

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Jean-Michel Maixent Codirecteur de la licence « Validation et Essais cliniques sur le thème : Physiologie et micronutriments », son équipe Melle Jolivet et Monsieur Sadrin, ainsi que le corps professoral pour l'enseignement de grande qualité qui nous a été transmis durant cette formation et la parfaite organisation.

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	4
II- Le disque inter-vertébral	6
1) Anatomie.....	6
a) Les plaques cartilagineuses.....	7
b) Le nucleus pulposus	7
c) L'annulus fibrosus	8
2) Physiopathologie : vieillissement et dégénérescence du disque intervertébral.....	8
a) La discopathie dégénérative dysharmonieuse et l'instabilité.....	8
b) Protusions et hernies	9
c) Arthrose évoluée	10
3) Nutrition du disque intervertébral, implication dans la dégénérescence.....	10
4) Facteurs génétiques de la dégénérescence discale	11
5) Mécanisme de la douleur discale.....	11
6) La lombalgie commune et discopathie	12
7) Structure, fonction, mécanisme de la dégradation du cartilage du plateau vertébral et signalisation intracellulaire des gènes inductibles par les cytokines pro-inflammatoire	13
a) Structure et composition du cartilage hyalin de l'adulte normal	13
b) Propriétés fonctionnelles du cartilage	14
c) Mécanisme de dégradation du cartilage dans les lésions tissulaires et dégénératives.....	14
d) Signalisation intracellulaire des gènes inductibles par les cytokines pro-inflammatoires.....	15
8) Intérêt de la mécanobiologie dans la compréhension de la dégénérescence du cartilage	15
III- Influence de l'acidité du tissu conjonctif dans la dégénérescence du disque intervertébral	18
IV- Intérêt des glycosaminoglycannes dans la dégénérescence du disque intervertébral	20
1) Biochimie des glycosaminoglycannes	20
a) Structure des glycosaminoglycannes	20
b) Hydratation des glycosaminoglycannes.....	20
c) Protéoglycannes.....	21

d) Métabolisme des glycosaminoglycannes.....	21
e) Régulation du métabolisme.....	21
2) Mode de production de la chondroïtine sulfate et glucosamine	21
a) Chondroïtine sulfate	21
b) D-Glucosamine.....	22
3) Pharmacocinétique et biodisponibilité des glycosaminoglycannes.....	23
a) Absorption	23
b) Métabolisme	23
c) Excrétion	23
V- Revue de la littérature scientifique concernant la glucosamine et chondroïtine.....	24
VI- Intérêt de l'ostéopathie dans la dégénérescence du disque intervertébral.....	32
1) Principes de l'ostéopathie et méthodologie diagnostique et thérapeutique	32
2) Revue de la littérature concernant les effets de l'ostéopathie sur le segment vertébral et le disque inter-vertébral	33
VII- Discussion	35
VIII- CONCLUSION.....	40

I- INTRODUCTION

La lombalgie commune correspond à des douleurs de la zone lombaire sans rapport avec une cause inflammatoire systémique, traumatique, tumorale ou infectieuse. Elle représente 90 % des lombalgies prise en charge par les professionnels de santé.

Selon l'institut national de la recherche et sécurité (INRS), ces lombalgies dites communes constituent un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés et leur coût va croissant. 70 % des personnes ont au cours de leur vie un épisode lombalgique.

La prise en charge médicale de la lombalgie est estimée en France à 2 milliards d'euros (source CNAMTS).

Dans certains cas, la lombalgie devient quasi permanente et conduit à la chronicité des symptômes avec ses problèmes sociaux-économiques et psycho-comportementaux.

Les chiffres à ce sujet sont éloquentes :

- 2,5 % de l'ensemble des prescriptions médicales
- 8 % de l'ensemble des explorations radiologiques
- 30 % des prescriptions de rééducation
- 16 % des actes thérapeutiques chirurgicaux
- 12 Millions de journées d'arrêt de travail en maladie
- 3,6 Millions de journées d'arrêt de travail en accident du travail
- 13 % des accidents de travail
- 3ème cause d'entrée en invalidité

Une classification établie par des experts internationaux classe les lombalgies communes en :

- lombalgie aiguë : évolution égale ou inférieure à 4 semaines
- lombalgie sub-aiguë : évolue entre 4 et 12 semaines
- lombalgie chronique : marquée par son ancienneté, supérieur à trois mois

Le traitement de la lombalgie aiguë pose peu de problème et répond bien aux thérapeutiques médicamenteuses classiques. Par contre dans les deux autres cas, la prise en charge est tout autre et les résultats incertains voir mauvais. En effet, les recommandations de la haute autorité de santé sont de prescrire en plus du traitement médical, une prise en charge kinésithérapique. Cependant, la littérature sur les effets de ce traitement sur la lombalgie commune est peu nombreuse et de faible qualité méthodologique. Les exercices rééducatifs ont tout de même montré un certain intérêt pour redonner confiance au patient dans ses possibilités. Les autres techniques (physiothérapie, traction, massage...) n'ont montré aucun résultat mais sont toutefois pratiquées et remboursées par la sécurité sociale.

Un autre problème réside aussi dans le diagnostic. En effet, nous savons à présent qu'il n'y a pas de corrélation exacte entre la symptomatologie et l'imagerie :

- radiographie et scanner normaux et patient très lombalgique
- fréquence des hernies discales dans la lombalgie : 7 %
- Hernies discales : 55 % douloureuses ; 45 % non douloureuses (découverte fortuite)
- Arthrose discale et articulaire postérieure bien souvent indolores
- Arthrosique en surpoids sans douleurs lombaires

Le fonctionnement du disque intervertébral et ses conséquences lésionnelles d'un point de vue mécanique, biochimique, cellulaire et génétique semble être une des clefs de la compréhension de ces lombalgies.

Nous expliquerons dans une première partie les données actuelles sur la physiologie et physiopathologie du disque intervertébral.

Nous verrons que l'altération de la fonctionnalité du disque intervertébral est étroitement liée à son environnement et à certaines molécules constituant sa matrice extracellulaire : les glycosaminoglycannes.

Dans la seconde partie, nous expliquerons comment un terrain acide et notamment une acidose du tissu conjonctif intervient dans la genèse et la sensibilisation douloureuse de la dégénérescence du disque intervertébral.

La troisième partie sera consacrée à l'intérêt des glycosaminoglycannes dans la dégénérescence du disque intervertébral. Nous parlerons dans une quatrième partie plus précisément de la glucosamine et chondroïtine. Cela fera l'objet d'une revue de la littérature.

Le second aspect qu'il est pour nous fondamental de garder à l'esprit est que le rachis et bien plus encore, le corps humain fonctionne dans la globalité. Ainsi, la mobilité ou la stabilité d'un segment vertébral dépend de l'ensemble du rachis, de l'équilibre postural, des pressions viscérales...

De ce fait, il nous semble important dans une cinquième partie d'argumenter sur la nécessité d'établir un diagnostic ostéopathique afin d'avoir une vision biomécanique holistique. Cette globalité de fonctionnement aura des répercussions sur la mécanique du disque intervertébral et de ce fait sur la mécanobiologie. L'information cellulaire et génétique s'en trouvera modifiée. Nous étayerons cela avec certaines études qui montrent aussi l'impact d'une manipulation vertébrale de type « High Velocity Low Amplitude » sur le disque intervertébral.

Nous débattons enfin sur l'intérêt d'associer une supplémentation en micronutriments à l'ostéopathie afin de potentialiser les résultats dans la prévention et le traitement de la dégénérescence discale et ses conséquences physiopathologiques sur le rachis lombaire.

II- Le disque inter-vertébral

1) Anatomie

Les disques intervertébraux représentent 33 % de la hauteur de la colonne vertébrale et permettent ses mouvements. Ils en assurent l'harmonie et l'amplitude et sont de véritables amortisseurs hydrodynamiques de la biomécanique vertébrale.

Le disque intervertébral est l'élément essentiel de l'amphiarthrose intervertébrale. C'est un fibro-cartilage en forme de lentille biconvexe interposée entre les corps vertébraux.

Il est divisé en trois parties bien distincte : les plaques cartilagineuses adjacentes au corps vertébraux, le noyau central ou nucléus pulposus de consistance gélatineuse très hydratée, et l'annulus fibrosus, structure lamellaire qui entoure et protège le noyau central.

F.LEFEVRE - Micro-nutrition et ostéopathie dans la dégénérescence du disque inter-vertébral

a) Les plaques cartilagineuses

Elles sont constituées de cartilage hyalin et s'appliquent sur les plateaux osseux vertébraux. Cette fine lamelle cartilagineuse est d'une importance capitale dans la nutrition du disque intervertébral, car les échanges qui permettent cette nutrition doivent se faire à travers elle.

Sur ce cartilage hyalin se fixent les fibrilles de l'annulus, certaines traversent complètement la plaque cartilagineuse pour gagner l'assise sous-chondrale.

Cet aspect de la plaque cartilagineuse et de la lame criblée a été interprété par Eyring comme permettant une voie de diffusion du liquide de la vertèbre vers le disque et inversement.

b) Le nucleus pulposus

C'est une structure molle en forme de shère de 1,5 à 2 cm de diamètre, de consistance gélatineuse surtout chez le sujet jeune. L'histologie montre la présence de cellules de type chondroblastique au centre et fibrochondroblastique en périphérie.

La matière extracellulaire synthétisée par les cellules est composée de protéoglycans comparables au protéoglycans articulaires et de fibres de collagène plutôt de type 2.

La substance fondamentale est caractérisée par sa grande richesse en glycosaminoglycans. Le nucléus pulposus est fortement hydraté, 90 % d'eau chez l'enfant, 80 % chez l'adulte et 70 % parfois moins chez le sujet âgé. Les mouvements de l'eau sous l'effet des pressions sont liés aux charges électronégatives des protéoglycans. En charge, le nucléus se déshydrate et diminue de volume, en décharge, l'eau réintègre le disque. Ce mouvement de va-et-vient sous l'effet de contraintes mécaniques joue un rôle important dans la nutrition du disque. Le nucléus pulposus est une structure assez proche sur le plan biochimique et mécanique du cartilage articulaire. Il est adapté à la transmission, à l'amortissement et à la répartition des pressions. Son mode de nutrition est proche du cartilage hyalin. (Prithvi Raj et al. 2008)

c) L'annulus fibrosus

Il constitue une véritable structure capsulo-ligamentaire entourant le nucléus pulposus. Sa structure se rapproche de celle du ligament. Le nombre de cellules plutôt de type fibroblastique est plus élevée que dans le nucléus pulposus. Sa teneur en eau est de l'ordre de 60 à 70 %. Le collagène proche du collagène ligamentaire est plutôt de type 1.

Les cellules du disque intervertébral assurent l'homéostasie, c'est-à-dire l'équilibre entre la synthèse et la dégradation. Ce sont des cellules chémo et baro-sensibles. Elles possèdent comme les chondrocytes la capacité de synthèse des facteurs de croissance, d'enzymes protéolytiques et de cytokines pro-inflammatoires.

2) Physiopathologie : vieillissement et dégénérescence du disque intervertébral.

L'analyse de ces quinze dernières années sur le cartilage et l'arthrose d'une part, et sur le disque intervertébral et la dégénérescence discale, d'autre part, met en évidence de nombreuses similitudes dans leur physiopathologie.

a) La discopathie dégénérative dysharmonieuse et l'instabilité

L'altération du verrouillage discal en particulier en translation et rotation est souvent associé à une perte du verrouillage musculaire postérieur, lui-même associé à une mauvaise régulation du tonus musculaire segmentaire (boucle de régulation courte : réflexe myotatique) et/ou postural (boucle de régulation longue : réflexe cortico-spinal et vestibulo-spinal).

