIC-peptide as a marker for assessing mechanical risk factors of knee osteoarthritis: effect of obesity and varus alignment. *Ann Rheum Dis*, 59(12), 982-984. <https://doi.org/10.1136/ard.59.12.982>
- Koch, A., Brandenburger, S., Turpe, S., & Birringer, M. (2014). The Need for a Legal Distinction of Nutraceuticals. *Food Nutr Sci*, 5(10), 905-913. <https://doi.org/10.4236/fns.2014.510100>
- Koehn, F. E., & Carter, G. T. (2005). The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 4(3), 206-220. <https://doi.org/10.1038/nrd1657>
- Kogan, L., Hellyer, P., & Downing, R. (2020). The Use of Cannabidiol-Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study. *AHVMA J*, 58, 1-10.
- Kohn, M. D., Sassoon, A. A., & Fernando, N. D. (2016). Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*, 474(8), 1886-1893. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4732-4>
- Kondrup, S. V., Anhøj, K. P., Rødsgaard-Rosenbeck, C., Lund, T. B., Nissen, M. H., & Sandøe, P. (2016). Veterinarian's dilemma: a study of how Danish small animal practitioners handle financially limited clients. *Vet Rec*, 179(23), 596. <https://doi.org/10.1136/vr.103725>
- Kovalchik, S. A. (2012). Survey finds that most meta-analysts do not attempt to collect individual patient data. *J Clin Epidemiol*, 65(12), 1296-1299. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.07.010>

- Kraus, V. B., Collins, J. E., Hargrove, D., Losina, E., Nevitt, M., Katz, J. N., Wang, S. X., Sandell, L. J., Hoffmann, S. C., & Hunter, D. J. (2017). Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis*, 76(1), 186-195. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209252>
- Kraus, V. B., Huebner, J. L., DeGroot, J., & Bendele, A. (2010a). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*, 18, S35-S52. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.04.015>
- Kraus, V. B., Kepler, T. B., Stabler, T., Renner, J., & Jordan, J. (2010b). First qualification study of serum biomarkers as indicators of total body burden of osteoarthritis. *PLOS ONE*, 5(3), e9739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009739>
- Krishnamoorthy, N., Burkett, P. R., Dalli, J., Abdunour, R. E., Colas, R., Ramon, S., Phipps, R. P., Petasis, N. A., Kuchroo, V. K., Serhan, C. N., & Levy, B. D. (2015). Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J Immunol*, 194(3), 863-867. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402534>
- Kromhout, D. (2012). Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol*, 23(6), 554-559. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328359515f>
- Kumahashi, N., Swärd, P., Larsson, S., Lohmander, L. S., Frobell, R., & Struglics, A. (2015). Type II collagen C2C epitope in human synovial fluid and serum after knee injury--associations with molecular and structural markers of injury. *Osteoarthritis Cartilage*, 23(9), 1506-1512. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.022>
- Kumm, J., Tamm, A., Lintrop, M., & Tamm, A. (2013). Diagnostic and prognostic value of bone biomarkers in progressive knee osteoarthritis: a 6-year follow-up study in middle-aged subjects. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(6), 815-822. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.03.008>
- Kuyinu, E. L., Narayanan, G., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2016). Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res*, 11(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0346-5>
- Landa, L. (2012). Pain in domestic animals and how to assess it: A review. *Vet Med*, 57. <https://doi.org/10.17221/5915-VETMED>
- Lane, N. E., Schnitzer, T. J., Birbara, C. A., Mokhtarani, M., Shelton, D. L., Smith, M. D., & Brown, M. T. (2010). Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 363(16), 1521-1531. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0901510>
- Largo, R., Alvarez-Soria, M. A., Diez-Ortego, I., Calvo, E., Sánchez-Pernaute, O., Egido, J., & Herrero-Beaumont, G. (2003). Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 11(4), 290-298. [https://doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00028-1](https://doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00028-1)
- Larsson, S., Englund, M., Struglics, A., & Lohmander, L. S. (2012). The association between changes in synovial fluid levels of ARGS-aggrecan fragments, progression of radiographic osteoarthritis and self-reported outcomes: a cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*, 20(5), 388-395. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.001>
- Larsson, S., Lohmander, L. S., & Struglics, A. (2009). Synovial fluid level of aggrecan ARGS fragments is a more sensitive marker of joint disease than glycosaminoglycan or aggrecan levels: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*, 11(3), R92. <https://doi.org/10.1186/ar2735>

- Lascelles, B. D., DePuy, V., Thomson, A., Hansen, B., Marcellin-Little, D. J., Biourge, V., & Bauer, J. E. (2010b). Evaluation of a therapeutic diet for feline degenerative joint disease. *J Vet Intern Med*, *24*(3), 487-495. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0495.x>
- Lascelles, B. D., Hansen, B. D., Roe, S., DePuy, V., Thomson, A., Pierce, C. C., Smith, E. S., & Rowinski, E. (2007). Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med*, *21*(3), 410-416. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[410:eocoma\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[410:eocoma]2.0.co;2)
- Lascelles, B. D., Henry, J. B., 3rd, Brown, J., Robertson, I., Sumrell, A. T., Simpson, W., Wheeler, S., Hansen, B. D., Zamprogno, H., Freire, M., & Pease, A. (2010a). Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Vet Surg*, *39*(5), 535-544. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00708.x>
- Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M., Gill, M., Oshinsky, M. L., & Sharkey, M. (2019). Measurement of chronic pain in companion animals: Priorities for future research and development based on discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *Vet J*, *252*, 105370. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105370>
- Lavery, S., Girard, C. A., Williams, J. M., Hunziker, E. B., & Pritzker, K. P. H. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage*, *18*, S53-S65. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.029>
- Lawley, S., Gupta, R., Jt, G., Canerdy, T., & Sr, K. (2013). Anti-Inflammatory and Anti-Arthritic Efficacy and Safety of Purified Shilajit in Moderately Arthritic Dogs. *J. Vet. Sci. Anim. Husb.*, *1*(3), 302. <https://doi.org/10.15744/2348-9790.1.302>
- Lee, H., Lee, A., Seo, N., Oh, J., Kweon, O.-K., An, H. J., & Kim, J. (2020). Discovery of N-glycan Biomarkers for the Canine Osteoarthritis. *Life*, *10*(9), 199. <https://doi.org/10.3390/life10090199>
- Leifer, V. P., Katz, J. N., & Losina, E. (2022). The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*, *30*(1), 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.05.007>
- León-López, A., Morales-Peñaloza, A., Martínez-Juárez, V. M., Vargas-Torres, A., Zeugolis, D. I., & Aguirre-Álvarez, G. (2019). Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules*, *24*(22), 4031. <https://doi.org/10.3390/molecules24224031>
- Leong, D. J., Choudhury, M., Hirsh, D. M., Hardin, J. A., Cobelli, N. J., & Sun, H. B. (2013). Nutraceuticals: Potential for Chondroprotection and Molecular Targeting of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, *14*(11), 23063-23085. <https://doi.org/10.3390/ijms141123063>
- Leroi-Gourhan, A. (1975). The Flowers Found with Shanidar IV, a Neanderthal Burial in Iraq. *Science*, *190*(4214), 562-564. <https://doi.org/10.1126/science.190.4214.562>
- Li, H., Li, L., Min, J., Yang, H., Xu, X., Yuan, Y., & Wang, D. (2012). Levels of metalloproteinase (MMP-3, MMP-9), NF-kappaB ligand (RANKL), and nitric oxide (NO) in peripheral blood of osteoarthritis (OA) patients. *Clin Lab*, *58*(7-8), 755-762.
- Li, J. W. H., & Vederas, J. C. (2009). Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? *Science*, *325*(5937), 161-165. <https://doi.org/10.1126/science.1168243>
- Li, W., Du, C., Wang, H., & Zhang, C. (2014). Increased serum ADAMTS-4 in knee osteoarthritis: a potential indicator for the diagnosis of osteoarthritis in early stages. *Genet Mol Res*, *13*(4), 9642-9649. <https://doi.org/10.4238/2014.November.14.9>
- Li, Y., Chen, L., Liu, Y., Zhang, Y., Liang, Y., & Mei, Y. (2018). Anti-inflammatory effects in a mouse osteoarthritis model of a mixture of glucosamine and chitooligosaccharides produced by bi-enzyme single-step hydrolysis. *Sci Rep*, *8*(1), 5624. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24050-6>

