

ASPECTS NOUVEAUX DE LA BIOCHIMIE DU DISQUE INTERVERTEBRAL

P. GOUPILLE^{1,2}, A.J. FREEMONT²

¹ Service de Rhumatologie (Pr. JP VALAT), CHU, Hôpital Trousseau, 37044 Tours Cedex

² Department of Osteoarticular Pathology, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni

Même si les travaux de recherche clinique, menés notamment en France, nous ont permis de progresser en matière de prise en charge de la pathologie lombaire dégénérative, il faut reconnaître que nous savons encore peu de choses sur les mécanismes responsables de ces situations cliniques complexes. Il paraît primordial de mieux maîtriser les mécanismes biochimiques conduisant à la dégénérescence discale et au conflit disco-radicaire, dans l'espoir de développer des thérapeutiques plus spécifiques.

RAPPELS SUR LA STRUCTURE DISCALE

Le disque intervertébral est constitué de trois parties : le Nucléus Pulposus (NP), l'Annulus Fibrosus (AF) et la plaque cartilagineuse (Tableau 1). Le NP est fortement hydraté (80-90%), 65% de son poids sec étant constitué par les protéoglycanes, 20% par du collagène et le reste par de l'élastine et d'autres composants mineurs. L'AF, moins hydraté (60-70%), est constitué en grande partie de fibres de collagène entrelacées et interconnec-

	EAU	POIDS SEC	COLLAGENE	CELLULES	PGs
DISQUE			80% : I et II	Rares	Aggrécane
NP	80-90% 20% : Coll	65% : PGs Types VI, IX et XI	Type II+++	«Chondrocytes»	
AF	60-70% 20% : PGs	60% : Coll Types III, V et IX	Types I et II	«Fibroblastes»	

Tableau 1 : Structure discale

PGS : Protéoglycanes, NP : Nucleus Pulposus, AF : Annulus Fibrosus, Coll : Collagène

tées avec les plateaux vertébraux ; 60% de son poids sec est constitué par du collagène et 20% par les protéoglycanes. La cellularité est faible au sein du disque intervertébral (1 à 5% du volume total), le nombre de ces cellules décroissant progressivement de la plaque cartilagineuse au NP. Les cellules de la plaque cartilagineuse sont du type chondrocytes, celles du NP en étant très proches ; les cellules de l'AF sont plus volontiers de type fibroblastes. Environ 80% du collagène du disque intervertébral est constitué de fibres de collagène de type I et II. Toutefois, contrairement à l'AF, le NP est très proche d'une structure cartilagineuse. Le collagène principal du NP est de type II associé à d'autres types (VI : 15-20% ; IX : 1-2% ; XI : 3%). L'AF est constitué principalement de collagènes de type I et II (V : 3% ; VI : 10% ; IX : 1-2%). Le protéoglycane principal du disque intervertébral est très proche de l'aggrécane, constituant principal du cartilage articulaire.

ROLE DES METALLOPROTEINASES

Il a été longtemps suggéré que la survenue d'une hernie discale résultait d'une augmentation de la pression intradiscale due à des charges excessives dépassant les capacités de résistance de l'AF. Il est maintenant acquis que la dégénérescence discale est un prérequis nécessaire au développement d'une hernie discale et nous commençons à connaître les facteurs responsables de ce phénomène. En effet, toutes les études menées sur des cadavres ont démontré que des charges axiales exercées sur un disque sain n'étaient pas suffisantes pour induire une hernie postérieure ou postéro-latérale du nucléus, mais qu'au contraire elles provoquaient une fracture de la plaque cartilagineuse avec impaction du matériel discal dans les corps vertébraux ; un prolapsus postérieur n'était obtenu que lorsque les disques étaient préalablement dégénérés. Ce n'est que

DÉNOMINATION	SYNONYME	CIBLE
MMP-1	Collagénase-1	Collagène de <i>Type III</i> Types I, II Types VII, VIII, X
MMP-2	72-kd Gélatinase A	Synergie avec MMP-1 Types IV, V, VII, X, XI Fibronectine, élastine, protéoglycanes
MMP-3	Stromélysine-1	Types III, IV, V Laminine, fibronectine
MMP-7	Matrylisine	
MMP-8	Neutrophil collagénase	<i>Type I</i>
MMP-9	92-kd Gélatinase B	
MMP-10	Stromélysine-2	
MMP-11	Stromélysine-3	
MMP-12	Macrophage métalloélastase	
MMP-13	Collagénase-3	<i>Type II</i> Gélatine
MMP-14	Membrane-type ou MT-MMP	

Tableau 2 : Métalloprotéinases actuellement identifiées et point d'impact des principales d'entre elles.