Ces altérations neuro-fonctionnelle peuvent instaurer un cercle vicieux en accélérant les altérations structurales du disque, des articulaires postérieures et des plateaux vertébraux, qui à leur tour vont augmenter l'instabilité. (Adams MA. et al. 2006)

Outre la déshydratation par perte de la concentration en protéoglycannes, il y a prolifération anarchique de collagène de type 1 et augmentation de la concentration en métalloprotéases qui aggravent la dégradation des protéoglycannes et du collagène.

La perte des protéoglycannes provoque une augmentation de la néovascularisation et innervation discale, liée à la dégénérescence du disque et aux douleurs lombaires.

Des fissurations radiaires de l'annulus peuvent être marginales, proches du plateau vertébral, s'accompagnant d'un décollement du ligament commun vertébral postérieur et sont les plus fréquentes chez les patients symptomatiques. (Roberts S. et al. 2006)

Jusque là, l'annulus discal n'était vascularisé qu'en périphérie et le centre discal pas du tout. Ces fissures radiaires, plus moins larges, sont comblées par un tissu de granulation vascularisé qui majore la concentration locale en enzymes protéolytiques qui à leur tour détruisent le collagène. Ces fissurations radiaires permettent l'apparition intradiscale d'une innervation nociceptive qui restait jusque là limitée au ligament commun et à la partie périphérique de l'annulus fibrosus. (Feng H. et al., 2006)

La mobilité segmentaire est altérée. Les fissurations radiaires réduisent la résistance discale à la torsion. Les ulcérations de la plaque cartilagineuse sont encore des foyers d'hypervascularisation et d'apport en enzymes protéolytiques. Les remaniements les plus marquants intéressent le spongieux vertébral sous-cortical souvent en miroir sur les deux vertèbres adjacentes. En IRM, ce signal osseux est variable.

Dans certains cas, il s'agit d'un signal osseux de type oedémato-inflammatoire, qui correspond à l'infiltration de la moelle hématopoïétique par une moelle fibro-inflammatoire très vascularisée (appelé MODIC 1). Dans d'autres cas, il s'agit d'un signal de type graisseux peu spécifique (MODIC 2). Enfin, il peut s'agir d'une fibrose densifiante (MODIC 3).

Aucune de ces différences signalétiques n'est retrouvée de façon spécifique chez les lombalgiques. Par contre, certaines de ces altérations sont plus fréquentes de façon statistique chez les lombalgiques. Il s'agit surtout de remaniements osseux oedémato-inflammatoire (MODIC 1) et dans une moindre mesure, des larges fissurations radiaires annulaires marginales décollant et étirant le ligament commun postérieur.

b) Protusions et hernies

Sous l'effet de contraintes mécaniques, les fissurations annulaires s'élargissent avec migration du matériel discal central dans l'annulus périphérique (protusion focale : hernie

intra-discale) ou véritable hernie sous ou trans-ligamentaire. La mobilité segmentaire est souvent diminuée.

Il a été démontré clairement qu'une hernie induisant une pression sur la racine du nerf spinal, ne peut pas à elle seule être la cause de la douleur car plus de 70 % de la population asymptomatique ont des prolapsus discaux exerçant un contact sur la racine nerveuse sans toutefois être douloureux. Les hypothèses actuelles sont de penser que chez des personnes symptomatiques, la racine nerveuse est sensibilisée à la pression par des molécules créant des cascades inflammatoires comme l'acide arachidonique, prostaglandine E2, thromboxane, phospholipase A2, tumor necrosis factor -alpha, interleukines et métalloprotéases. Ces molécules pourraient être produites par les cellules du disque hernié. Du fait du contact serré entre la racine du nerf et le disque après sa protusion, il y aurait une stase liquidienne avec création d'un œdème inflammatoire qui sensibiliserait la racine du nerf. (Podichetty VK. 2007)

c) Arthrose évoluée

La progression des lésions dégénératives discales et articulaires va conduire à un affaissement discal avec fibrose centrale ou vide discal, et ostéophytes marginaux des plateaux vertébraux, élargissant la surface d'appui. La plaque cartilagineuse est détruite, et il y a peu d'apport nutritif par cette voie, mais moins d'hypervascularisation inflammatoire. Le spongieux vertébral sous-cortical évolue vers la sclérose graisseuse ou fibrose densifiante.

3) Nutrition du disque intervertébral, implication dans la dégénérescence

Une des causes primaires de dégénération discale est le manque d'apport en micronutriments aux cellules du disque. Comme toutes les cellules du corps, les cellules du disque requièrent des nutriments tels que le glucose et l'oxygène pour son activité et sa survie. In vitro, l'activité de la cellule discale est très sensible à l'oxygène et au pH extracellulaire. La synthèse des constituants matriciels diminue quand le pH est acide et que la concentration est pauvre en oxygène. Les cellules ne survivent pas à pH acide et à la faible concentration en glucose. (Urban JP. et al. 2004)

La production d'acide lactique affecte l'habileté de la cellule discale à produire les constituants de sa matrice extracellulaire et peut conduire par la suite à sa dégénérescence. (Keshari KR et al. 2008)

Le disque est large et avasculaire. Ses cellules dépendent des vaisseaux sanguins situés au niveau des marginales de l'os sous-chondral. Le trajet du sang est précaire pour arriver jusqu'aux cellules du nucléus pulposus. En effet, les capillaires de l'os trabéculaire doivent pénétrer dans l'os sous-chondral et se terminer juste avant le cartilage du plateau vertébral. Les nutriments devront ensuite diffuser depuis les capillaires à travers le cartilage, traversant la matrice extracellulaire du nucléus jusqu'aux cellules. De ce fait, l'apport en nutriment peut être perturbé en plusieurs endroits. Enfin, même si le trajet sanguin n'est pas perturbé, les remaniments osseux tel que les ostéophytes situés sur le cartilage du plateau vertébral empêcheront la diffusion correcte des nutriments vers les cellules du disque. (Gruber, 2007)

4) Facteurs génétiques de la dégénérescence discale

Des travaux récents suggèrent que la composante génétique est un facteur important dans la dégénérescence du disque intervertébral. Plusieurs études ont rapporté une forte prédisposition familiale pour la dégénérescence du disque et les hernies discale.

5) Mécanisme de la douleur discale

Environ 60 % des dégénérescences des disques intervertébraux reproduisent des douleurs dans les membres inférieurs dans les discographies provocatrices.

Les nerfs sont très vascularisés de ce fait, toute perturbation du flux sanguin intraneural va se répercuter sur la fonction du nerf. Ces facteurs microvasculaires jouent un rôle important dans la physiopathologie de la douleur et de la fonction sensitive et motrice du nerf. Les lésions des capillaires induisent un syndrome compartimental miniature fermé, en augmentant la perméabilité. Cela contribue à augmenter la pression fluidique endoneural et le développement d'un œdème intrafasciculaire. (Lundborg G. 1988) La détérioration de la circulation sanguine intraneurale, induit un épaissement épineural et périneural avec des troubles de la conduction sensitive et motrice. (Krimmer H. 1998)

Les médiateurs inflammatoires concernés dans cette inflammation intraneurale sont les cytokines et l'oxyde nitrique. (Kobayashi S, et al.2005) Igarashi T et al. (2005) ont montré chez le rat qu'une compression aigue sur la racine du nerf augmente l'œdème endoneural ainsi que la pression fluidique endoneurale et diminue la circulation sanguine dans le ganglion spinal, ce qui aboutit à une ischémie et une dysfonction sensitive. Ces changements physiopathologiques jouent un rôle fondamental dans la douleur lombaire chronique.

Enfin, dans la douleur de type sciatique par irritation de la racine du nerf causée par une hernie discale, (présence du nucléus pulposus dans l'espace épidual), les résultats de l'étude de Brisby et al. (2000) ont démontré que le nucléus pulposus augmente l'activité d'oxyde nitrique synthase dans la racine du nerf spinal et l'inhibition de cette enzyme réduit l'induction d'œdème par le nucléus pulposus et prévient la réduction de la vitesse de conduction du nerf.

6) La lombalgie commune et discopathie

On observe nettement plus de discopathies sévères chez les sujets lombalgiques, De plus, les patients souffrant de lombalgie récidivantes ou invalidantes ont significativement plus d'images de détérioration discale que les sujets indemnes.

Par ailleurs, certaines images sont relativement spécifiques de la lombalgie : en TDM, les images de hernie transligamentaire ; en IRM, les altérations des plateaux de type 1 de MODIC.

L'histochimie a démontré la présence de fibres nerveuses exprimant la substance p et accompagnées pour la plus part par des vaisseaux sanguins dans les zones profondes (1/3 interne de l'annulus fibrosus (mais aussi nucléus pulposus), qui est lié à la survenue de lombalgies (70 % des disques symptomatiques contre seulement 31 % des disques asymptomatiques).

Donc L'IRM et l'histochimie permettent d'affirmer l'implication non exclusive du disque dans la genèse des lombalgies.

7) Structure, fonction, mécanisme de la dégradation du plateau vertébral et signalisation intracellulaire des gènes inductibles par les cytokines pro-inflammatoires

Nous avons vu précédemment que le cartilage composant la marginale des plateaux vertébraux est pratiquement du même type histologique que le cartilage articulaire : soit hyalin. Ce qui lui confère les mêmes propriétés mécaniques.

Il est dès lors fondamental d'en comprendre sa physiopathologie et sa nutrition pour comprendre les aspects biochimiques, métaboliques et physiopathologiques du disque intervertébral.

a) Structure et composition du cartilage hyalin de l'adulte normal

Le cartilage est un tissu non vascularisé et dépourvu d'innervation. Ses cellules, les chondrocytes vivent dans un environnement pauvre en oxygène (1 à 5 %). Leur alimentation se faisant par diffusion de nutriments au travers de la matrice environnante.

Les chondrocytes sont responsables de l'élaboration et du maintien de la matrice extracellulaire du cartilage, essentiellement formé d'un réseau de fibres de collagène de type 2, responsable de la résilience du tissu, emprisonnant des protéoglycannes fixés sur une longue chaîne d'acide hyaluronique et formant des agrégats de haut poids moléculaire.

Les chondrocytes exercent un contrôle métabolique actif sur la matrice extracellulaire, qui n'est pas métaboliquement « inerte », comme on a pu le croire par le passé. La concentration et l'équilibre métabolique entre les diverses macromolécules matricielles et leurs interactions structurales déterminent les propriétés biochimiques, et donc la fonction du cartilage hyalin.

L'intégrité de la matrice extra-cellulaire est aussi importante pour le maintien de la nature relativement avasculaire et aneurale du disque sain.

Le disque intervertébral est pratiquement semblable au cartilage hyalin. Cependant, il existe quelques différences histologiques entre les deux tissus. Le disque contient plus de Kératan sulfate que le cartilage articulaire. De plus, les molécules d'aggrégants du disque forment moins d'agrégats (30 %) et sont plus hétérogènes, avec beaucoup de petits fragments dans le disque comparé au cartilage articulaire (80%) (Gruber HE, et al 2007)

b) Propriétés fonctionnelles du cartilage

Les molécules d'aggrécannes fournissent au cartilage la possibilité de subir des déformations réversibles. Le contenu en eau de la matrice extracellulaire (MEC) est très important car il définit le volume du tissu et offre une résistance à la compression.

c) Mécanisme de dégradation du cartilage dans les lésions tissulaires et dégénératives.