- Liem, Y., Judge, A., Kirwan, J., Ourradi, K., Li, Y., & Sharif, M. (2020). Multivariable logistic and linear regression models for identification of clinically useful biomarkers for osteoarthritis. *Sci Rep*, *10*(1), 11328. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68077-0>
- Little, C. B., Smith, M. M., Cake, M. A., Read, R. A., Murphy, M. J., & Barry, F. P. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in sheep and goats. *Osteoarthritis Cartilage*, *18*, S80-S92. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.04.016>
- Livshits, G., Zhai, G., Hart, D. J., Kato, B. S., Wang, H., Williams, F. M., & Spector, T. D. (2009). Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study. *Arthritis Rheum*, *60*(7), 2037-2045. <https://doi.org/10.1002/art.24598>
- Lloyd, J. K. F. (2017). Minimising Stress for Patients in the Veterinary Hospital: Why It Is Important and What Can Be Done about It. *Vet Sci*, *4*(2), 22. <https://doi.org/10.3390/vetsci4020022>
- Lockhart, D. J., & Winzeler, E. A. (2000). Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature*, *405*(6788), 827-836. <https://doi.org/10.1038/35015701>
- Lockwood, G. B. (2011). The quality of commercially available nutraceutical supplements and food sources. *J Pharm Pharmacol*, *63*(1), 3-10. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01159.x>
- Loeser, R. F. (2005). Aging and the development of Osteoarthritis: Not Just Wear and Tear. *Reumatologia*, *21*(3), 101-103.
- Loeser, R. F., Goldring, S. R., Scanzello, C. R., & Goldring, M. B. (2012). Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*, *64*(6), 1697-1707. <https://doi.org/10.1002/art.34453>
- Lohmander, L. S., Atley, L. M., Pietka, T. A., & Eyre, D. R. (2003). The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, *48*(11), 3130-3139. <https://doi.org/10.1002/art.11326>
- Lohmander, L. S., Ionescu, M., Jugessur, H., & Poole, A. R. (1999). Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, *42*(3), 534-544. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:3<534::Aid-anr19>3.0.Co;2-j](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:3<534::Aid-anr19>3.0.Co;2-j)
- Lopez, H. L. (2012). Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: focus on fatty acids and macronutrients. *PM&R*, *4*(5 Suppl), S145-154. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.02.022>
- Lordan, R. (2021). Dietary supplements and nutraceuticals market growth during the coronavirus pandemic – Implications for consumers and regulatory oversight. *Pharma Nutrition*, *18*, 100282. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2021.100282>
- Lotz, M., Martel-Pelletier, J., Christiansen, C., Brandi, M. L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Collette, J., Cooper, C., Giacobelli, G., Kanis, J. A., Karsdal, M. A., Kraus, V., Lems, W. F., Meulenbelt, I., Pelletier, J. P., Raynaud, J. P., Reiter-Niesert, S., Rizzoli, R., Sandell, L. J., Van Spil, W. E., & Reginster, J. Y. (2013). Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*, *72*(11), 1756-1763. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203726>
- Lotz, M. K., Otsuki, S., Grogan, S. P., Sah, R., Terkeltaub, R., & D'Lima, D. (2010). Cartilage cell clusters. *Arthritis Rheum*, *62*(8), 2206-2218. <https://doi.org/10.1002/art.27528>
- Luna, S. P. L., Trindade, P. H. E., Monteiro, B. P., Crosignani, N., Della Rocca, G., Ruel, H. L. M., Yamashita, K., Kronen, P., Tseng, C. T., Teixeira, L., & Steagall, P. V. (2022). Multilingual validation of the short form of the Unesp-Botucatu Feline Pain Scale (UFEPS-SF). *PeerJ*, *10*, e13134. <https://doi.org/10.7717/peerj.13134>

- Lyman, G. H., & Kuderer, N. M. (2005). The strengths and limitations of meta-analyses based on aggregate data. *BMC Med Res Methodol*, 5, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-14>
- Mabey, T., Honsawek, S., Tanavalee, A., Yuktanandana, P., Wilairatana, V., & Poovorawan, Y. (2016). Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*, 21(7), 639-644. <https://doi.org/10.3109/1354750x.2016.1171907>
- Mabry, K., Hill, T., & Tolbert, M. K. (2021). Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Vet Intern Med*, 35(2), 853-859. <https://doi.org/10.1111/jvim.16057>
- Mahjoub, M., Berenbaum, F., & Houard, X. (2012). Why subchondral bone in osteoarthritis? The importance of the cartilage bone interface in osteoarthritis. *Osteoporos Int*, 23(8), 841-846. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2161-0>
- Mahood, Q., Van Eerd, D., & Irvin, E. (2014). Searching for grey literature for systematic reviews: challenges and benefits. *Res Synth Methods*, 5(3), 221-234. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1106>
- Maihasap, P., Soontornwipart, K., & Techaarpornkul, N. (2014). Clinical effect of glucosamine and chondroitin contained nutraceutical on osteoarthritis in dogs after anterior cruciate ligament rupture surgical repair. *Thai J. Vet. Med.*, 44(1), 67-73.
- Maki, K. C., Reeves, M. S., Farmer, M., Griinari, M., Berge, K., Vik, H., Hubacher, R., & Rains, T. M. (2009). Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women. *Nutr Res*, 29(9), 609-615. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.09.004>
- Malan, T. P., Ibrahim, M. M., Lai, J., Vanderah, T. W., Makriyannis, A., & Porreca, F. (2003). CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? *Curr Opin Pharmacol*, 3(1), 62-67. [https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(02\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(02)00004-8)
- Man, G. S., & Mologhianu, G. (2014). Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*, 7(1), 37-41.
- Mankin, H. J., Dorfman, H., Lippiello, L., & Zarins, A. (1971). Biochemical and Metabolic Abnormalities in Articular Cartilage from Osteo-Arthritic Human Hips: II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am*, 53(3), 523-537.
- Manzanares, J., Julian, M., & Carrascosa, A. (2006). Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol*, 4(3), 239-257. <https://doi.org/10.2174/157015906778019527>
- Martel-Pelletier, J., Barr, A. J., Cicuttini, F. M., Conaghan, P. G., Cooper, C., Goldring, M. B., Goldring, S. R., Jones, G., Teichtahl, A. J., & Pelletier, J. P. (2016). Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
- Martinez, N., & McDonald, B. (2021). A study into the fatty acid content of selected veterinary diets, supplements and fish oil capsules in Australia. *Vet Dermatol*, 32(3), 256-e269. <https://doi.org/10.1111/vde.12950>
- Masic, I., Miokovic, M., & Muhamedagic, B. (2008). Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta Inform Med*, 16(4), 219-225. <https://doi.org/10.5455/aim.2008.16.219-225>
- Mathur, S., & Hoskins, C. (2017). Drug development: Lessons from nature (Review). *Biomed Rep*, 6(6), 612-614. <https://doi.org/10.3892/br.2017.909>
- Matta, J. A., Miyares, R. L., & Ahern, G. P. (2007). TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol*, 578(2), 397-411. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.121988>