très récemment, et ceci grâce aux travaux effectués sur le cartilage articulaire, que quelques équipes se sont intéressées aux mécanismes de cette dégénérescence discale et notamment au rôle des «Matrix Métalloprotéinases» (MMPs), l'une des 4 classes de protéinases (sérine, cystéine, aspartic et métallo-). Celles-ci, dont 11 sont actuellement connues (Tableau 2), sont divisées en 4 sous-groupes : collagénases (collagénase-1 ou fibroblast-collagénase ou MMP-1, neutrophil collagénase ou MMP-8, collagénase-3 ou MMP-13) ; gélatinases (72-kd-gélatinase ou MMP-2, 92-kd-gélatinase ou MMP-9), stromélysines (stromélysine-1 ou MMP-3, stromélysine-2 ou MMP-10, stromélysine-3 ou MMP-11 et Matrylisine ou PUMP) et d'autres MMPs de découverte plus récente (Macrophage metalloelastase ou MMP-12, Membrane-type ou MT-MMP ou MMP-14). Ces MMPs ont certaines caractéristiques communes : ce sont des protéinases qui dégradent l'un des composants de la matrice extra-cellulaire ; elles ont une extrémité N-terminal hydrophobe et contiennent une

séquence d'acides aminés PRCGVPD impliquée dans le maintien sous forme latente ; elles possèdent un site de liaison au zinc, nécessitent la présence de calcium pour être activées ; elles sont secrétées sous forme latente et requièrent une activation pour exercer leur activité protéolytique. Toutefois, elles diffèrent par leur spécificité de substrat. Ces MMPs sont régulées de façon très complexe et on leur connaît au-moins deux inhibiteurs spécifiques, les Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP-1 et 2). Certaines de ces MMPs, notamment MMP-1 et MMP-3 ont été détectées au sein du disque intervertébral et sont incriminées dans la dégradation du collagène et des protéoglycanes, conduisant ainsi à la fragilisation de l'AF et à la hernie du NP (Fig. 1). Cette voie de recherche paraît d'autant plus intéressante que commencent à se développer, dans l'arthrose, des essais thérapeutiques utilisant des inhibiteurs spécifiques des MMPs (inhibiteurs de la synthèse enzymatique ou inhibiteurs de l'activité enzymatique).

ROLE DES MOLECULES PRO-INFLAMMATOIRES

Un certain nombre d'observations, cliniques et expérimentales, suggèrent, en plus du mécanisme de compression radulaire mécanique par la hernie discale, le rôle de molécules pro-inflammatoires, notamment dans la genèse de la radiculopathie induite par une hernie discale. En effet, il est bien connu que certains patients ayant de volumineuses hernies discales sont asymptomatiques tandis qu'il est parfois difficile de mettre en évidence une hernie discale chez des patients symptomatiques ; la sévérité des symptômes et des signes neurologiques n'est pas toujours corrélée avec la taille de la hernie ; une évolution favorable, en dehors de tout traitement chirurgical, a été observée dans certaines séries et, globalement, dans les études de suivi à long terme, la

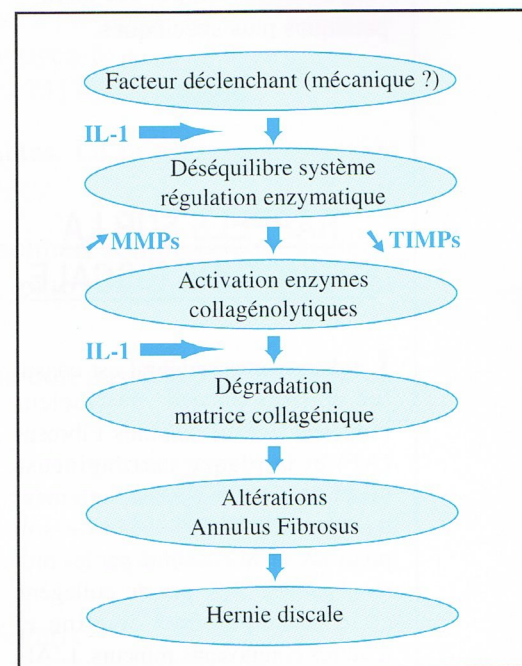


Fig. 1 : Mécanismes de la dégénérescence discale
MMPs : Métalloprotéinases, TIMPs : Tissue Inhibitor of Metalloproteinases, IL-1 : Interleukine-1