L'impact aigu et répétitif, ainsi que les forces de torsion exercées lors de l'exercice physique notamment ou certaines pratiques professionnelles peuvent endommager le cartilage et conduire à sa dégénérescence progressive. (Gruber HE. Et al. 2007)

Quand le cartilage est altéré (atteinte traumatique ou pathologique..), un déséquilibre peut prendre place en faveur de la dégradation des composants matriciels par une variété d'enzymes et de peptides :

- Les cytokines « cataboliques »

Ces molécules sont produites par les chondrocytes, l'os sous-chondral et les cellules synoviales de l'articulation. (Christine Lyn Le Maitre et al. 2005)

L'interleukine 1 (IL-1) est capable d'induire l'expression de la collagénase 1 et d'inhiber la synthèse des principaux constituants spécifiques du cartilage, le collagène de type 2 et les aggrécanes chez les chondrocytes articulaires en culture. L'IL-1 est une cytokine clef dans la dégénérescence du cartilage. Une autre cytokine, le « Tumor Necrosis Factor- α » (TNF- α) exerce les mêmes effets que l'IL-1 et contribue également à la dégradation du cartilage.

- Les métalloprotéases

Ce sont des enzymes produites par les cellules chondrocytaires et synoviales sous l'effet des cytokines « cataboliques ».

d) Signalisation intracellulaire des gènes inductibles par les cytokines pro-inflammatoires

Il y a deux voies de signalisation à partir du moment où les cytokines IL1 et TNF alfa se fixent sur les récepteurs, au niveau de la membrane du chondrocyte : la voie NIK ou NF_κB (nuclear factor B) inducible kinase et la voie plus classique de la MAP kinase (Mitogen Activating Protein). Les produits de ces kinases viennent au niveau du noyau stimuler divers promoteurs protéiques entraînant à leur tour la transcription de gènes, dès lors dits inductibles, des cytokines inflammatoires, des adhésines, des collagénases, des cyclooxygénases, des chimiokines et la iNO (enzyme productrice d'oxyde nitrique). (Hoyland JA, et al. 2008)

En effet, l'oxyde nitrique (NO) libre est aussi un facteur catabolique du cartilage arthrosique qui produit plus d'oxyde nitrique que le cartilage sain, à la fois spontanément et après stimulation par les cytokines pro-inflammatoires.

8) Intérêt de la mécanobiologie dans la compréhension de la dégénérescence du cartilage

Wilhelm Roux définissait en 1880 le phénomène d'adaptation fonctionnelle contrôlé par un stimulus fonctionnel. Il écrivait alors « *There is a group of very fine appropriate structural formations which could not result from selection alone...Many cells are influenced by functional stimuli, the nerve, muscle, gland cell by related electric pulse, bone cells and connective tissues cells by pressure and tension...* »

Wolff, chirurgien allemand en 1892 écrivait sur l'adaptabilité de l'os : « *every change in the form and function of the bone or of their functions alone is followed by certain definitive changes in their internal architecture and equally definitive secondary alterations in their external conformation in accordance with mathematical laws* » : il définissait ainsi les phénomènes connus aujourd'hui sous le nom de remodelage tissulaire.

Les cellules du corps sont soumises en permanence à des contraintes (pression sanguine, contraintes liées aux mouvements...). Celles-ci varient de quelques Pascal (contraintes de cisaillement sur la paroi vasculaire au Mpa (contraintes sur le cartilage).

Ce n'est que récemment qu'il a été reconnu que ces contraintes étaient susceptibles d'influencer les propriétés de la cellule (physiologie, synthèse, expression des gènes...) au même titre que les modifications biochimiques. (Ingber, 2003)

Il est possible de mieux appréhender la relation entre paramètres mécaniques locaux et fonctions cellulaires (concept de mécanobiologie), grâce au développement d'outils de mesure de force de l'ordre du piconewton et des déformations nanométriques. Il a pu être montré que non seulement la quasi-totalité des cellules est sensible aux facteurs mécaniques de l'environnement mais aussi à l'origine et à l'histoire des contraintes appliquées. (Setton LA, et al 2006 ; 2004)

La mécanobiologie représente le mouvement à l'échelle cellulaire. Les mécanismes expliquant la réponse biologique issue des contraintes mécaniques passent par 4 étapes successives :

- Couplage mécanique

Implique généralement la transformation de la force appliquée en une force détectable par les cellules ou l'induction d'un phénomène physique (ex : pression sur un os qui induit une circulation de fluide dans le système canaliculaire et l'apparition d'une potentielle électrocinétique d'écoulement).

- Mécano-transduction

Correspond à l'action des forces induites sur des structures spécifiques : cytosquelette qui se structure et s'oriente, récepteurs spécifiques dans les zones à contraintes élevées, récepteurs liés à des protéines fonctionnelles (ex : protéines G, canaux ioniques) et même présence de récepteur mécanosensibles.

- Transduction du signal

Conversion du signal mécanique en signaux physiologiques intracellulaires

- Réponse cellulaire

Expression génétique avec production protéique dépendante des tissus. Pour le cartilage, la réponse biologique du chondrocyte est associée aux modifications des propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire et de sa visco-élasticité.

L'interaction entre cellule et matrice extracellulaire est fondamentale, agissant dans les deux sens. Ainsi, une contrainte mécanique reçue par la matrice est transmise par les canaux ioniques et le complexe intégrines-cytosquelette au système de traduction du signal intracellulaire (voie des kinases) qui l'amène au noyau, lequel réagira par une activation transcriptionnelle provoquant en retour une synthèse ou une dégradation de protéines ou de glycosaminoglycannes (GAG).

Ainsi s'expliquent :

- ***Le mécanisme de nutrition du cartilage :*** par les mouvements d'eau et de nutriments à partir de l'os sous-chondral et de l'extrémité de l'annulus fibrosus par diffusion au travers la matrice extracellulaire lors de la phase de relâchement après compression,

- ***La régulation de la production des éléments de la matrice extracellulaire par le chondrocyte soumis à des forces mécaniques :***

Ainsi une compression statique diminue la synthèse de protéoglycannes et de collagène alors qu'une compression cyclique stimule l'activité métabolique et donc la synthèse des Glycosaminoglycannes (GAG) et des protéoglycannes.

- ***L'induction par les forces de cisaillement de la production d'oxyde nitrique (NO) :*** ce dernier lorsqu'il est en excès, peut stimuler la dégradation des principaux composants de la matrice (protéoglycannes et collagène) et diminuer leur biosynthèse.

- ***Le rôle des forces de pression agissant sur le chondrocyte par l'intermédiaire de la matrice :*** mettent en œuvre un système de traduction du signal très complexe où les seconds messagers sont la cascade des kinases, activant au niveau du noyau la phosphorylation de protéines nucléaires, facteur de transcription.

Les charges exercées sur le cartilage jouent un rôle vis-à-vis des altérations du métabolisme glycolitique et la production d'ATP. Celle-ci, en effet est surtout due à la voie de la glycolyse anaérobie, avec production concomitante de larges quantités de lactates. (Iatridis JC 2006)

Contrairement au transport du glucose, l'acide lactique doit être éliminé des chondrocytes afin d'éviter une acidification excessive.

En plus de la production d'une grande quantité d'acide lactique, les chondrocytes sont soumis à une constante fuite de protons vers l'intérieur.

Les chondrocytes ne répondent pas directement aux variations des signaux mécaniques, ils répondent aux variations de l'environnement, produit par l'application de la charge. Quand le cartilage est en charge, la matrice extracellulaire et les cellules se déforment, la pression hydrostatique augmente et du liquide est expulsé à l'extérieur. Les charges cycliques augmentent la pression rapidement, déforment momentanément les cellules et causent des pics courts de flux liquide sans perte de liquide et en général stimulant la biosynthèse. Les charges statiques qui en général dépriment la synthèse du cartilage, chassent du liquide provoquant une augmentation de la concentration des protéoglycannes et de l'osmolarité ainsi qu'une chute du pH, et une déformation lente du tissu.

Ces changements altèrent l'expression génique et affectent également la glycolyse. La charge statique en particulier provoque une chute des taux d'ATP intracellulaire ; celle-ci est corrélée directement avec une diminution de la production des molécules qui forment la matrice du cartilage et peut conduire à la mort cellulaire du chondrocyte.

III- Influence de l'acidité du tissu conjonctif dans la dégénérescence du disque intervertébral

L'organisme produit naturellement des acides du fait de son métabolisme intermédiaire, provenant essentiellement de la dégradation des protéines, divisés en deux grands types : les acides « volatils », éliminés par les poumons, et les acides « non volatils », éliminés plus lentement et plus difficilement par les reins. S'il existe une surcharge de l'acidité totale par excès d'acides d'origines alimentaire et métabolique (Kiwull, 2008), cet excès est stocké dans le tissu conjonctif : c'est l'acidose tissulaire chronique qui affecte le transport de l'oxygène et la nutrition des cellules. (Sebastian A, et al 2002)

Conséquences de l'acidose tissulaire conjonctive sur le disque intervertébral

La dégénérescence du disque intervertébral ainsi que la sensibilisation douloureuse est en partie liée à l'état d'acidité du tissu conjonctif (Soukane DM, et al 2007)

En effet, le micro-environnement du disque intervertébral et le pH de celui-ci joue un rôle fondamental dans l'expression des gènes qui régulent la synthèse moléculaire des constituants de la matrice extracellulaire. Dans les disques très dégénératifs, le pH peut descendre jusqu'à 5.7, alors que dans des disques moyennement dégénératifs, le pH est de l'ordre de 6.8. En dessous d'un pH de 6.8, la cellule diminue sa synthèse de GAG et en dessous d'un pH de 6.7, c'est la viabilité de la cellule qui entre en jeu. Donc plus le pH de la matrice extra cellulaire diminue (acidité des tissus) et plus la cellule aura tendance à perdre de sa fonction, cela est renforcé quand l'apport en micronutriments est altéré, ce qui conduit à la dégénération du disque intervertébral. (KarIn Wuertz et al. 2008)

Les ASIC (acid sensing ion channels) sont des protéines membranaires particulières. Ce sont des canaux cationiques qui sous l'influence des protons vont déclencher une entrée de sodium dans les neurones et ainsi permettre la formation de potentiels d'action. Le niveau d'expression de ces ASIC augmente en cas d'inflammation, ce qui contribue à sensibiliser les nocicepteurs. (Mamet Julien ; Voilley Nicolas 2002)

Les ASICS sont présents dans les ganglions spinaux renfermant les corps cellulaires des neurones nociceptifs. Les canaux formés par ASIC constituent la base moléculaire de la douleur induite par l'acidification des tissus. (Bassilana Frédéric ; Lazdunski michel 1998)

L'augmentation de l'acidité du milieu extra- cellulaire va induire l'expression des ASIC par les protons, d'où entrée massive de sodium et dépolarisation du neurone nociceptif qui engendre la douleur sur l'ensemble du métamère correspondant (peau, viscère, muscle, os). C'est le cas des douleurs radiculaires causées par une hernie discale lombaire. L'acidification du tissu hernié et de la matrice à cause des médiateurs inflammatoires va créer cette dépolarisation des canaux sodiques par la présence des protons. (Ohtori S, et al 2006).