- Matzat, S. J., van Tiel, J., Gold, G. E., & Oei, E. H. (2013). Quantitative MRI techniques of cartilage composition. *Quant Imaging Med Surg*, 3(3), 162-174. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2013.06.04>
- McCarthy, G., O'Donovan, J., Jones, B., McAllister, H., Seed, M., & Mooney, C. (2007). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet J*, 174(1), 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.02.015>
- McCoy, A. M. (2015). Animal Models of Osteoarthritis: Comparisons and Key Considerations. *Vet Pathol*, 52(5), 803-818. <https://doi.org/10.1177/0300985815588611>
- McIlwraith, C. W., Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Fuller, C. J., Hurtig, M., & Cruz, A. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse. *Osteoarthritis Cartilage*, 18, S93-S105. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.031>
- McLaughlin, R. M. (2001). Kinetic and Kinematic Gait Analysis in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 31(1), 193-201. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50045-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50045-5)
- McNearney, T., Chai, X., Xu, J., Chang, C. Y., Collins, E., Cox, K., Anderson, W., Mitchell, P., Talbot, J., Dage, J., Miller, B., & Johnson, K. (2016). calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels are elevated in the plasma and knee synovial fluid of patients with knee osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*, 24, S80. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.01.170>
- Mehler, S. J., May, L. R., King, C., Harris, W. S., & Shah, Z. (2016). 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. Fat. Acids*, 109, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.03.015>
- Mejia, S., Duerr, F. M., Griffenhagen, G., & McGrath, S. (2021). Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 57(2), 81-90. <https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-7119>
- Mele, E. (2007). Epidemiology of osteoarthritis. *Vet Focus*, 17(3), 4-10.
- Meulenbelt, I., Kloppenburg, M., Kroon, H. M., Houwing-Duistermaat, J. J., Garnero, P., Hellio Le Graverand, M. P., Degroot, J., & Slagboom, P. E. (2006). Urinary CTX-II levels are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis in hip, knee, hand, and facet joints in subject with familial osteoarthritis at multiple sites: the GARP study. *Ann Rheum Dis*, 65(3), 360-365. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.040642>
- Mich, P., Hellyer, P., Kogan, L., & Schoenfeld-Tacher, R. (2010). Effects of a Pilot Training Program on Veterinary Students' Pain Knowledge, Attitude, and Assessment Skills. *J Vet Med Educ*, 37, 358-368. <https://doi.org/10.3138/jvme.37.4.358>
- Miller, M. R., Pearce, L., & Bettjeman, B. I. (2014). Detailed Distribution of Lipids in Greenshell™ Mussel (*Perna canaliculus*). *Nutrients*, 6(4), 1454-1474. <https://www.mdpi.com/2072-6643/6/4/1454>
- Miller, R. E., Block, J. A., & Malfait, A. M. (2017). Nerve growth factor blockade for the management of osteoarthritis pain: what can we learn from clinical trials and preclinical models? *Curr Opin Rheumatol*, 29(1), 110-118. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000354>
- Mlacnik, E., Bockstahler, B. A., Müller, M., Tetrick, M. A., Nap, R. C., & Zentek, J. (2006). Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of

- lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*, 229(11), 1756-1760. <https://doi.org/10.2460/javma.229.11.1756>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLOS MED*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Monk, J. M., Hou, T. Y., Turk, H. F., Weeks, B., Wu, C., McMurray, D. N., & Chapkin, R. S. (2012). Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) Decrease Obesity-Associated Th17 Cell-Mediated Inflammation during Colitis. *PLOS ONE*, 7(11), e49739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049739>
- Monk, J. M., Jia, Q., Callaway, E., Weeks, B., Alaniz, R. C., McMurray, D. N., & Chapkin, R. S. (2011). Th17 Cell Accumulation Is Decreased during Chronic Experimental Colitis by (n-3) PUFA in Fat-1 Mice. *J Nutr*, 142(1), 117-124. <https://doi.org/10.3945/jn.111.147058>
- Monteiro, B. P. (2020). Feline Chronic Pain and Osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 50(4), 769-788. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.02.003>
- Monteiro, B. P., de Lorimier, L. P., Moreau, M., Beauchamp, G., Blair, J., Lussier, B., Pelletier, J. P., & Troncy, E. (2018). Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial. *PLOS ONE*, 13(12), e0207200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207200>
- Monteiro, B. P., Klinck, M. P., Moreau, M., Guillot, M., Steagall, P. V., Edge, D. K., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., Gauvin, D., Del Castillo, J. R., & Troncy, E. (2016). Analgesic efficacy of an oral transmucosal spray formulation of meloxicam alone or in combination with tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *Vet Anaesth Analg*, 43(6), 643-651. <https://doi.org/10.1111/vaa.12360>
- Monteiro, B. P., Klinck, M. P., Moreau, M., Guillot, M., Steagall, P. V., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., Gauvin, D., Del Castillo, J. R., & Troncy, E. (2017). Analgesic efficacy of tramadol in cats with naturally occurring osteoarthritis. *PLOS ONE*, 12(4), e0175565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175565>
- Monteiro, B. P., Lascelles, B. D. X., Murrell, J., Robertson, S., Steagall, P. V. M., & Wright, B. (2022). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/jsap.13566>
- Moreau, M., Dupuis, J., Bonneau, N. H., & Desnoyers, M. (2003). Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.*, 152(11), 323-329. <https://doi.org/10.1136/vr.152.11.323>
- Moreau, M., Dupuis, J., Bonneau, N. H., & Lécuyer, M. (2004). Clinical evaluation of a powder of quality elk velvet antler for the treatment of osteoarthrosis in dogs. *Can Vet J*, 45(2), 133-139.
- Moreau, M., Guillot, M., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., & Troncy, E. (2013b). Kinetic peak vertical force measurement in cats afflicted by coxarthrosis: data management and acquisition protocols. *Res Vet Sci*, 95(1), 219-224. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.01.020>
- Moreau, M., Lussier, B., Ballaz, L., & Troncy, E. (2014b). Kinetic measurements of gait for osteoarthritis research in dogs and cats. *Can Vet J*, 55(11), 1057-1065.
- Moreau, M., Lussier, B., Pelletier, J., Martel-Pelletier, J., Bédard, D., Gauvin, D., & Troncy, E. (2014a). A medicinal herb-based natural health product improves the condition of a canine natural osteoarthritis model: a randomized placebo-controlled trial. *Res Vet Sci*, 97(3), 574-581. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.09.011>

- Moreau, M., Lussier, B., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., Bédard, C., Gauvin, D., & Troncy, E. (2012). Brachyostemma 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, 646191. <https://doi.org/10.1155/2012/646191>
- Moreau, M., Rialland, P., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Boileau, C., Caron, J., Frank, D., Lussier, B., del Castillo, J. R., Beauchamp, G., Gauvin, D., Bertaim, T., Thibaud, D., & Troncy, E. (2011). Tiludronate treatment improves structural changes and symptoms of osteoarthritis in the canine anterior cruciate ligament model. *Arthritis Res Ther*, 13(3), R98. <https://doi.org/10.1186/ar3373>
- Moreau, M., & Troncy, E. (2017). Chapter 25 - Review of Fortified Foods and Natural Medicinal Products in Companion Animals Afflicted by Naturally Occurring Osteoarthritis. In R. R. Watson & S. Zibadi (Eds.), *Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population* (pp. 281-291). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805186-3.00025-4>
- Moreau, M., Troncy, E., Del Castillo, J. R., Bédard, C., Gauvin, D., & Lussier, B. (2013a). Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 97(5), 830-837. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2012.01325.x>
- Mort, J. S., & Billington, C. J. (2001). Articular cartilage and changes in arthritis: matrix degradation. *Arthritis Res*, 3(6), 337-341. <https://doi.org/10.1186/ar325>
- Morton, C. M., Reid, J., Scott, E. M., Holton, L. L., & Nolan, A. M. (2005). Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res*, 66(12), 2154-2166. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.2154>
- Mosley, C., Edwards, T., Romano, L., Truchetti, G., Dunbar, L., Schiller, T., Gibson, T., Bruce, C., & Troncy, E. (2022). Proposed Canadian Consensus Guidelines on Osteoarthritis Treatment Based on OA-COAST Stages 1-4. *Front Vet Sci*, 9, 830098. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.830098>
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2018). The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain*, 141(12), 3290-3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awy281>
- Muller, C., Enomoto, M., Buono, A., Steiner, J. M., & Lascelles, B. D. X. (2019). Placebo-controlled pilot study of the effects of an eggshell membrane-based supplement on mobility and serum biomarkers in dogs with osteoarthritis. *Vet. J.*, 253, 105379. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105379>
- Murdock, N., Gupta, C. R., Vega, N., Kotora, K., Miller, J., Goad, T. J., Lasher, A. M., Canerdy, D. T., & Kalidindi, S. R. (2016). Evaluation of Terminalia chebula extract for anti-arthritis efficacy and safety in osteoarthritic dogs. *J. Vet. Sci. Technol.*, 7(1). <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000290>
- Murphy, K. J., Mooney, B. D., Mann, N. J., Nichols, P. D., & Sinclair, A. J. (2002). Lipid, FA, and sterol composition of New Zealand green lipped mussel (*Perna canaliculus*) and Tasmanian blue mussel (*Mytilus edulis*). *Lipids*, 37(6), 587-595. <https://doi.org/10.1007/s11745-002-0937-8>
- Murrell, J. C., Psatha, E. P., Scott, E. M., Reid, J., & Hellebrekers, L. J. (2008). Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec*, 162(13), 403-408. <https://doi.org/10.1136/vr.162.13.403>
- Musco, N., Vassalotti, G., Mastellone, V., Cortese, L., Rocca, G. d., Molinari, M. L., Calabro, S., Tudisco, R., Cutrignelli, M. I., & Lombardi, P. (2019). Effects of a nutritional supplement