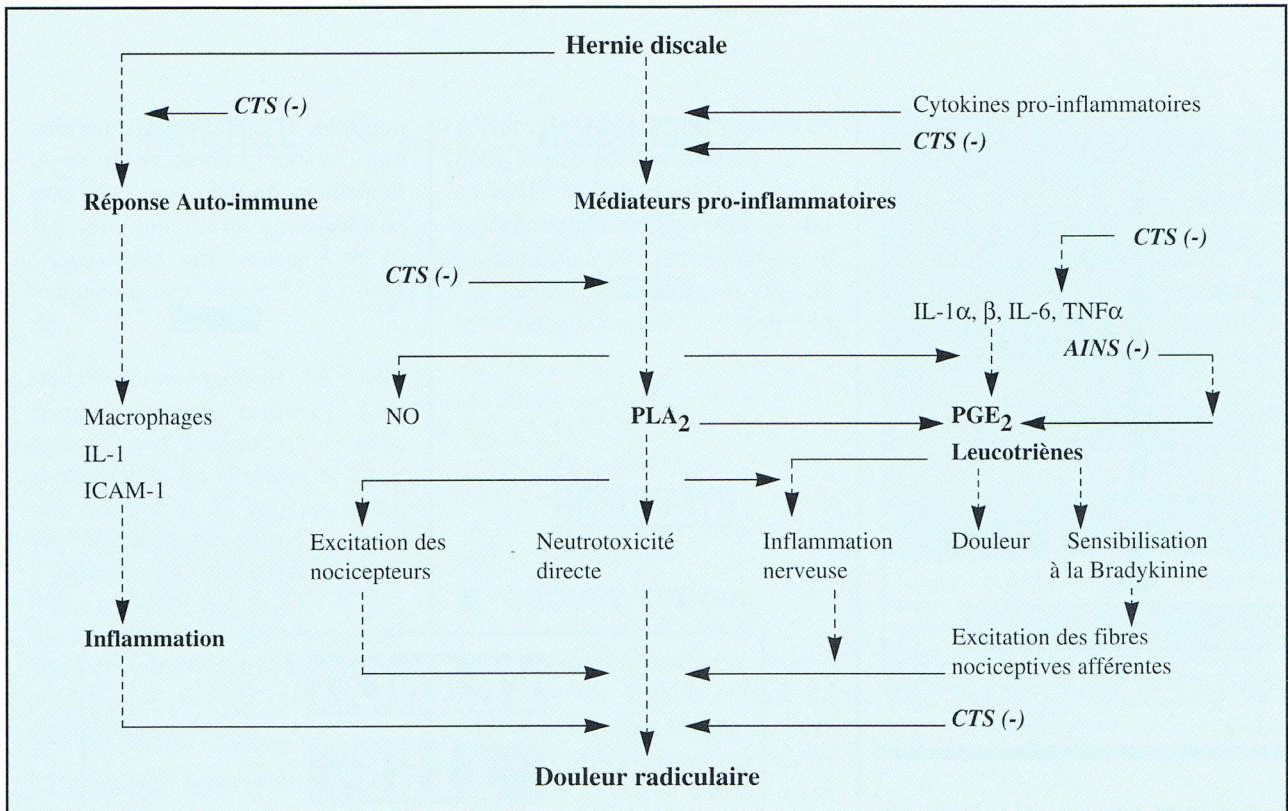


Fig. 2 : Rôle prothétique des molécules pro-inflammatoires dans la genèse de la douleur radiculaire.
 CTS (-) : Inhibition par les corticostéroïdes, IL-1a, b : Interleukine-1a et b, IL-6 : Interleukine-6, TNFα : Tumor Necrosis Factor α, NO : Nitric oxide, PLA2 : Phospholipase A2, PGE2 : Prostaglandine E2, ICAM-1 : Inter cellular molecule-1, AINS (-) : Inhibition par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

récupération neurologique est sensiblement la même chez les patients opérés et non opérés ; l'amélioration, au moins partielle, constatée avec des thérapeutiques anti-inflammatoires, administrées par voie locale ou générale, suggère l'existence d'un processus inflammatoire. De ce fait, il paraît délicat d'expliquer la survenue d'une radiculopathie uniquement par l'existence d'une compression radiculaire par une hernie discale. D'autre part, diverses expérimentations animales (dont celles de l'équipe suédoise de Rydevik et Olmarker) ont suggéré l'existence de propriétés pro-inflammatoires du NP ou, en tout cas, la production de substances chimiques par le NP, induisant une souffrance radiculaire, sans compression nerveuse directe. Enfin, ces dernières années, diverses molécules ont été détectées au sein du disque intervertébral (phospholipase A2,