Les cellules du disque intervertébral possèdent des ASIC (ASIC 3). L'analyse de disques dégénératifs humains a montré une relation inverse entre l'expression d'ASIC 3 et TGF bêta. L'expression d'ASIC3 était diminuée alors que celle de TGFbêta était élevée. (Uchiyama Y, et al 2008)

IV- Intérêt des glycosaminoglycannes dans la dégénérescence du disque intervertébral

1) Biochimie des glycosaminoglycannes

Tandis que les sucres de faible poids moléculaire fournissent par leur dégradation une grande partie des apports énergétiques, les molécules de poids moléculaire élevé qui résultent de liaisons entre chainons glucidiques sont directement associés à la formation, au maintien et au fonctionnement des structures fondamentales du système ostéo-articulaire, du tissu conjonctif, cartilage et os.

a) Structure des glycosaminoglycannes

Des monomères disaccharidiques répétitifs se lient par des liaisons osidiques (béta 1,4) pour former les longues chaînes linéaires des glycosaminoglycannes.

b) Hydratation des glycosaminoglycannes

La surface des longs filaments que sont les GAG se trouve ainsi tapissée de groupement -OH et amide -NH-CO- ainsi que d'atomes d'oxygène engagés dans les liaisons osidiques et dans les cycles pyraniques des sous-unités glucidiques ; les trois types d'atome -oxygène, hydrogène, azote- présents dans ces groupements, retiennent les molécules d'eau environnantes grâce à la formation de liaisons hydrogène. La présence de charges négatives explique également l'attraction par les GAG de cations, notamment de Na⁺, eux-mêmes entourés de molécules d'eau. Les molécules d'eau qui sont directement en contact avec les constituants du GAG, peuvent encore contracter des liaisons hydrogènes avec de nouvelles molécules d'eau.

La forte hydratation des GAG peut diminuer sous l'influence d'une pression extérieure capable de rompre une partie des liaisons hydrogènes, qui sont relativement faibles ; ce phénomène est réversible, l'hydratation revenant à sa valeur initiale quand la pression

diminue. Ainsi, ce très grand nombre de liaisons hydrogène confère aux GAG hydratés une turgescence importante, responsable de leur fonction mécanique de résistance et d'amortissement des chocs (cartilage) et explique également les propriétés lubrifiantes de certains GAG (acide hyaluronique).

c) Protéoglycannes

La plus part des GAG se fixent sur des chaînes polypeptidiques pour former des protéoglycannes. Les protéoglycannes de structure de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif forment souvent des complexes de taille énorme : l'aggrécane du cartilage est l'un des mieux connu.

d) Métabolisme des glycosaminoglycannes

Le métabolisme des glycosaminoglycannes (GAG) suit les voies classiques du métabolisme glucidique, auxquelles s'ajoutent, pour les protéoglycannes, les particularité du métabolisme protéique. La biosynthèse s'effectue principalement dans les fibroblastes du tissu conjonctif, et pour le cartilage dans le chondrocyte. La dégradation des protéoglycannes, dans la substance fondamentale du tissu conjonctif ou dans le cartilage, commence par leur partie protéique qui est attaquée par les métalloprotéinases.

e) Régulation du métabolisme

Le métabolisme normal ou pathologique (en particulier l'apparition de la dégénérescence cartilagineuse) est sous la dépendance des cytokines pro-inflammatoires, de leurs antagonistes et de différents facteurs de croissance.

2) Mode de production de la chondroïtine sulfate et glucosamine

La source industrielle principale des glycosaminoglycannes est d'origine animale. Seul l'acide hyaluronique peut être préparé par voie biotechnologique.

a) Chondroïtine sulfate

Les matières premières utilisées en production sont les tissus les plus riches en chondroïtine sulfate, c'est-à-dire les cartilages animaux : trachée de bœuf et bréchets de volaille, cartilages marins.

b) D-Glucosamine

La glucosamine s'obtient par des procédés d'extraction-purification de produits naturels comme le chitosane ou la chitine. La chitine est produite industriellement à partir de carapaces de crustacés comme le crabe, la langouste et la crevette. Le procédé de fabrication comprend plusieurs étapes dans le but d'obtenir un chlorhydrate de glucosamine. Il est possible de produire de la glucosamine à partir de levures ou de bactéries modifiées génétiquement.

En 2004, la FSA (Food Standards Agency) a émis un avis favorable concernant l'équivalence substantielle entre la glucosamine hydrochloride (HCL) extraite d'*Aspergillus niger* et la forme marine produite par hydrolyse de la chitine, fibre constitutive des carapaces de crustacés. Cette dernière est autorisée dans les compléments alimentaires et les denrées diététiques destinées à une alimentation particulière ou DDAP (Source Afssa 2007).

Les données de fabrication sont jugées satisfaisantes par la FSA car le procédé de fabrication est similaire à celui utilisé pour isoler la glucosamine HCL d'origine marine : hydrolyse en présence d'HCL suivie de filtration, d'une cristallisation et d'une centrifugation.

3) Pharmacocinétique et biodisponibilité des glycosaminoglycannes

Les études de biodisponibilité et de métabolisme de ces composés sont relativement délicates à interpréter. En effet, en raison de l'importance et de l'hétérogénéité de taille de ces polymères il est difficile de disposer d'une méthode analytique fiable : la plus part des travaux publiés utilisent un dosage soit sur les GAG totaux, soit un suivi in vivo après tritiation du GAG. Ces deux techniques sont critiquables : la première ne permet pas de suivre spécifiquement les GAG administrés ; dans la seconde, la méthode de tritiation par échange conduit à un marqueur instable in vivo. D'autres techniques isotopiques utilisant soit la formation d'un dérivé iodé, soit d'une tritiation après réduction des résidus osidiques par le borohydrure, apporteraient des résultats plus fiables.

a) Absorption

Divers travaux ont montré qu'après administration orale les chondroïtine sulfate sont absorbés à plus de 80% (85 % rat, 87 % homme) ; un plateau de concentration sanguine s'observe entre 14 et 18 heure après administration. Ces composés présentent un tropisme pour les tissus riches en GAG (cartilages, os...)

b) Métabolisme

Les GAG sont dégradés au niveau de la matrice extracellulaire par les enzymes lysosomiales sécrétées par les cellules du tissu conjonctif, glucosidase (N-acétyl-glucosaminidase, galactosidase, glucuronidase) et chondroïtinases qui hydrolysent la liaison osidique entre le N-acetyl-glucosamine et l'acide glucuronique.

c) Excrétion

Les GAG s'éliminent par voie urinaire (quelle que soit la voie d'administration) et fécale (après administration orale). Une dégradation par les bactéries intestinales (glycosidases) a été décrite.

V- Revue de la littérature scientifique concernant la glucosamine et chondroïtine

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont le traitement médicamenteux de choix dans la douleur ostéo-articulaire, notamment lors des épisodes aigus inflammatoires des membres ou du rachis. Néanmoins, leur utilisation présente des inconvénients majeurs du fait des effets secondaires gastriques, hémorragiques... qu'ils présentent. De plus, ils ne sont que des traitements d'appoints, ne permettant pas de stopper une dégénérescence cartilagineuse, voir de régénérer le cartilage.

La glucosamine et la chondroïtine sulfate du fait de leur innocuité et de leur fonction sur la matrice extracellulaire pourraient devenir les molécules de choix de ces affections. La glucosamine et la chondroïtine ont des actions anti-inflammatoires démontrées sur des modèles animaux et toutes deux affectent favorablement le métabolisme du cartilage in vitro. (Tanveer E. 2000) De plus, elles modifient favorablement toutes deux la progression radiologique de la dégénérescence du cartilage du genou après une période de 3ans. Les patients recevant un placebo voient l'espace cartilagineux du genou diminuer de 0.1mm par ans alors que ceux qui ont une supplémentation en glucosamine ne voient pas cet espace diminuer.

Il est à noter que peu d'études ont été faites sur l'influence de ces molécules sur la dégénérescence du disque intervertébral et la douleur vertébrale. La majorité des études sont faites sur le genou ou la hanche.

Le manque d'études sur le rachis vient peut être du fait de la difficulté d'objectiver les résultats et les moyens à mettre en œuvre sont plus importants. En effet, l'IRM reste l'examen de choix pour notifier de l'évolution de l'hydratation du noyau, de l'intégrité de l'annulus fibrosus et de l'état des cartilages vertébraux. Alors qu'une simple radiographie suffit pour juger de l'évolution du cartilage des articulations périphériques.

Une méta-analyse effectuée sur 15 études cliniques versus placebo (Timothy E et al. 2000), a démontré des effets positifs sur les symptômes douloureux concernant le genou. Les observations ont été faites après un mois de traitement. La chondroïtine a montré des effets plus importants que la glucosamine. Ces résultats demeurent tout de même sur estimé selon les auteurs, du fait de la faiblesse méthodologique et du nombre restreint de participants.

Cependant, ces critères ont eu peu d'impact sur la valeur statistique car toutes les études ont montré des effets positifs.

Les effets positifs ont été retrouvés seulement après 1 mois de traitement, alors que ce sont des molécules à effet retard dont les bénéfices devraient se retrouver des mois après le début du traitement. De plus, aucun effet secondaire n'a été retrouvé.

En effet, Simanek V. et al (2005), dans une revue de la littérature sur l'efficacité de la glucosamine et ou chondroïtine pour le traitement des dégénérescences articulaires moyennes à modérées, indiquent qu'une administration par voie orale à long terme est requise pour obtenir une augmentation de glucosamine et/ou chondroïtine dans le sang. Ces deux molécules sur l'ensemble des études sont bien tolérées avec des effets secondaires négligeables ou nul.

Du fait d'un non consensus de la littérature médicale concernant l'efficacité de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate dans le traitement des atteintes dégénératives douloureuses ostéo-articulaires., le « National Institutes of Health » a sponsorisé (12,5 Million de Dollar) la première étude aux USA évaluant la glucosamine et la chondroïtine chez des patients souffrant de pathologies dégénératives ostéo-articulaires : étude GAIT (Glucosamine / chondroïtine Arthritis Intervention Trial 2008).

Cette étude clinique multicentrique en double aveugle a évalué l'effet d'une supplémentation en glucosamine hydrochlorure et chondroïtine sulfate pour le traitement du genou dégénératif douloureux. (Diagnostic radiologique obligatoire)

L'université de médecine d'Utah et 16 centres de recherches en rhumatologie à travers les Etats Unis ont coordonné l'étude.

L'objectif de cette étude est de tester à court terme (6 mois), l'efficacité de ces deux molécules sur la réduction de la douleur chez un grand nombre de patients ayant une gonalgie dégénérative.

1583 participants d'âge moyen 59 ans (2/3 de femmes) étaient randomisés et assignés à l'un des 5 groupes :

- Glucosamine seule : 1500 mg/jours (3x 500 mg)
- Chondroïtine sulfate seule : 1200 mg/jours (3x 400 mg)
- Glucosamine + chondroïtine : même dose soit 1500 mg + 1200mg par jour

- Celecoxib (celebrex) : 200 mg/jour
- Placebo

Ils ont reçu le traitement pendant 24 semaines. Ils étaient évalués à la 4^{ème}, 8^{ème}, 16^{ème} et 24^{ème} semaine. Deux sous-groupes de patients douloureux étaient formés :

- 1229 patients avec des douleurs moyennes (78%)
- 354 patients avec des douleurs modérées à sévères (22%)

La réponse positive au traitement était définie à 20% d'amélioration de la douleur à la 24^{ème} semaine comparée au début de l'étude.