- in dogs affected by osteoarthritis. *Vet. Med. Sci.*, 5(3), 325-335. <https://doi.org/10.1002/vms3.182>
- National Institutes of Health (NIH). (2018). Omega-3 Fatty Acids. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-Consumer/>
- Nees, T. A., Zhang, J. A., Platzer, H., Walker, T., Reiner, T., Tripel, E., Moradi, B., & Rosshirt, N. (2022). Infiltration Profile of Regulatory T Cells in Osteoarthritis-Related Pain and Disability. *Biomedicines*, 10(9), 2111. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092111>
- Neil, K. M., Orth, M. W., Coussens, P. M., Chan, P. S., & Caron, J. P. (2005). Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin-1beta. *Am J Vet Res*, 66(11), 1861-1869. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1861>
- Neugebauer, V., Han, J. S., Adwanikar, H., Fu, Y., & Ji, G. (2007). Techniques for Assessing Knee Joint Pain in Arthritis. *Mol Pain*, 3, 8. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-8>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2007). Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod*, 70(3), 461-477. <https://doi.org/10.1021/np068054v>
- Newman, D. J., Cragg, G. M., & Snader, K. M. (2003). Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J Nat Prod*, 66(7), 1022-1037. <https://doi.org/10.1021/np0300961>
- Newman, S., Ahmed, H., & Rehmatullah, N. (2022). Radiographic vs. MRI vs. arthroscopic assessment and grading of knee osteoarthritis - are we using appropriate imaging? *J Exp Orthop*, 9(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40634-021-00442-y>
- Nguyen, L. T., Sharma, A. R., Chakraborty, C., Saibaba, B., Ahn, M. E., & Lee, S. S. (2017). Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030601>
- Nordquist, B., Fischer, J., Kim, S. Y., Stover, S. M., Garcia-Nolen, T., Hayashi, K., Liu, J., & Kapatkin, A. S. (2011). Effects of trial repetition, limb side, intraday and inter-week variation on vertical and craniocaudal ground reaction forces in clinically normal Labrador Retrievers. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24(6), 435-444. <https://doi.org/10.3415/vcot-11-01-0015>
- Nwosu, L. N., Mapp, P. I., Chapman, V., & Walsh, D. A. (2016). Relationship between structural pathology and pain behaviour in a model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*, 24(11), 1910-1917. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.012>
- Nwosu, O. K., & Ubaaji, K. I. (2020). Nutraceuticals: History, Classification and Market Demand. In C. Egbuna & G. Dable Tupas (Eds.), *Functional Foods and Nutraceuticals: Bioactive Components, Formulations and Innovations* (pp. 13-22). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42319-3_2
- O'Neill, T. W., & Felson, D. T. (2018). Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. *Curr Osteoporos Rep*, 16(5), 611-616. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0477-1>
- Oesser, S., & Seifert, J. (2003). Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res*, 311(3), 393-399. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0702-8>
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2012). *Dispositifs médicaux : Comment résoudre l'inadéquation ?* http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44870/9789242564044_fre.pdf;jsessionid=4C3AAE05C188CF448A793C7DF39B7D28?sequence=1
- Özler, K., Aktaş, E., Atay, Ç., Yılmaz, B., Arıkan, M., & Güngör, Ş. (2016). Serum and knee synovial fluid matrix metalloproteinase-13 and tumor necrosis factor-alpha levels in

- patients with late-stage osteoarthritis. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 50(3), 356-361. <https://doi.org/10.3944/aott.2015.15.0115>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Page, P. (2014). Beyond statistical significance: clinical interpretation of rehabilitation research literature. *Int J Sports Phys Ther*, 9(5), 726-736.
- Pan, S. Y., Litscher, G., Gao, S. H., Zhou, S. F., Yu, Z. L., Chen, H. Q., Zhang, S. F., Tang, M. K., Sun, J. N., & Ko, K. M. (2014). Historical perspective of traditional indigenous medical practices: the current renaissance and conservation of herbal resources. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 525340. <https://doi.org/10.1155/2014/525340>
- Panasevich, M. R., Daristotle, L., Yamka, R. M., & Frantz, N. Z. (2022). Dietary Ground Flaxseed Increases Serum Alpha-Linolenic Acid Concentrations in Adult Cats. *Animals*, 12(19), 2543. <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/19/2543>
- Park, J., Mendy, A., & Vieira, E. R. (2017). Various Types of Arthritis in the United States: Prevalence and Age-Related Trends From 1999 to 2014. *Am J Public Health*, 108(2), 256-258. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.304179>
- Park, K. S., Park, M. J., Cho, M. L., Kwok, S. K., Ju, J. H., Ko, H. J., Park, S. H., & Kim, H. Y. (2009). Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 19(6), 581-589. <https://doi.org/10.1007/s10165-009-0210-0>
- Pavelka, K., Forejtová, S., Olejárová, M., Gatterová, J., Senolt, L., Spacek, P., Braun, M., Hulejová, M., Stovícková, J., & Pavelková, A. (2004). Hyaluronic acid levels may have predictive value for the progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12(4), 277-283. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.01.001>
- Peal, A., D'Altilio, M., Simms, C., Alvey, M., Gupta, R. C., Goad, J. T., Canerdy, T. D., Bagchi, M., & Bagchi, D. (2007). Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 30(3), 275-278. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00844.x>
- Peng, J., Fan, M., An, C., Ni, F., Huang, W., & Luo, J. (2022). A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 130(4), 439-456. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13710>
- Perez-Hernandez, J., Chiurchiù, V., Perruche, S., & You, S. (2021). Regulation of T-Cell Immune Responses by Pro-Resolving Lipid Mediators. *Front Immunol*, 12, 768133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.768133>
- Perrot, S. (2015). Osteoarthritis pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 29(1), 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.017>
- Peterson, L. S. (2020). *Mayo Clinic Guide to Arthritis: Managing Joint Pain for an Active Life*. Mayo Clinic Press.
- Petrovska, B. B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev*, 6(11), 1-5. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.95849>
- Petticrew, M., & Roberts, H. (2006). *Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide* (1e éd. ed.). Blackwell Publishing Ltd.