Prostaglandine E2, cytokines pro-inflammatoires (Interleukine-1 et 6, Tumor Necrosis Factor), molécules d'adhésion (ICAM-1), oxyde nitrique, leucotriènes ...) et certaines d'entre elles sont susceptibles de favoriser une souffrance radiculaire directe (action sur les phospholipides membranaires) ou indirecte (modification du seuil de nociception, sensibilisation de substances algogènes telles que la bradykinine) (Fig. 2). Parmi ces substances, la plus étudiée (notamment par l'équipe de J. Saal) et également la plus impliquée dans ces phénomènes a été la phospholipase A2 (PLA2). En effet, des taux considérables ont été détectés chez des patients opérés pour hernie discale. Toutefois, ces résultats sont controversés, et cette réaction inflammatoire pourrait n'être qu'un phénomène transitoire survenant à un stade précoce suivant la hernie du NP ; en effet, d'autres

travaux (et notamment ceux de M. Grönblad) n'ont pas permis de confirmer ces données et ont même démontré un taux de PLA2 plus élevé dans les disques témoins. Globalement, il semble que lorsque les travaux sont menés sur des prélèvements effectués chez des patients dont la symptomatologie évolue depuis plusieurs semaines ou mois, ce processus inflammatoire soit moins marqué.

AUTRES PROCESSUS

D'autres processus complexes et encore mal élucidés semblent intervenir (néovascularisation et innervation du disque dégénéré, compression et obstruction veineuses ...). Ainsi, pour la première fois,

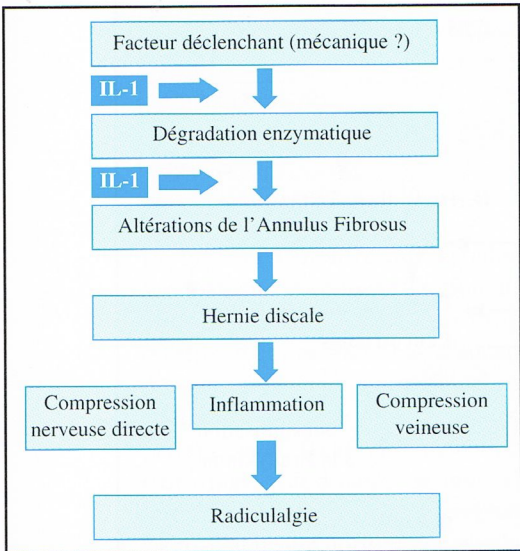


Fig. 3 : Mécanismes hypothétiques conduisant à la douleur radiculaire.
IL-1 : Interleukine-1

l'équipe de AJ Freemont à Manchester, vient de démontrer la présence d'une innervation au sein du disque dégénéré, et ceci non seulement dans l'AF mais également dans le NP ; ce type de travaux, réalisé avec de nouvelles techniques d'immunohistochimie ou d'hybridation in situ, vont peut-être nous permettre, enfin, de comprendre la physiopathogénie de la symptomatologie douloureuse en rapport avec la présence d'une discopathie, imparfaitement comprise jusqu'alors. La compression du plexus veineux à la partie inférieure du foramen semble pouvoir induire une fibrose péri- et intraneurale, en dehors de toute compression directe, et participer ainsi à la souffrance radiculaire (travaux de l'équipe de AJ Freemont et MIV Jayson à Manchester).

CONCLUSION

On le voit, pour une structure qui paraissait encore il y a quelques années relativement inerte, les perspectives de recherche sont

multiples et passionnantes, permettant également d'espérer le développement de thérapeutiques plus adaptées.

FRANCO & FILS

C O N C E P T E U R

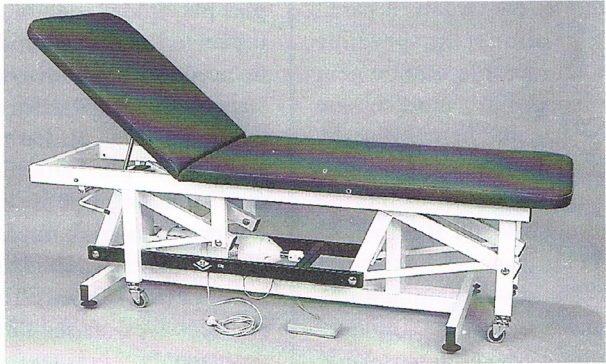
DEPUIS 1955

30 MODÈLES

CATALOGUE SUR DEMANDE

N°1

TABLE ÉLECTRIQUE



Z.I. RN7 58320 POUQUES-LES-EAUX **FRANCO & FILS** TÉL 86 68 83 22 FAX 86 68 55 95

F A B R I C A T I O N

D'APPAREILS MÉDICAUX ET PARA-MÉDICAUX

Agence C3 Nevers