Les résultats de l'étude montrent que :

- Pour les participants avec des douleurs modérées à sévères, la glucosamine combinée à la chondroïtine sulfate diminue statistiquement la douleur comparé à un placebo
Soit : 79 % ont 20% d'amélioration sur la réduction de la douleur contre 54 % pour le placebo
- Dans le groupe à douleur moyenne, la glucosamine et la chondroïtine sulfate ensemble ou seule n'a pas montré de résultats statistiquement significatif sur la diminution de douleur.
- 70 % des participants traités par célébrex ont eu une amélioration significative de leur douleur (soit 20 % d'amélioration) versus placebo. L'étude ne précise pas sur quel sous groupe de participant (douleur moyenne / modérée à forte
- Aucun signe d'intolérance au glucose n'a été retrouvé avec la glucosamine

En conclusion l'étude GAIT recommande que dans le « management » de la douleur articulaire dégénérative, en association avec une alimentation équilibrée, de l'exercice et perte de l'excès de poids, les patients ayant des douleurs modérées à sévères, aurait un intérêt à prendre une supplémentation en glucosamine associé à de la chondroïtine sulfate car c'est une option de traitement approprié.

Certains participants ont continué l'étude avec le même protocole pendant 18 mois ce qui représente 2 ans d'étude. L'objectif était de voir si la glucosamine et la chondroïtine pourrait diminuer l'altération structurale du cartilage du genou. 581 genoux ont été suivis. Les recherches conclurent que la glucosamine et la chondroïtine sulfate seule ou ensemble n'étaient pas meilleure qu'un placebo. Cependant, l'interprétation des résultats de l'étude était

compliquée car les patients bénéficiant du placebo avait seulement une petite perte de cartilage. (Source National Center For Complementary Alternative Medicine)

Ces derniers résultats sont en effet à relativiser car d'autres études ont montré l'efficacité de la glucosamine et/ou chondroïtine dans la prévention de la progression de la dégénérescence cartilagineuse.

Pavelka et al (2002), ont montré dans une étude randomisée comportant 202 patients sélectionnés selon les critères de l'American Collège of Rheumatologie, qu'une supplémentation en glucosamine sulfate à 1500 mg/ jour en une prise pendant 3 ans retarde la progression de la dégénérescence cartilagineuse du genou. La mesure de l'espace entre le fémur et le tibia sur le compartiment interne était diminué de - 0,19mm pour le groupe placebo en 3 ans tandis que le groupe glucosamine sulfate n'avait aucun changement (0,04mm) donc une différence statistique hautement importante entre les deux groupes : $p=0,001$.

A noter une amélioration de l'indice de douleur ainsi qu'une bonne sécurité de la molécule avec aucune différence versus groupe placebo.

De même, une revue de la littérature des effets de la chondroïtine sulfate sur le cartilage articulaire (Monfort et al 2008), montre qu'elle intervient en empêchant la progression de la dégénérescence du cartilage articulaire.

La glucosamine et la chondroïtine seules ou associées sont efficaces dans la dégénérescence du cartilage des articulations périphériques tel que le genou, les doigts, la hanche. Les effets devraient être tout aussi positifs dans toutes les articulations y compris sur la dégénérescence du disque intervertébral. Néanmoins, pour les raisons évoquées plus haut (difficulté d'évaluation et d'objectivation) peu d'études ont été faites sur le rachis.

Notons tout de même un cas intéressant rapporté par Wim J van Blitterswijk et al. (2003) dans lequel, la supplémentation orale de doses régulières de glucosamine et chondroïtine sulfate chez un homme de 56 ans présentant des douleurs chroniques lombaires depuis 15 ans auraient permis la régénération d'une partie du cartilage d'un plateau vertébral.

Le patient a pris pendant 2 ans par voie orale un complexe de :

- 500 mg de glucosamine
- 400mg de chondroïtine sulfate
- 66 mg de manganèse ascorbate (cofacteur essentiel pour la glycosyltransférase dans la biosynthèse des protéoglycannes)

La prise était de 3 capsules durant les neuf premiers mois, suivi de 2 capsules jusqu'à 2 ans.

Résultat : Le patient a ressenti graduellement une amélioration de son amplitude de mouvement de sa colonne lombaire avec en parallèle une meilleure fonctionnalité et une diminution de la douleur. Ces améliorations ont débuté 6 mois après le début de la supplémentation.

A la fin de la deuxième année, il ressentait ses lombaires plus fortes et plus souples, avec la possibilité de faire des travaux plus durs sans douleurs.

A part ces modifications fonctionnelles du rachis lombaire, aucun autre changement physique n'est signalé par le patient. Il n'a pas eu non plus d'effets secondaires de cette supplémentation nutraceutique.

Il a été pratiqué une IRM avant, puis à un an et à deux ans après supplémentation. Afin d'exclure toute variation de volume du disque, les IRM ont été pratiqués au même moment de la journée : le matin.

Durant les deux années, l'amélioration de la qualité structurelle du cartilage du disque intervertébral était associée avec une augmentation de l'hydratation du disque. Cela était clairement visible sur les séquences en T2 de l'IRM. Le disque L3L4 montrait un début de protusion du nucléus. Celle-ci a diminué durant les deux ans jusqu'à ce normaliser. Le disque a même récupéré de la hauteur (5 à 10 %).

Néanmoins, le disque L4-5 qui présentait des signes avancés de dégénérescence du cartilage du disque est resté inchangé après deux ans, ce qui laisserait penser que dans ce cas la supplémentation est inefficace (bien que l'on pourrait parler d'une amélioration relative étant donné que l'on n'aurait pu s'attendre à une dégradation plus conséquente).

Cependant, l'étude ne permet pas de savoir si cela est dû à la supplémentation ou s'il en aurait été de même sans. Rappelons tout de même que les études faites par IRM sur la dégénérescence du disque intervertébral montrent que cette dégénérescence augmente avec le temps de façon progressive.

Les résultats obtenus chez ce patient semblent être en accord avec les études cliniques concernant les études radiologiques sur des genoux moyennement dégénératifs. Les études ont toutes montré une amélioration significative par supplémentation en glucosamine et chondroïtine. Tandis que, les cas de dégénération sévère, n'avaient aucune amélioration.

Ce qui corrobore les études sur des tissus de cartilage en culture, qui montrent qu'après la dégradation par l'interleukine-1 de la matrice extracellulaire, la régénération de ce tissu est inversement proportionnelle à la sévérité de la dégradation.

Les effets positifs de la glucosamine et chondroïtine sur la dégénération du disque intervertébral est en adéquation avec l'ensemble des papiers qui suggèrent des effets positifs sur la dégénérescence cartilagineuse en général.

Une étude faite sur le genou d'un lapin a tout de même montré certains résultats probants. Le cartilage était endommagé par des injections de chymopapaïne et ils ont étudié la resynthèse des protéoglycannes avec et sans apport oral de glucosamine. Il en résulte que l'apport de glucosamine est corrélé à une augmentation de la synthèse des GAG. Ce qui laisse à penser que la glucosamine promouvoit la synthèse des GAG dans le cartilage dégénératif. Pour la chondroïtine, il n'y a pas à notre connaissance d'études publiées à ce sujet, néanmoins, l'administration orale de chondroïtine sulfate a été retrouvée ensuite dans le liquide synovial et partiellement incorporée dans le cartilage articulaire.

In vitro, des études ont confirmé que l'apport exogène de glucosamine et chondroïtine est toutes deux incorporées dans les chondrocytes et utilisées pour la formation de la matrice extracellulaire. (Dechant JE et al. 2005)

Concernant le fonctionnement de l'apport exogène de la chondroïtine sulfate, il se pourrait qu'elle aide à restaurer le manque d'approvisionnement de sulfate dans les glycosaminoglycannes dégénérées, à condition que ses N-acétylgalactosamine-sulfate soient libérés dans la cellule et servent ensuite de substrats pour les glycosyltransférases dans le golgi.

De plus, la glucosamine et la chondroïtine sulfate aurait aussi une action chondroprotectrice grâce à l'inhibition de la destruction de la matrice. (Vitterlinden,2006) La glucosamine inhibe l'action de l'interleukine-1 bêta. Cette cytokine est responsable du catabolisme des protéoglycannes par inhibition du clivage de l'aggrécannase, ainsi que par la production de médiateurs inflammatoires (PGE2, oxyde nitrique), des métalloprotéinases et la diminution de la régulation de la glucuronosyl-transférase. La chondroïtine sulfate est un anti-inflammatoire et pourrait inhiber la destruction du cartilage par plusieurs protéases et cytokines sécrétées par les leucocytes et les chondrocytes. (Orth MW, et al. 2002)

Une étude in vitro faite sur des extraits de cartilage bovin (Chan Ps, et al 2005), ont montré que la glucosamine associé à la chondroïtine pouvait réguler l'expression des gènes et la synthèse d'oxyde nitrique et de prostaglandine E2, d'où une possible explication des effets anti-inflammatoire de ces molécules. (Chan PS, 2006 et al.)

Dans les modèles de dégénérescence ostéo-articulaire chez l'animal, la combinaison de glucosamine et chondroïtine sulfate était plus efficace que chacun des composés pris indépendamment. Cela fût confirmé par les études cliniques chez l'homme et l'animal. Ces études conclurent de façon significatives que l'utilité de la glucosamine et chondroïtine sulfate est supérieur aux AINS dans la dégénérescence cartilagineuse.

Chostak et coll. ont montré dans un essai clinique chez 30 patients âgés de 35 à 70 ans, que des doses de 1000 mg/j de chondroïtine sulfate pendant 3 mois était efficace pour 73,3 % d'entre-deux sur la douleur (indice de douleur, utilisation d'antalgique et anti-inflammatoire) et la fonction (indice fonctionnel, mobilité matinale).

De plus, dans 93 % des cas cette supplémentation a été bien supportée. Ce qui est le cas de toutes les études sur le sujet qui rendent compte de l'innocuité de ces molécules à court ou à long terme. (Aucun effet secondaire n'a été répertorié dans toutes les études cliniques), contrairement aux AINS.

Toutefois, l'Afssa saisie par la FDA rend compte de l'absence de certitudes d'innocuité concernant la résistance à l'insuline ou l'intolérance au glucose notamment chez les patients pré-diabétique ou diabétique, ce qui justifie de ne pas enrichir certaines préparations ou aliments en glucosamine pour la population en général.

En effet, la glucosamine exogène peut interférer dans plusieurs voies métaboliques, dont celle des hexosamines, après phosphorylation en glucosamine-6-phosphate. Or l'accumulation de ce métabolite dans les cellules pourrait induire une diminution de la sensibilité à l'insuline par un mécanisme non expliqué. (Source Afssa 2007)

Les données in vitro chez l'animal montrent qu'il existe une interaction entre la voie de la glucosamine et le développement d'une résistance à l'insuline. Chez l'homme, les perturbations de l'homéostasie glucidique ne se manifestent qu'à des doses élevées lors d'une utilisation par voie parentérale.

Une analyse de 20 essais contrôlés randomisés incluant 2570 patients, évaluant l'efficacité et la toxicité de la glucosamine dans le traitement de l'arthrite, a conclu à une absence de toxicité de la glucosamine (Towheed et al. 2005) mais n'a pas étudié précisément l'effet sur la glycémie.

Le Cantox Health scientists International canadien rédige en 2007 un document qui résume les informations de 20 études cliniques sur les effets de la glucosamine sur la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline chez le sujet normal, pré-diabétique ou diabétique.

Parmi ces études, dix mesuraient le métabolisme glucidique et la résistance à l'insuline, et seules 2 concluent à un effet délétère de la glucosamine sur ces paramètres.