- Pettitt, R. A., & German, A. J. (2015). Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice*, 37(S1), 1-8. <https://doi.org/10.1136/inp.h5763>
- Pham, T. N., Rahman, P., Tobin, Y. M., Khraishi, M. M., Hamilton, S. F., Alderdice, C., & Richardson, V. J. (2003). Elevated serum nitric oxide levels in patients with inflammatory arthritis associated with co-expression of inducible nitric oxide synthase and protein kinase C- ϵ in peripheral blood monocyte-derived macrophages. *J Rheumatol*, 30(12), 2529-2534.
- Pike, I. H., & Jackson, A. (2010). Fish oil: production and use now and in the future. *Lipid Technol*, 22(3), 59-61. <https://doi.org/10.1002/lite.201000003>
- Plourde, M., & Cunnane, S. C. (2007). Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(4), 619-634. <https://doi.org/10.1139/h07-034>
- Pollard, B., Guilford, W. G., Ankenbauer-Perkins, K. L., & Hedderley, D. (2006). 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*, 54(3), 114-118. <https://doi.org/10.1080/00480169.2006.36622>
- Poole, A. R. (2012). Osteoarthritis as a whole joint disease. *HSS J*, 8(1), 4-6. <https://doi.org/10.1007/s11420-011-9248-6>
- Popovitch, C. A., Smith, G. K., Gregor, T. P., & Shofer, F. S. (1995). Comparison of susceptibility for hip dysplasia between Rottweilers and German shepherd dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 206(5), 648-650.
- Price, A. K., de Godoy, M. R. C., Harper, T. A., Knap, K. E., Joslyn, S., Pietrkowski, Z., Cross, B. K., Detweiler, K. B., & Swanson, K. S. (2017). Effects of dietary calcium fructoborate supplementation on joint comfort and flexibility and serum inflammatory markers in dogs with osteoarthritis. *J Anim Sci*, 95(7), 2907-2916. <https://doi.org/10.2527/jas.2017.1588>
- Pritchett, J. W. (1997). Substance P level in synovial fluid may predict pain relief after knee replacement. *J. Bone Joint Surg. Br*, 79-B(1), 114-116. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.79b1.0790114>
- Pritzker, K. P. H., Gay, S., Jimenez, S. A., Ostergaard, K., Pelletier, J. P., Revell, P. A., Salter, D., & van den Berg, W. B. (2006). Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*, 14(1), 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.07.014>
- Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. (2005). (A. J. S. Hannah R. Rothstein, Michael Borenstein Ed.). Wiley.
- Punzi, L., Ramonda, R., Deberg, M., Frallonardo, P., Campana, C., Musacchio, E., & Henrotin, Y. (2012). Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in erosive and non-erosive osteoarthritis of the hands. *Osteoarthritis Cartilage*, 20(6), 557-561. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.638>
- Punzi, L., Ramonda, R., Oliviero, F., Sfriso, P., Mussap, M., Plebani, M., Podswiadek, M., & Todesco, S. (2005). Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis*, 64(6), 955-957. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029892>
- Radin, E. L., & Burr, D. B. (1984). Hypothesis: Joints can heal. *Semin Arthritis Rheum*, 13(3), 293-302. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(84\)90031-3](https://doi.org/10.1016/0049-0172(84)90031-3)
- Ragetly, G. R., Massey, L., & Brown, D. C. (2019). Initial psychometric testing and validation of the French version of the Canine Brief Pain Inventory. *Vet Anaesth Analg*, 46(5), 667-672. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.04.001>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R.,

- Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rajandran, S. N., Ma, C. A., Tan, J. R., Liu, J., Wong, S. B. S., & Leung, Y.-Y. (2020). Exploring the Association of Innate Immunity Biomarkers With MRI Features in Both Early and Late Stages Osteoarthritis. *Front Med (Lausanne)*, *7*, 554669. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.554669>
- Ramprasath, V. R., Eyal, I., Zchut, S., & Jones, P. J. (2013). Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Lipids Health Dis*, *12*, 178. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-12-178>
- Ratneswaran, A., & Kapoor, M. (2021). Osteoarthritis year in review: genetics, genomics, epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*, *29*(2), 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.11.003>
- Reichling, J., Schmokel, H., Fitz, J., Bucher, S., & Saller, R. (2004). Dietary support with Boswellia resin in canine inflammatory joint and spinal disease. *Schweiz. Arch. Fur Tierheilkd.*, *146*(2), 71-79. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.146.2.71>
- Reid, J., Nolan, A., Hughes, L., Lascelles, B. D. X., Pawson, P., & Scott, E. M. (2007). Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anim Welf Suppl*, *1*, 97-104.
- Reid, J., Scott, E. M., Calvo, G., & Nolan, A. M. (2017). Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. *Vet Rec*, *180*(18), 449. <https://doi.org/10.1136/vr.104208>
- Reid, J., Scott, M., Nolan, A., & Wiseman-Orr, L. (2013). Pain assessment in animals. *In Practice*, *35*(2), 51-56. <https://doi.org/10.1136/inp.f631>
- Reynard, L. (2019). A year in review: genetics, genomics, epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*, *27*, S22. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.02.033>
- Rhouma, M., El-Warrak, A. d. O., Troncy, E., Beaudry, F., & Chorfi, Y. (2013). 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.*, *77*(3), 191-198.
- Rialland, P., Authier, S., Guillot, M., Del Castillo, J. R., Veilleux-Lemieux, D., Frank, D., Gauvin, D., & Troncy, E. (2012b). Validation of orthopedic postoperative pain assessment methods for dogs: a prospective, blinded, randomized, placebo-controlled study. *PLOS ONE*, *7*(11), e49480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049480>
- Rialland, P., Bichot, S., Lussier, B., Moreau, M., Beaudry, F., del Castillo, J. R., Gauvin, D., & Troncy, E. (2013). Effect of a diet enriched with green-lipped mussel on pain behavior and functioning in dogs with clinical osteoarthritis. *Can J Vet Res*, *77*(1), 66-74.
- Rialland, P., Bichot, S., Moreau, M., Guillot, M., Lussier, B., Gauvin, D., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J. P., & Troncy, E. (2012a). Clinical validity of outcome pain measures in naturally occurring canine osteoarthritis. *BMC Vet Res*, *8*, 162. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-162>
- Rialland, P., Otis, C., Moreau, M., Pelletier, J. P., Martel-Pelletier, J., Beaudry, F., Del Castillo, J. R., Bertaim, T., Gauvin, D., & Troncy, E. (2014). Association between sensitisation and pain-related behaviours in an experimental canine model of osteoarthritis. *Pain*, *155*(10), 2071-2079. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.07.017>
- Riley, R. D., Lambert, P. C., & Abo-Zaid, G. (2010). Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*, *340*, c221. <https://doi.org/10.1136/bmj.c221>

- Roberts, P., & Priest, H. (2006). Reliability and validity in research. *Nurs Stand*, 20(44), 41-45. <https://doi.org/10.7748/ns2006.07.20.44.41.c6560>
- Romero-Sandoval, E. A., Fincham, J. E., Kolano, A. L., Sharpe, B. N., & Alvarado-Vázquez, P. A. (2018). Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations. *Pharmacotherapy*, 38(6), 651-662. <https://doi.org/10.1002/phar.2115>
- Rothstein, H. R. (2008). Publication bias as a threat to the validity of meta-analytic results. *J Exp Criminol*, 4(1), 61-81. <https://doi.org/10.1007/s11292-007-9046-9>
- Roush, J. K., Cross, A. R., Renberg, W. C., Dodd, C. E., Sixby, K. A., Fritsch, D. A., Allen, T. A., Jewell, D. E., Richardson, D. C., Leventhal, P. S., & Hahn, K. A. (2010b). 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.*, 236(1), 67-73. <https://doi.org/10.2460/javma.236.1.67>
- Roush, J. K., Dodd, C. E., Fritsch, D. A., Allen, T. A., Jewell, D. E., Schoenherr, W. D., Richardson, D. C., Leventhal, P. S., & Hahn, K. A. (2010a). Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 236(1), 59-66. <https://doi.org/10.2460/javma.236.1.59>
- Rousseau, J. C., Zhu, Y., Miossec, P., Vignon, E., Sandell, L. J., Garnero, P., & Delmas, P. D. (2004). Serum levels of type IIA procollagen amino terminal propeptide (PIIANP) are decreased in patients with knee osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 12(6), 440-447. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.02.004>
- Rowlison de Ortiz, A., Belda, B., Hash, J., Enomoto, M., Robertson, J., & Lascelles, B. D. X. (2022). Initial exploration of the discriminatory ability of the PetPace collar to detect differences in activity and physiological variables between healthy and osteoarthritic dogs. *Front Pain Res (Lausanne)*, 3, 949877. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.949877>
- Rübenhagen, R., Schüttrumpf, J. P., Stürmer, K. M., & Frosch, K. H. (2012). Interleukin-7 levels in synovial fluid increase with age and MMP-1 levels decrease with progression of osteoarthritis. *Acta Orthop*, 83(1), 59-64. <https://doi.org/10.3109/17453674.2011.645195>
- Ruff, K. J., Kopp, K. J., Von Behrens, P., Lux, M., Mahn, M., & Back, M. (2016). 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)*, 7, 113-121. <https://doi.org/10.2147/vmrr.S101842>
- Runhaar, J., Sanchez, C., Taralla, S., Henrotin, Y., & Bierma-Zeinstra, S. M. (2016). Fibulin-3 fragments are prognostic biomarkers of osteoarthritis incidence in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage*, 24(4), 672-678. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.10.013>
- Rutherford, K. M. D. (2002). Assessing Pain in Animals. *Anim Welf*, 11(1), 31-53. <https://www.ingentaconnect.com/content/ufaw/aw/2002/00000011/00000001/art00004>
- Rychel, J. K. (2010). Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Top Companion Anim Med*, 25(1), 20-25. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.005>
- Sackett, D. L. (1997). Evidence-based medicine. *Semin Perinatol*, 21(1), 3-5. [https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(97\)80013-4](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(97)80013-4)
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Brit Med J*, 312(7023), 71-72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>
- Saetan, N., Honsawek, S., Tanavalee, A., Yuktanandana, P., Meknavin, S., Ngarmukos, S., Tanpowpong, T., & Parkpian, V. (2014). Relationship of plasma and synovial fluid vascular

- endothelial growth factor with radiographic severity in primary knee osteoarthritis. *Int Orthop*, 38(5), 1099-1104. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2192-y>
- Sahap Atik, O. (1990). Leukotriene B4 and prostaglandin E2-like activity in synovial fluid in osteoarthritis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 39(4), 253-254. [https://doi.org/10.1016/0952-3278\(90\)90002-3](https://doi.org/10.1016/0952-3278(90)90002-3)
- Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 133(5), 775-787. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>
- Sakata, S., Hayashi, S., Fujishiro, T., Kawakita, K., Kanzaki, N., Hashimoto, S., Iwasa, K., Chinzei, N., Kihara, S., Haneda, M., Ueha, T., Nishiyama, T., Kuroda, R., & Kurosaka, M. (2015). Oxidative stress-induced apoptosis and matrix loss of chondrocytes is inhibited by eicosapentaenoic acid. *J Orthop Res*, 33(3), 359-365. <https://doi.org/10.1002/jor.22767>
- Sanderson, R. O., Beata, C., Flipo, R. M., Genevois, J. P., Macias, C., Tacke, S., Vezzoni, A., & Innes, J. F. (2009). Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec*, 164(14), 418-424. <https://doi.org/10.1136/vr.164.14.418>
- Sano, Y., Toyoshima, S., Miki, Y., Taketomi, Y., Ito, M., Lee, H., Saito, S., Murakami, M., & Okayama, Y. (2020). Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe osteoarthritis. *Asia Pac Allergy*, 10(2), e21. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e21>
- Santini, A., Cammarata, S. M., Capone, G., Ianaro, A., Tenore, G. C., Pani, L., & Novellino, E. (2018). Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*, 84(4), 659-672. <https://doi.org/10.1111/bcp.13496>
- Sasaki, E., Tsuda, E., Yamamoto, Y., Iwasaki, K., Inoue, R., Takahashi, I., Sawada, K., Fujita, H., Umeda, T., Nakaji, S., & Ishibashi, Y. (2013). Serum hyaluronan levels increase with the total number of osteoarthritic joints and are strongly associated with the presence of knee and finger osteoarthritis. *Int Orthop*, 37(5), 925-930. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1849-x>
- Sattigere, V. D., Ramesh Kumar, P., & Prakash, V. (2020). Science-based regulatory approach for safe nutraceuticals. *J Sci Food Agric*, 100(14), 5079-5082. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9381>
- Schaffer, D., Florin, T., Eagle, C., Marschner, I., Singh, G., Grobler, M., Fenn, C., Schou, M., & Curnow, K. M. (2006). Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust*, 185(9), 501-506. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00665.x>
- Schmidt, B., Ribnicky, D. M., Poulev, A., Logendra, S., Cefalu, W. T., & Raskin, I. (2008). A natural history of botanical therapeutics. *Metabolism*, 57(7 Suppl 1), S3-9. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.03.001>
- Schmitz, G., & Ecker, J. (2008). The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res*, 47(2), 147-155. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2007.12.004>
- Schnabl, E., & Bockstahler, B. (2015). Systematic review of ground reaction force measurements in cats. *Vet J*, 206(1), 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.017>
- Schuchardt, J. P., & Hahn, A. (2013). Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 89(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.03.010>
- Schuchardt, J. P., Schneider, I., Meyer, H., Neubronner, J., von Schacky, C., & Hahn, A. (2011). Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-

- 3 fatty acid formulations--a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids Health Dis*, 10, 145. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-145>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Brit Med J*, 340, c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
- Scott, R. M., Evans, R., & Conzemius, M. G. (2017). Efficacy of an oral nutraceutical for the treatment of canine osteoarthritis. A double-blind, randomized, placebo-controlled prospective clinical trial. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 30(5), 318-323. <https://doi.org/10.3415/vcot-17-02-0020>
- Scurria, A., Pagliaro, M., & Ciriminna, R. (2021). Natural Fish Oil from Fishery Biowaste via a Circular Economy Process. *Biol. Life Sci. Forum*, 6(1), 41. <https://doi.org/10.3390/Foods2021-11071>
- Sena, E., van der Worp, H. B., Howells, D., & Macleod, M. (2007). How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? *Trends Neurosci*, 30(9), 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.009>
- Serhan, C. N., & Levy, B. D. (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*, 128(7), 2657-2669. <https://doi.org/10.1172/jci97943>
- Serni, U., Mannoni, A., & Benucci, M. (1999). 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*, 7(3), 351-352. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0195>
- Servet, E., Biourge, V., & Marniquet, P. (2006). Dietary intervention can improve clinical signs in osteoarthritic dogs. *J Nutr*, 136(7 Suppl), 1995s-1997s. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.1995S>
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*, 9, 345-381. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850>
- Sharif, M., Kirwan, J., Charni, N., Sandell, L. J., Whittles, C., & Garner, P. (2007). A 5-yr longitudinal study of type IIA collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis--association with disease progression. *Rheumatology (Oxford)*, 46(6), 938-943. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel409>
- Sharkey, M. (2013). The challenges of assessing osteoarthritis and postoperative pain in dogs. *AAPS J*, 15(2), 598-607. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9467-5>
- Sharma, H. (2021). Statistical significance or clinical significance? A researcher's dilemma for appropriate interpretation of research results. *Saudi J Anaesth*, 15(4), 431-434. https://doi.org/10.4103/sja.sja_158_21
- Shearer, P. (2011). Epidemiology of orthopedic disease. *Vet Focus* 21, 24-25.
- Shiple, H., Guedes, A., Graham, L., Goudie-DeAngelis, E., & Wendt-Hornick, E. (2019). Preliminary appraisal of the reliability and validity of the Colorado State University Feline Acute Pain Scale. *J Feline Med Surg*, 21(4), 335-339. <https://doi.org/10.1177/1098612x18777506>
- Siddiqui, R. A., & Moghadasian, M. H. (2020). Nutraceuticals and Nutrition Supplements: Challenges and Opportunities. *Nutrients*, 12(6), 1593. <https://doi.org/10.3390/nu12061593>
- Sinclair, A. J., McLean, J. G., & Monger, E. A. (1979). Metabolism of linoleic acid in the cat. *Lipids*, 14(11), 932-936. <https://doi.org/10.1007/bf02533508>