Il existe donc des réserves concernant l'éventuelle capacité à long terme de la glucosamine à induire une diminution de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets diabétiques ou intolérants au glucose.

Néanmoins, Setnikare ,I et coll. dans une revue de la littérature montrèrent qu'il n'y avait pas de résistance à l'insuline chez les diabétiques, probablement à cause de la pharmacocinétique et de la distribution tissulaire différente entre la glucosamine/chondroïtine sulfate et le glucose.

Enfin, contrairement aux effets positifs de ces molécules sur le cartilage dégénératif, il n'a pas été démontré d'effets sur le métabolisme du cartilage normal. Cela suggère un tropisme de ces agents pour le cartilage dégénératif ou en fonctionnement métabolique anormal, caractérisé par un « turn over » des protéoglycannes en faveur de leur dégradation.

Lorsque le cartilage serait trop dégénéré, ces molécules ne présenteraient aucun intérêt, peut être du fait de l'absence de métabolisme de ce cartilage qui serait en « mort cellulaire ».

VI- Intérêt de l'ostéopathie dans la dégénérescence du disque intervertébral

Juste après le médecin généraliste et le kinésithérapeute, le praticien le plus consulté pour le mal de dos est l'ostéopathe, bien avant le rhumatologue, l'orthopédiste, le médecin physique ou le neurologue. Aux USA les praticiens les plus consultés pour le mal de dos sont les chiropracteurs.

1) Principes de l'ostéopathie et méthodologie diagnostique et thérapeutique

L'ostéopathie est une science, un art, une philosophie basée sur trois principes :

- la globalité : unité du corps
- l'homéostasie : capacité d'auto-régulation et d'auto-guérison du corps
- la relation structure et fonction

Pour être considérée comme dysfonction, une lésion ostéopathique doit avoir une répercussion sur trois liens : mécanique, neurologique et circulatoire ou hémodynamique. C'est à dire qu'une hypomobilité vertébrale (lien mécanique) doit avoir un retentissement neurologique (dermalgie, hyperesthésie, hyperexcitabilité musculaire, dysfonctionnement végétatif) et circulatoire : stase lymphatique, veineuse, hémodynamique artérielle perturbée.

Les études scientifiques récentes post mortem faites par L Kauppila portant sur des aortographies lombaires ont démontré qu'une réduction du flux sanguin de l'aorte abdominale était étroitement liée à la présence de lombalgie (Synoviale Mars 2000). Hors rappelons nous que l'artère spinale (collatérale issue de l'aorte) donnera l'irrigation du lit capillaire de l'os cortical sous-chondral et autour de l'annulus. Une diminution de la dynamique vasculaire aura donc des répercussions sur la nutrition du disque.

2) Revue de la littérature concernant les effets de l'ostéopathie sur le segment vertébral et le disque inter-vertébral

Une étude sérieuse dans le New England Journal of Medicine (November 4, 1999), montre que l'ostéopathie semble efficace dans la lombalgie aiguë et moins dangereuse et moins coûteuse que les traitements médicamenteux. Cette étude qui portait sur 1153 patients ayant mal au dos depuis au moins six semaines montrait que la différence entre les traitements classiques : antalgiques, décontractants, anti-inflammatoires, ceinture de contention, massages, kinésithérapie et ostéopathie exclusive n'était pas significative. L'amélioration sur la douleur et la mobilité était à peu près identique mais par contre l'ostéopathie était moins coûteuse et ne présentait aucun effet secondaire contrairement aux patients qui avaient pris des anti-inflammatoires, des diazépines, ou pire des corticoïdes ou avaient été infiltrés.

« La manipulation vertébrale de type High Velocity Low Amplitude est une impulsion d'environ $\frac{1}{10}$ ^{ème} de seconde sur un segment mobile dans une direction précise donnée après verrouillage du segment sus et sous jacent et mise en tension préalable des muscles. Cette manipulation doit respecter la règle de la non-douleur et du mouvement contraire ».

Song XJ et al. (2006) montrèrent que les manipulations vertébrales diminuent la sévérité et la période de douleur (hyperalgésie) causée par l'inflammation du foramen intervertébral. Cette amélioration serait conséquence d'une amélioration de la vascularisation et nutrition du ganglion rachidien inflammé. La manipulation agit sur le retour à la normale de l'excitabilité du pool des motoneurones mesuré par le réflexe H (Dishman JD, Burke J. 2003). L'action sur les motoneurones par la manipulation aura aussi des conséquences sur l'activité cortico-spinale et la régulation centrale motrice, mesurée par stimulation magnétique transcraniale. (Dishman JD et al. 2002)

Après manipulation vertébrale, le taux d'endorphines augmentent dans le sérum, il existe également un blocage des influx nociceptifs au niveau de la corne postérieure de la moelle. Ces influx provenant de la peau, des muscles, des tendons, du tissu conjonctif et des viscères correspondant à l'étage lombaire « bloqué » et « douloureux ».

La manipulation de la vertèbre lombaire combine donc un effet mécanique en créant un changement rapide de la fréquence de décharge des mécanorécepteurs des muscles courts de la colonne vertébrale. (Sung PS et al. 2005 ; Colloca CJ et al 2003). Des effets neurophysiologiques et neurobiologique particulièrement au niveau de la corne postérieure de la moelle : substance P, prostaglandines, récepteurs au glutamate et NO. (Pickar JG 2002)

J-Y Maigne et F. Guillon, ont étudié l'action des manipulations lombaires sur le disque, les articulations et les muscles sur une série de cadavres ne présentant pas de discopathie lombaire importante avec une moyenne d'âge de 52 ans. (Maigne JY, Guillon F, 2000) Les disques lombaires étaient munis de capteurs de pression et les vertèbres entre chaque disque d'accéléromètre permettant d'apprécier les mouvements dans les trois dimensions de l'espace. Sur le disque, à la fin des mouvements manipulatifs, il existe un effondrement de la pression discale qui se rétablit par la suite. Lorsque le rachis est positionné en cyphose, cette baisse de pression est surtout nette dans les disques lombaires inférieurs (ex : L4 L5) et en lordose dans les disques supérieurs (ex : L1 L2).

De plus, Grgic V. en 2006 démontre l'efficacité d'une manipulation en rotation sur la hernie discale lombaire avec radiculopathie par recentrage du nucléus pulposus, objectivé par IRM.

Sur les articulaires postérieures il existe un écartement des articulaires du reste de la rotation. (Phénomène de décoaptation qui entraîne un meilleur centrage articulaire, d'où une meilleure fonctionnalité du trépied vertébral, notion de pince ouvrante antéro-postérieure qui favorise les phénomènes de compression/ distraction du disque assurant sa nutrition).

Sur les muscles il y a un étirement rapide des muscles (surtout transversaire épineux) qui s'accompagne d'une détente musculaire (stretch réflex).

La revue de la littérature des cinquante dernières années fait état d'un accident environ tous les cent millions de manipulations. Les rares cas décrits étant syndrome de la queue de cheval, fractures sur le rachis porotique ou métastatique, ou le plus souvent la transformation de la lombalgie en lombosciatique ou lombocuralgie, une paraplégie a été également décrite, mais rappelons le un accident sur cent millions ! C'est cinquante fois moins dangereux que les manipulations cervicales et surtout beaucoup moins dangereux que n'importe quelle prescription médicamenteuse ! Un accident sur cent mille prescriptions d'anti-inflammatoires ou sur dix mille infiltrations !

VII- Discussion

Le premier aspect qu'il est important de prendre en considération est que le rachis a dû s'adapter à la station érigée. En effet, la bipédie a provoqué des changements biomécaniques importants et l'homme est en perpétuelle oscillation. Cette oscillation sous la dépendance du système postural fin permet en outre de stimuler des phénomènes mécaniques intervertébraux de type compression / distraction permettant d'hydrater et nourrir les disques.

Cet équilibre est précaire et sujet à déséquilibre par des atteintes traumatiques, des stress mécaniques, organiques, émotionnels ou tout simplement par la dégénérescence discale qui peut mener à l'instabilité vertébrale.

Le vieillissement discal est normal et peut être indolore avec simplement une rigidité stable. Cependant, il peut y avoir fissure de l'anneau discal. Des vaisseaux et des nerfs entrent alors dans un espace normalement sans artères ni nerfs et favorisent l'inflammation et la douleur. Ces tissus vasculaires et nerveux peuvent gagner l'os sous-chondral et créer un œdème inflammatoire dans l'os spongieux diminuant les échanges nutritionnels entre la margine et le disque. La perte progressive des glycosaminoglycannes et des protéoglycannes ne peut plus s'opposer à ce tissu de granulation. Le nucléus synthétise des médiateurs inflammatoires (IL1, TNF, NO). Il peut migrer et former une hernie discale qui va léser l'annulus, le LCVP et créer un environnement acide responsable de douleur et d'une diminution de la synthèse des constituants de la matrice extracellulaire. L'œdème créé par la hernie peut endommager la microvascularisation d'une racine nerveuse et créer des troubles sensori-moteurs.

La matrice du disque ressemble à l'ensemble des cartilages articulaires. Elle est composée d'acide hyaluronique, de glycosaminoglycannes, de protéoglycannes et des fibres de collagènes.

La plus grande partie de la masse de la matrice est formée par les glycosaminoglycannes. Ce sont de très longues chaînes de sucre, chargées négativement par de nombreux groupements carboxyl- et sulfate. Ces charges sont neutralisées par des cations, qui à leur tour attirent et retiennent des grandes quantités d'eau par pression osmotique. Ces pressions s'équilibrent grâce aux tensions exercées par le collagène et grâce aux forces extérieures du disque.

Cette composition biochimique est l'unique possibilité à la matrice de créer un espace hydraulique qui permet de fixer un volume hydrique.

Les protéoglycannes de leur côté, subissent des dégradations et reconstitutions (« turn-over ») de leurs composés. La dégradation est accomplie par des protéases extracellulaires tel que les aggrécases, métalloprotéinases et des cytokines telles que l'IL1 et TNF bêta

Lors de la dégénérescence du cartilage, le « turn-over » métabolique est augmenté et la dégradation de la matrice est supérieure à sa synthèse. Il en résulte une réponse hypertrophique du chondrocyte ainsi qu'une perte progressive des protéoglycannes, des groupements sulfates, et de la rétention hydrique.

Apparemment, l'hypermétabolisme du chondrocyte durant la dégénération du disque n'aurait pas la capacité suffisante de fabriquer un réseau de protéoglycannes fonctionnels avec un degré de sulfatation correcte pour retenir suffisamment d'eau.

Le disque intervertébral est avasculaire. La nutrition et la stimulation du chondrocyte dépend seulement de la diffusion via deux voies :

- La voie de l'annulus fibrosus à travers laquelle le disque reçoit des nutriments directement du plexus vasculaire
- La voie vertébrale au travers du cartilage du plateau vertébral qui est bordée dans sa partie osseuse par un lit de capillaire.

L'importance relative de chacune de ces deux voies pour le métabolisme du disque n'est pas clairement définie. La diffusion des nutriments serait facilitée par des pressions hydrostatiques intermittentes. A l'inverse, des pressions excessives ou prolongées sur le disque causeraient des lésions discales.