- Sipe, J. D. (1995). Acute-phase proteins in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 25(2), 75-86. [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(95\)80020-4](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(95)80020-4)
- Smith, G. K., Paster, E. R., Powers, M. Y., Lawler, D. F., Biery, D. N., Shofer, F. S., McKelvie, P. J., & Kealy, R. D. (2006). Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 229(5), 690-693. <https://doi.org/10.2460/javma.229.5.690>
- Smith, G. K., Popovitch, C. A., Gregor, T. P., & Shofer, F. S. (1995). Evaluation of risk factors for degenerative joint disease associated with hip dysplasia in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 206(5), 642-647.
- Smith, M., Mendl, M., & Murrell, J. C. (2022). Associations between osteoarthritis and duration and quality of night-time rest in dogs. *Appl Anim Behav Sci*, 253, 105661. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2022.105661>
- Société Arthrite Canada. (2020). *Recherche et traitements émergents*. <https://arthrite.ca/traitement/recherche-et-traitements-emergents>
- Solecki, R. S. (1975). Shanidar IV, a Neanderthal Flower Burial in Northern Iraq. *Science*, 190(4217), 880-881. <https://doi.org/10.1126/science.190.4217.880>
- Song, F., Sheldon, T. A., Sutton, A. J., Abrams, K. R., & Jones, D. R. (2001). Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis. *Eval Health Prof*, 24(2), 126-151. <https://doi.org/10.1177/016327870102400203>
- Soontornvipart, K., Mongkhon, N., Nganvongpanit, K., & Kongtaweelert, P. (2015). Effect of PCSO-524 on OA Biomarkers and Weight-Bearing Properties in Canine Shoulder and Coxofemoral Osteoarthritis. *Thai J Vet Med*, 45, 157-165.
- Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*, 1(6), 461-468. <https://doi.org/10.1177/1941738109350438>
- St. Sauver, J. L., Warner, D. O., Yawn, B. P., Jacobson, D. J., McGree, M. E., Pankratz, J. J., Melton, L. J., Roger, V. L., Ebbert, J. O., & Rocca, W. A. (2013). Why Patients Visit Their Doctors: Assessing the Most Prevalent Conditions in a Defined American Population. *Mayo Clin Proc*, 88(1), 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.08.020>
- Stabile, M., Samarelli, R., Trerotoli, P., Fracassi, L., Lacitignola, L., Crovace, A., & Staffieri, F. (2019). 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*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/vetsci6030072>
- Stadig, S., Lascelles, B. D. X., Nyman, G., & Bergh, A. (2019). Evaluation and comparison of pain questionnaires for clinical screening of osteoarthritis in cats. *Vet Rec*, 185(24), 757-757. <https://doi.org/10.1136/vr.105115>
- Stannus, O. P., Jones, G., Blizzard, L., Cicuttini, F. M., & Ding, C. (2013). Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*, 72(4), 535-540. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201047>
- Starowicz, K., Malek, N., & Przewlocka, B. (2013). Cannabinoid receptors and pain. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*, 2(3), 121-132. <https://doi.org/10.1002/wmts.83>
- Sterne, J. A. C., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P. A., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., Carpenter, J., Rücker, G., Harbord, R. M., Schmid, C. H., Tetzlaff, J., Deeks, J. J., Peters, J., Macaskill, P., Schwarzer, G., Duval, S., Altman, D. G., Moher, D., & Higgins, J. P. T. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *Brit Med J*, 343, d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>

- Stoop, R., Buma, P., van der Kraan, P. M., Hollander, A. P., Billinghamurst, R. C., Meijers, T. H. M., Poole, A. R., & van den Berg, W. B. (2001). Type II collagen degradation in articular cartilage fibrillation after anterior cruciate ligament transection in rats. *Osteoarthritis Cartilage*, 9(4), 308-315. <https://doi.org/10.1053/joca.2000.0390>
- Sul, R. M., Chase, D., Parkin, T., & Bennett, D. (2014). Comparison of meloxicam and a glucosamine-chondroitin supplement in management of feline osteoarthritis. A double-blind randomised, placebo-controlled, prospective trial. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 27(1), 20-26. <https://doi.org/10.3415/vcot-12-11-0139>
- Sullivan, G. M., & Feinn, R. (2012). Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ*, 4(3), 279-282. <https://doi.org/10.4300/jgme-d-12-00156.1>
- Sun, D., Zhang, L., Chen, H., Feng, R., Cao, P., & Liu, Y. (2017). Effects of Antarctic krill oil on lipid and glucose metabolism in C57BL/6J mice fed with high fat diet. *Lipids Health Dis*, 16(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0601-8>
- Suokas, A. K., Sagar, D. R., Mapp, P. I., Chapman, V., & Walsh, D. A. (2014). 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*, 22(9), 1207-1223. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.06.015>
- Takano, S., Uchida, K., Inoue, G., Minatani, A., Miyagi, M., Aikawa, J., Iwase, D., Onuma, K., Mukai, M., & Takaso, M. (2017). Increase and regulation of synovial calcitonin gene-related peptide expression in patients with painful knee osteoarthritis. *J Pain Res*, 10, 1099-1104. <https://doi.org/10.2147/jpr.S135939>
- Taylor, C. L. (2004). Regulatory frameworks for functional foods and dietary supplements. *Nutr Rev*, 62(2), 55-59. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00024.x>
- Texas A&M International University. (2020). *What Is Evidence-Based Practice?* . [https://online.tamui.edu/articles/rnbsn/evidence-based-practice.aspx#:~:text=The%20goal%20of%20EBP%20is,Research%20and%20Quality%20\(AHRQ\)](https://online.tamui.edu/articles/rnbsn/evidence-based-practice.aspx#:~:text=The%20goal%20of%20EBP%20is,Research%20and%20Quality%20(AHRQ))
- Thijssen, E., van Caam, A., & van der Kraan, P. M. (2015). Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 54(4), 588-600. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu464>
- Thonar, E. J., & Glant, T. (1992). Serum keratan sulfate--a marker of predisposition to polyarticular osteoarthritis. *Clin Biochem*, 25(3), 175-180. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(92\)90263-r](https://doi.org/10.1016/0009-9120(92)90263-r)
- Tong, T., Zhao, W., Wu, Y. Q., Chang, Y., Wang, Q. T., Zhang, L. L., & Wei, W. (2010). Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res*, 59(5), 369-377. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0109-4>
- Turner, M. (2014). *Evidence-Based Practice in Health*. University of Canberra Library. <https://canberra.libguides.com/evidence>
- Ulven, S. M., Kirkhus, B., Lamglait, A., Basu, S., Elind, E., Haider, T., Berge, K., Vik, H., & Pedersen, J. I. (2011). Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*, 46(1), 37-46. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3490-4>
- Uman, L. S. (2011). Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 20(1), 57-59.

- Valentin, S. (2009). Cincinnati Orthopaedic Disability Index in canines. *Aust J Physiother*, 55(4), 288. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(09\)70014-5](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(09)70014-5)
- Vandeweerdt, J. M., Coisson, C., Clegg, P., Cambier, C., Pierson, A., Hontoir, F., Saegerman, C., Gustin, P., & Buczinski, S. (2012). Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *J Vet Intern Med*, 26(3), 448-456. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00901.x>
- Verma, P., & Dalal, K. (2013). Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res*, 31(7), 999-1006. <https://doi.org/10.1002/jor.22324>
- Verrico, C. D., Wesson, S., Konduri, V., Hofferek, C. J., Vazquez-Perez, J., Blair, E., Dunner, K., Jr., Salimpour, P., Decker, W. K., & Halpert, M. M. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*, 161(9), 2191-2202. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001896>
- Vijarnsorn, M., Kwananocha, I., Kashemsant, N., Jarudecha, T., Lekcharoensuk, C., Beale, B., Peirone, B., & Lascelles, B. D. X. (2019). The effectiveness of marine based fatty acid compound (PCSO-524) and firocoxib in the treatment of canine osteoarthritis. *BMC Vet Res*, 15(1), 349. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2110-7>
- Vučković, S., Srebro, D., Vujović, K. S., Vučetić, Č., & Prostran, M. (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front Pharmacol*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>
- Walker, E., Hernandez, A., & Kattan, M. (2008). Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med*, 75, 431-439. <https://doi.org/10.3949/ccjm.75.6.431>
- Walton, M. B., Cowderoy, E., Lascelles, D., & Innes, J. F. (2013). Evaluation of Construct and Criterion Validity for the 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) Clinical Metrology Instrument and Comparison to Two Other Instruments. *PLOS ONE*, 8(3), e58125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058125>
- Waly, N. E., Refaiy, A., & Aborehab, N. M. (2017). IL-10 and TGF- β : Roles in chondroprotective effects of Glucosamine in experimental Osteoarthritis? *Pathophysiology*, 24(1), 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.02.005>
- Wang, A., Leong, D. J., Cardoso, L., & Sun, H. B. (2018). Nutraceuticals and osteoarthritis pain. *Pharmacol Ther*, 187, 167-179. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.015>
- Wang, L., Wang, Q., Qian, J., Liang, Q., Wang, Z., Xu, J., He, S., & Ma, H. (2015). Bioavailability and Bioavailable Forms of Collagen after Oral Administration to Rats. *J Agric Food Chem*, 63(14), 3752-3756. <https://doi.org/10.1021/jf5057502>
- Wang, L., Zhang, L., Pan, H., Peng, S., Lv, M., & Lu, W. W. (2014). Levels of neuropeptide Y in synovial fluid relate to pain in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*, 15, 319. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-319>
- Wang, Y., Gludish, D. W., Hayashi, K., Todhunter, R. J., Krotscheck, U., Johnson, P. J., Cummings, B. P., Su, J., & Reesink, H. L. (2020). Synovial fluid lubricin increases in spontaneous canine cruciate ligament rupture. *Sci Rep*, 10(1), 16725. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73270-2>
- Wang, Y., Li, D., Xu, N., Tao, W., Zhu, R., Sun, R., Fan, W., Zhang, P., Dong, T., & Yu, L. (2011). Follistatin-like protein 1: a serum biochemical marker reflecting the severity of joint damage in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 13(6), R193. <https://doi.org/10.1186/ar3522>