Un facteur essentiel à retenir est que la dégénérescence du disque commence au niveau du cartilage du plateau vertébral, souvent après une dégradation ou perte de qualité du lit vasculaire sous-chondral. Cela amène une interruption de la circulation des échanges en micronutriments vers le disque. (Benneker LM. et al. 2004)

Cela associé à l'âge et à des facteurs génétiques, promouvoir la dégradation des protéoglycannes et autres changements phénotypiques dans le disque. (Danny Chan 2006)

Le résultat de ces déséquilibres dans le « turn over » moléculaire sera la résorption de la matrice et la déshydratation du nucleus et de l'annulus fibrosus. Cela aboutit à une diminution de la hauteur du disque avec parfois des symptômes cliniques tel que la lombalgie.

L'impossibilité du chondrocyte a synthétiser de manière suffisante des molécules de matrice extracellulaire serait relatif à l'âge ainsi que conjointement à un défaut de l'activité spécifique des glycosyl- et / ou des sulfo-transférases qui ajoutent des unités de sucre et des groupements sulfate pour constituer de longues chaînes de Glycosaminoglycannes.

La réduction de l'approvisionnement du chondrocyte en sucre conduirait à une perte de la production de protéoglycannes et à la dégénérescence discale. Cela pourrait être dû à une pénurie en précurseurs spécifiques de ces sucres que la cellule fabrique elle-même pour synthétiser ses protéoglycannes.

De ce fait, l'administration de sucres sous forme de compléments alimentaires prêts à être utilisés, comme la glucosamine et la chondroïtine sulfate pourraient aider cette machinerie à produire des Glycosaminoglycannes dans l'appareil de golgi du chondrocyte.

Néanmoins, des études en conditions expérimentales sont nécessaires pour authentifier ce phénomène. L'administration de doses suffisantes de glucosamine permettrait d'optimiser la biosynthèse des GAG dans la dégénérescence du cartilage, si la synthèse endogène de glucosamine est un facteur limitant et/ou si la régulation des glycosyltransférases est altérée. (Par exemple par interleukine-1 bêta)

Il semble raisonnable de penser que la prise orale de compléments alimentaires tel que la glucosamine et la chondroïtine sulfate peuvent passer la barrière gastro-intestinale pour rejoindre le cartilage des articulations périphériques et probablement aussi du disque intervertébral. (Tropisme pour les tissus cartilagineux dégénératifs) A ce niveau, ces molécules auraient une action certaine de chondroprotection et certainement un léger effet de régénération du cartilage dans les états moyens à modérés mais non avancés de dégénération cartilagineuse. (Chan PS et al, 2006) Les détails biochimiques ne sont pas encore bien compris et nécessitent d'autres investigations expérimentales mais aussi cliniques (études randomisées en double aveugle versus groupe contrôle placebo).

Les études in vivo sur le disque inter-vertébral du lapin montre que les décompressions axiales dynamiques entraînent une régénération tissulaire, cellulaire et biomécanique (Kroeber M. et al. 2005). D'autre part, les compressions statiques et dynamiques induisent une réponse biologique différente sur le disque intervertébral. La compression statique entraîne un catabolisme cellulaire alors que la compression dynamique avec une force appropriée entraîne une activité anabolique de synthèse pour la cellule du disque. (Wang DL. et al. 2007)

Nous avons vu dans la première partie que l'information mécanique sera transmise à la cellule (concept de mécanobiologie). Ceci se voit aussi dans les scolioses où la vertèbre à l'apex de la courbure qui subit un maximum de contraintes mécaniques, les cellules des disques perdent de leur fonctionnalité et dégèrent. Donc il est important d'avoir une approche thérapeutique mécaniste tel que l'ostéopathie lorsqu'elle est abordée avec sa notion de globalité afin de restituer un équilibre général et local pour favoriser la régénération des cellules du disque inter-vertébral. Les résultats obtenus par les ostéopathes qui traitent des patients souffrants de douleurs lombaires discales dû à une décompensation de la dégénérescence du ou des disques intervertébraux, seraient certainement dû à l'approche globale de cette thérapeutique et non purement symptomatique.

Il faut donc dans un premier temps s'interroger sur le fonctionnement de l'ensemble du rachis, du bassin, des membres inférieurs et des viscères, les rééquilibrer avant de vouloir avoir un impact sur la zone qui décompense en l'occurrence le disque intervertébral.

En effet, l'équilibre postural sagittal des courbures de la colonne vertébrale est un paramètre important pour prédire l'altération des disques de TH12 à S1. (Keller TS. et al. 2005) Une translation antérieure du thorax augmente les forces et crée un stress mécanique sur le disque. Les muscles extenseurs du rachis vont augmenter leur tension pour maintenir l'équilibre statique, source de douleurs et de perturbation du levier intervertébral. La translation antérieure augmente significativement la fréquence des pathologies discales. (Harrison DE et al. 2005).

De nombreuses études ont montré que les manipulations ostéopathiques apportent une modification des paramètres du stabilogramme qui se traduit par une amélioration de la régulation posturale. Citons par exemple l'étude de Scheibel et Debusschère qui ont montré qu'une manipulation structurelle en rotation aura des répercussions sur la régulation posturale dans le plan frontal alors qu'une technique faciale au niveau sacrée ou occipitale aura des répercussions sur le plan sagittal.

Il faudra aussi prendre en compte la mobilité viscérale agira qui par facilitation des afférences silencieuses nociceptives à la corne postérieure de la moelle, qui peut répondre par des spasmes musculaires sur la colonne lombaire (réflexe viscéro-somatique).

Sur le segment vertébral spécifiquement dégénératif et après correction de l'ensemble des structures sus et sous-jacente (approche disto-proximale), la manipulation ostéopathique par thrust peut être justifié sur le segment vertébral dégénératif si et seulement si elle reste en dysfonction (notion des 3 liens) car elle agit :

- Sur le disque en améliorant les pressions sur le tripode vertébral : le recentrage des centres de pressions sur les facettes articulaires permet de restaurer la fonctionnalité de la pince ouvrante antéro-postérieure qui agit sur le phénomène de compression/distraction fondamental dans la nutrition du disque
- Sur le noyau par recentrage du nucléus pulposus, ce qui diminue la mise en tension de l'annulus et du LCVP, source de douleur et d'inflammation
- Sur les muscles courts transversaires épineux en les relâchant
- Blocage des influx nociceptifs par action sur les récepteurs nociceptifs de la corne postérieure de la moelle (théorie du gate control de Melzak)
- Par diminution de la sensibilisation des médiateurs chimiques de l'inflammation (phospholipase A2, PGE2, Oxyde nitrique)

VIII- CONCLUSION

La décompensation de la dégénérescence du disque inter-vertébral est le pilier fondamental de la lombalgie qui se chronicifie. Véritable enjeu de santé publique, avec un coût important pour la société, et une précarité pour les malades, la lombalgie chronique pour être combattue efficacement devrait faire appel à des traitements naturels qui ont montré leur preuve tant dans leur efficacité que dans leur innocuité.

Tout d'abord, il est fondamental de retrouver un équilibre fonctionnel de l'ensemble des structures anatomiques en dysfonction de mobilité par l'ostéopathie. La rééquilibration posturale permettra de diminuer les contraintes sur le disque subissant un stress mécanique.

Ensuite, si l'étage vertébral du disque dégénéré se trouve lui-même en dysfonction, la manipulation ostéopathique par thrust sera indiquée car elle aura des répercussions sur la régénérescence du cartilage (mécanobiologie), diminution de la douleur (gate control, médiateurs inflammatoires, spasme musculaire) et fonctionnalité articulaire.

Il faut en général 3 traitements afin de retrouver un équilibre, avec une période de 3 semaines à un mois entre chaque consultation. Puis, en fonction des cas un traitement par période de 2, 3, 4, 6 mois afin de potentialiser les effets. Cela dépendra de chaque individu.

De manière concomitante, dans les cas dégénératifs moyens à modérés et douloureux, il convient de compléter sur une longue période par de la glucosamine et la chondroïtine sulfate afin de favoriser l'hydratation du disque, protéger le cartilage de l'os sous-chondral, diminuer la douleur et l'inflammation (par inhibition de IL1, PGE2, NO)

L'étude GAIT préconise des doses de glucosamine à 1500 mg/ jour et de chondroïtine sulfate à 1200 mg/jour pendant une période de 6 mois à 2 ans en fonction des cas de dégénérescence discale, associés aux troubles algo-fonctionnels.

Une précaution est tout de même à prendre concernant l'effet de la glucosamine sur la possible résistance à l'insuline chez des sujets diabétiques ou pré-diabétique.

Il est évident que la nutrition aura un rôle important à jouer notamment afin d'éviter d'avoir une alimentation trop acidifiante surtout en période inflammatoire. Les oméga 3 (EPA+DHA) à 1200 mg/jours, ont aussi montré leur efficacité dans la lombalgie avec une

réduction de la douleur comparable à l'ibuprofène et sans effets secondaires (Maroon JC, et al. 2006).

L'activité physique modérée en fonction des capacités du moment et en choisissant un sport ou une rééducation appropriée est un bon moyen de réinsérer le patient dans une dynamique de confiance en lui et en son dos et de stimuler des mécanismes d'hydratation cartilagineuses, si toutefois le patient est en état d'équilibre.

Enfin, il serait utile d'envisager une étude randomisée en double aveugle sur une population de patient souffrant de lombalgie chronique (douleur d'au moins 6 mois selon l'International Association For the study of Pain), ayant une dégénérescence du disque moyenne à modérée afin de mesurer l'impact de l'ostéopathie et de la supplémentation en glucosamine / chondroïtine sur le coût pour la société ainsi que le bénéfice pour le patient.

L'étude porterait sur 6 groupes de patients suivi pendant 2 ans :

- Groupe traitements conventionnels (médico-kinésithérapique)
- Groupe glucosamine / chondroïtine sulfate
- Groupe ostéopathie
- Groupe ostéopathie + glucosamine/chondroïtine
- Groupe ostéopathie + placebo
- Groupe témoin placebo

L'évaluation se ferai par :

- IRM pour évaluer l'évolution de la dégénérescence discale
- Echelles de douleur analogique + mesure sensitive de la douleur par le « Pain Matcher »
- Echelle fonctionnelle de mobilité
- Echelle psycho-comportementale spécifique de la lombalgie
- Nombre de journées de maladie ou arrêt de travail relatif à la lombalgie

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa – Saisine n°2007-SA-0348 : Avis de l’agence de sécurité sanitaire des aliments relatif à l’évaluation du rapport d’évaluation initial établi par les autorités britanniques relatif à la mise sur le marché d’un nouvel ingrédient alimentaire : glucosamine hydrochloride d’*Aspargillus niger* utilisé dans les boissons et produits laitiers, dans le cadre du règlement CE 258/97
- Adams MA, Roughley PJ. (2006) What is intervertebral disc degeneration, and what can cause it ? *Spine* Aug 15 ; 31 (18) : 2151-61
- Bassilana F, Lazdunski M (1998) Les canaux cationiques activés par les protons : identification et caractérisation moléculaire d’une nouvelle famille de canaux ioniques apparentée aux dégérines = proton-gated cation channels. Thèse université de Nice n°98NICE 5151
- Benneker LM, Heini PF, Alini M, Anderson SE, Ito K. (2005) Vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration. *Spine* Jan 15 ; 30 (2) : 167-173
- Brisby H, Byröd G, Olmarker K (2000) Nitric oxide as mediator of nucleus pulposus-induced effects on spinal nerve roots. *Orthop Res* Sep ; 18 (5) : 815-20
- Chan PS, Caron JP, Rosa GL (2005) Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E2 in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage* May ; 13 (5) : 387-94
- Chan PS, Caron JP, Orth MW. (2006) Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukine beta plus glucosamine and chondroitin sulfate. *J rheumatol* Jul ; 33(7) : 1329-40
- Colloca CJ, Keller TS, Gunzburg R (2003) Neuromechanical characterization of in vivo lumbar spinal manipulation. Neurophysiological response. *Manipulative Physiol Ther* Nov-Dec ; 26 (9) : 579-91
- Danny C, Youkiang Song, Pak Sham (2006) Genetics of disc degeneration. *Eur Spine J* 15 : S317-S325