- Wang, Z., Guo, A., Ma, L., Yu, H., Zhang, L., Meng, H., Cui, Y., Yu, F., & Yang, B. (2016). Docosahexenoic acid treatment ameliorates cartilage degeneration via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Int J Mol Med*, 37(6), 1542-1550. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2567>
- Watanabe, R., Doodnaught, G. M., Evangelista, M. C., Monteiro, B. P., Ruel, H. L. M., & Steagall, P. V. (2020). Inter-Rater Reliability of the Feline Grimace Scale in Cats Undergoing Dental Extractions. *Front Vet Sci*, 7, 302. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00302>
- Watt, F. E., Hamid, B., Garriga, C., Judge, A., Hrusecka, R., Custers, R. J. H., Jansen, M. P., Lafeber, F. P., Mastbergen, S. C., & Vincent, T. L. (2020). The molecular profile of synovial fluid changes upon joint distraction and is associated with clinical response in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 28(3), 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.005>
- Weinhold, B. (2006). Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect*, 114(3), A160-167. <https://doi.org/10.1289/ehp.114-a160>
- Wen, Z. H., Tang, C. C., Chang, Y. C., Huang, S. Y., Hsieh, S. P., Lee, C. H., Huang, G. S., Ng, H. F., Neoh, C. A., Hsieh, C. S., Chen, W. F., & Jean, Y. H. (2010). Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 18(9), 1192-1202. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.05.012>
- Werdyani, S., Liu, M., Zhang, H., Sun, G., Furey, A., Randell, E. W., Rahman, P., & Zhai, G. (2020). Endotypes of primary osteoarthritis identified by plasma metabolomics analysis. *Rheumatology*, 60(6), 2735-2744. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa693>
- Whittaker, J. L., Runhaar, J., Bierma-Zeinstra, S., & Roos, E. M. (2021). A lifespan approach to osteoarthritis prevention. *Osteoarthritis Cartilage*, 29(12), 1638-1653. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.06.015>
- Wiese, A. J. (2018). Canine & Feline Pain Scales. *Veterinary Team Brief* (Oct.), 28-32.
- Williams, D. A., Park, K. M., Ambrose, K. R., & Clauw, D. J. (2007). Assessor status influences pain recall. *J Pain*, 8(4), 343-348. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.10.005>
- Williams, K., & Downing, R. (2021). *Nutraceuticals for Joint Support in Dogs with Osteoarthritis*. VCA Animal Hospitals. <https://vcacanada.com/know-your-pet/nutraceuticals-for-joint-support-in-dogs-with-osteoarthritis>
- Williams, K., & Yuill, C. *Wellness Examination in Dogs*. VCA Animals Hospitals. <https://vcacanada.com/know-your-pet/wellness-examination-in-dogs>
- Williams, P., & Pettitt, R. (2021). Nutraceutical use in osteoarthritic canines: a review. *Companion Animal*, 26(7), 1-5. <https://doi.org/10.12968/coan.2021.0003>
- Wilson-Frank, C. (2021). Chapter 21 - Genomic and proteomic mechanisms and models in toxicity and safety evaluation of nutraceuticals. In R. C. Gupta, R. Lall, & A. Srivastava (Eds.), *Nutraceuticals (Second Edition)* (pp. 289-297). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00021-5>
- Wilson, N. J., Boniface, K., Chan, J. R., McKenzie, B. S., Blumenschein, W. M., Mattson, J. D., Basham, B., Smith, K., Chen, T., Morel, F., Lecron, J.-C., Kastelein, R. A., Cua, D. J., McClanahan, T. K., Bowman, E. P., & de Waal Malefyt, R. (2007). Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*, 8(9), 950-957. <https://doi.org/10.1038/ni1497>
- Wu, P. J., Masouleh, M. I., Dini, D., Paterson, C., Török, P., Overby, D. R., & Kabakova, I. V. (2019). Detection of proteoglycan loss from articular cartilage using Brillouin microscopy,

- with applications to osteoarthritis. *Biomed Opt Express*, 10(5), 2457-2466. <https://doi.org/10.1364/boe.10.002457>
- Xie, D., Gong, M., Wei, W., Jin, J., Wang, X., Wang, X., & Jin, Q. (2019). Antarctic Krill (*Euphausia superba*) Oil: A Comprehensive Review of Chemical Composition, Extraction Technologies, Health Benefits, and Current Applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 18(2), 514-534. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12427>
- Xing, R., Liu, S., Guo, Z., Yu, H., Li, C., Ji, X., Feng, J., & Li, P. (2006). The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro. *Bioorg Med Chem*, 14(6), 1706-1709. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.018>
- Xu, X., & Huang, Y. (2020). Objective Pain Assessment: a Key for the Management of Chronic Pain. *F1000Res*, 9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20441.1>
- Yang, G., Lee, J., Lee, S., Kwak, D., Choe, W., Kang, I., Kim, S. S., & Ha, J. (2016). Krill Oil Supplementation Improves Dyslipidemia and Lowers Body Weight in Mice Fed a High-Fat Diet Through Activation of AMP-Activated Protein Kinase. *J Med Food*, 19(12), 1120-1129. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3720>
- Yoon, J. S., Park, J., Song, R., & Yu, D. (2019). Substance P as a potential biomarker of pain assessment in dogs. *Iran J Vet Res*, 20(4), 289-292.
- Young, D. A., Barter, M. J., & Soul, J. (2022). Osteoarthritis year in review: genetics, genomics, epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*, 30(2), 216-225. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.004>
- Zainal, Z., Longman, A. J., Hurst, S., Duggan, K., Caterson, B., Hughes, C. E., & Harwood, J. L. (2009). Relative efficacies of omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing expression of key proteins in a model system for studying osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 17(7), 896-905. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.12.009>
- Zeisel, S. H. (1999). Regulation of "nutraceuticals". *Science*, 285(5435), 1853-1855. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1853>
- Zhang, L.-y., Jia, M.-r., & Sun, T. (2018). The roles of special proresolving mediators in pain relief. *Rev Neurosci*, 29(6), 645-660. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0074>
- Zhang, L., Hu, J., & Athanasiou, K. A. (2009). The role of tissue engineering in articular cartilage repair and regeneration. *Crit Rev Biomed Eng*, 37(1-2), 1-57. <https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v37.i1-2.10>
- Zhang, P., Kim, W., Zhou, L., Wang, N., Ly, L. H., McMurray, D. N., & Chapkin, R. S. (2006). Dietary fish oil inhibits antigen-specific murine Th1 cell development by suppression of clonal expansion. *J Nutr*, 136(9), 2391-2398. <https://doi.org/10.1093/jn/136.9.2391>
- Zhang, Y., & Jordan, J. M. (2010). Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*, 26(3), 355-369. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.03.001>
- Zhu, P., Li, X. Y., Wang, H. K., Jia, J. F., Zheng, Z. H., Ding, J., & Fan, C. M. (2007). Oral administration of type-II collagen peptide 250-270 suppresses specific cellular and humoral immune response in collagen-induced arthritis. *Clin Immunol*, 122(1), 75-84. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.08.004>