- Dechant JE, Baxter GM, Frisbie DD (2005) Effects of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate, alone and in combination, on normal and interleukine-1 conditioned equine articular cartilage explant metabolism. *Equine Vet J* May ; 37(3) : 227-31
- Dishman JD, Burke J (2003) Spinal reflex excitability changes after cervical and lumbar spinal manipulation: a comparative study. *Spine* May-June ; 3(3) ; 204-12
- Dishman JD, Ball K, Burke J (2002) Central motor excitability changes after spinal manipulation: a transcranial magnetic stimulation study. *Manipulative Physiol Ther* Jan ; 25(1) :1-9
- Feng H, Danfelter M, Strömqvist B. (2006) Extracellular matrix in disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am* Apr ; 88 suppl 2 :25-9
- Grgic V (2006) Lumbar disc herniation. Reposition effect of rotational manipulation : a case report *Lijec Vjesn* Jul-Aug ; 128 (7-8) : 213-6
- Gruber HE, Norton HJ, Sun Y (2007) Crystal deposits in the human intervertebral disc : implications for disc degeneration *Spine* Jul-Aug ; 7(4) :444-50
- Gruber HE, Ingram JA, Hanley EN (2007) Morphologic complexity of the pericellular matrix in annulus of the human intervertebral disc. *Biotech Histochem* Aug ;82(4):217-25
- Harrison DE, Colloca CJ, Harrison DD (2005) anterior thoracic posture increase thoracolumbar disc loading. *Eur Spine J* Apr ; 14(3) : 234-42
- Hoyland JA, Le Maitre C, Freemont AJ (2008) Investigation of the role of IL-1 and TNF in matrix degeneration in the intervertebral disc *Rheumatology (Oxford)* Jun ;47(6) ;809-14
- Iatridis JC, MacLean JJ, , Roughley PJ (2006) Effects of mechanical loading on intervertebral disc metabolism in vivo *J Bone Joint Surg Am*. Apr ;88 Suppl 2 : 41-6
- Igarashi T, Yabuki S, Kikushi S (2005) Effect of acute nerve root compression on endoneurial fluid pressure and blood flow in rat dorsal root ganglia. *J Ortho res* Mar ; 23 (2) :420-4
- Karin W, Carolyn Godburn, Cornelia Neidinger-wilke (2008) Behavior of mesenchymal Stem Cells in the chemical Microenvironment of the intervertebral disc. *Spine* Aug 1 ; 33(17) : 1843-1849
- Keller TS, Colloca CJ, Harrison DE (2005) Influence of spine morphology on intervertebral disc loads and stresses in asymptomatic adults : implications for the ideal spine. *Spine* May-Jun ;5 (3) : 297-309
- Keshari KR, Lotz JC, Link TM (2008) Lactic acid and proteoglycans as metabolic markers for discogenic back pain. *Spine* Feb 1 ; 33(3) : 312-7

- Krimmer H (1998) Pathophysiology of nerve compression. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115 : 627-9
- Kiwull-Shöne H, Kiwull P, Manz F (2008) Food composition and acid-base balance : alimentary alkali depletion and acid load in herbivores. *J Nutr* Feb ; 138 (2) : 4315-4345
- Kobayashi S, Baba H, Uchida K, Shimada S (2005) Localization and changes of intraneural inflammatory cytokines and inducible-nitric oxide induced by mechanical compression. *J orthop Res* Jul ; 23(4) : 771-8
- Kroeber M, Unglaub F, Guehrin T (2005) Effects of controlled dynamic disc distraction on degeneration intervertebral discs: an in vivo study on the rabbit lumbar spine model. *Spine* Jan 15 ; 30 (2) : 181-7
- Lundborg G (1988) Intraneural microcirculation *Orthop clin North Am* Jan ; 19 (1) :1-12
- Lyn Christine Le Maitre, Anthony J (2005) the role of interleukine-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Research &therapy* 7:R 32
- Maigne JY, Guillon F (2000) Highlighting of intervertebral movements and variations of intradiscal pressure during lumbar spine manipulation: a feasibility study. *J Manipulative Physiol Ther* Oct ; 23 (8) : 531-5
- Mamet J , Voiley N (2002) Les canaux sodiques activés par l'acidification extracellulaire (ASIC=acid sensing ion channel) et la douleur inflammatoire. *MS vol 18 n°8-9*, pp. 889-895
- Maroon JC, Bost JW (2006) Omega -3 fatty acids (fish oil) as an anti-inflammatory : an alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg Neurol* Apr ; 65 (4) : 326-31
- Monfort J, Pelletier JP, Garcia-Giralt N (2008) Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheuma Dis* June ;67(6) : 735-40
- National Institutes of Health (2008) Glucosamin/chondroitin Arthritis Intervention Trial Primary Study (GAIT) National Center For Complementary Medicine www.nccam.nih.gov
- Ohtori S , Inoue G, Koshi T (2006) Up-regulation of acid-sensing ion channel 3 in dorsal root ganglion neurons following application of nucleus pulposus on nerve root in rats. *Spine* Aug 15 ; 31 (18) : 2048-52
- Orth MW, Peters TL, Hawkins JN (2002) Inhibition of articular cartilage degradation by glycosamine-HCL and Chondritine sulphate. *Equine Vet J Suppl* Sep ; (34) : 224-9
- Pickar JG (2002) Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine* Sep-oct ; 2 (5) :357-71

- Podichetty VK (2007) The aging spine : the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Cell Mol Biol* May 30 ;53(5) :4-18
- Pavelka K, Gatterova J, Olejerova M (2002) Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double kind study. *Arch Intern Med* Oct 14 ; 162 (18) : 2113-23
- Prithvi Raj (2008) Intervertebral Disc: Anatomy-physiology—pathophysiology-treatment. *World institute of pain* vol 8, Issue 1, 18-44
- Roberts S, Evan H, Trivedi J (2006) Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg* Apr ; 88 suppl 2 :10-4
- Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE (2002) Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural homosapiens and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr* Dec ; 76 (6) : 1308-16
- Simanek V, Kren V (2005) The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals ? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* Jun ; 149 (1) : 51-6
- Song XJ, Gan Q, Cao JL (2006) Spinal manipulation reduces pain and hyperalgesia after intervertebral foramen inflammation in the rat. *J Manipulative physiol Ther* Jan ; 29 (1) : 5-13
- Soukane DM, Shirazi-Adl, Urban JP (2007) Computation of coupled diffusion of oxygen, glucose and lactic acid in an intervertebral disc. *Biomech* ; 40 (12) : 2645-54
- Scheibel A, Debusschère,(1991) Les modifications du stabilogramme qu'entraînent deux ajustements ostéopathiques sont cohérents avec l'orientation sagittale ou frontale qu'ils impliquent. *Agressologie* 32,2 : 124-136
- Setton LA, Chen J (2004) Cell mech-anics and mechanobiology in the intervertebral disc. *Spine* Dec 1 ; 29 (23) : 2710-23
- Setton LA, Chen J (2006) Mechanobiology of the intervertebral disc and relevance to disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am* Apr ; 88 suppl 2 : 52-7
- Sung PS, Kang YM, Pickar JG (2005) Effect of spinal manipulation duration on low threshold mechanoreceptors in lumbar paraspinal muscle: a preliminary report. *Spine* Jan 1 ;30 (1) : 115-22
- Tanveer E, Tassos P (2000) Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis. *JAMA* March 15, vol 283, n°11
- Timothy E, Mc Alindon, Michael P (2000) Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. *JAMA*, March 15, vol 283 n°11

- Uchiyama Y, Gutapalli A (2008) SMAD 3 functions as a transcriptional repressor of acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) in nucleus pulposus cells of the intervertebral disc. J Bone Miner Res Oct ; 23 (10) : 1619-28
- Urban JP, Smith S, Fairbank JC (2004) Nutrition of the intervertebral disc Spine Dec 1; 29 (23) : 2700-9
- Vitterlinden EJ, Jahr H, Koevoet JL (2006) Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. Osteoarthritis cartilage, March ; 14 (3) : 250-7
- Wim J Van Blitterswijk, Jos CM (2003) Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration : Biochemical rationale and case report BMC Complementary and alternative medicine June 3 : 2
- Wang DL, Jiang SD, Dai LY (2007) Biological response of the intervertebral disc to static and dynamic compression in vitro. Spine Nov 1 ; 32 (23) : 2521-8

Identité :

Fabrice LEFEVRE

Licence Professionnelle industrie chimiques et pharmaceutiques
« physiologie et micronutriments »
IUP Génie physiologique et informatique, Université de Poitiers

Abstract :

The medical cost of low back pain is estimated in France at 2 billion euros. Real issue of public health, with high cost for society, and precariousness for patients, certain natural treatments show an interest as well in their effectiveness as in their harmlessness. Decompensation of intervertebral disc disfunction seems to be the fundamental pillar of chronic low back pain. The first part of this work will stick to comprehension of various physiopathological mechanisms of intervertebral disc degeneration. We will explain the role of glycosaminoglycans, called “molecules of movement”. We will argue by a review of scientist literature on the interest to supply with nutraceutical food like glucosamine and chondroitine sulfate. Moreover, mecanobiology teach us that biomechanic has effects on cellular scale and on the information which controls extracellular matrix components biosynthesis by chondrocyte. We will show by a review of literature how osteopathy when it is practised with a vision “- omic” or holistic can help to restore functionality in posture, biomechanic and cellular biosynthesis, fundamental for the intervertebral disc. We will discuss the interest finally to associate osteopathy and glucosamine / chondroitine sulfate in treatment and prevention of intervertebral disc degeneration.

Résumé :

La prise en charge médicale de la lombalgie est estimée en France à 2 milliards d’euros. Véritable enjeu de santé publique, avec un coût important pour la société, et une précarité pour les malades, certains traitements naturels montrent un intérêt tant dans leur efficacité que dans leur innocuité.

La décompensation d’un dysfonctionnement du disque inter-vertébral semble être le pilier fondamental de la lombalgie qui se chronicifie. La première partie de ce travail s’attache à la compréhension des différents mécanismes physiopathologiques de la dégénérescence du disque inter-vertébral. Nous expliquerons le rôle des glycosaminoglycannes, appelées encore « molécules du mouvement ». Nous argumenterons par une revue de la littérature scientifique sur l’intérêt d’une supplémentation nutritionnelle en glucosamine et chondroïtine sulfate. De plus, la mécanobiologie nous apprend que la biomécanique a des effets à l’échelle cellulaire et notamment dans l’information qui régule la synthèse des constituants de la matrice extracellulaire par le chondrocyte. Nous montrerons par une revue de la littérature comment l’ostéopathie lorsqu’elle est pratiquée avec une vision « -omique » ou holistique peut aider à retrouver une fonctionnalité posturale, mécanique et cellulaire fondamentale pour le disque inter-vertébral.

Nous discuterons enfin de l’intérêt d’associer l’ostéopathie et la supplémentation en glucosamine et chondroïtine sulfate dans le traitement et la prévention de la dégénérescence du disque inter-vertébral.