

# **Place de la Glucosamine dans le cartilage articulaire**

## **Liens avec la chondroïtine sulfate**

## **Liens avec l'acide hyaluronique**

**SMI LABRHA**  
**02-01-2007**

### **Plan :**

**Qu'est-ce qu'une articulation saine ?**

**Qu'est-ce qu'un cartilage sain ?**

**Le cartilage sénéscent**

**Et dans l'arthrose ?**

**Qu'est ce que les protéoglycanes ?**

**Qu'est ce qu'un agrécane ?**

**Qu'est ce que les Glycosaminoglycanes ?**

**Qu'est ce que l'acide hyaluronique ?**

**Qu'est ce que la glucosamine ?**

**Qu'est ce qu'un ose ?**

### **Qu'est-ce qu'une articulation saine ?**

L'articulation est fermée par une membrane d'aspect rose et lisse qui sécrète le liquide synovial (ou synovie) dans lequel baigne le cartilage.

Le cartilage recouvre l'extrémité des os articulés, là où les surfaces entrent en contact. Le cartilage sain a un aspect lisse, poli et brillant.

Pour qu'une articulation assure sa mission, qui est de permettre un mouvement sans friction mais aussi d'absorber les chocs, elle doit impérativement disposer de ces deux éléments : liquide synovial et cartilage.

Lors d'un mouvement articulaire, le cartilage réduit les frictions avec l'aide de la synovie qui facilite le glissement.

Lorsque l'articulation subit une pression, le cartilage est comprimé. Quand la pression se relâche, le cartilage retrouve ses dimensions d'origine : il joue donc le rôle d'amortisseur.

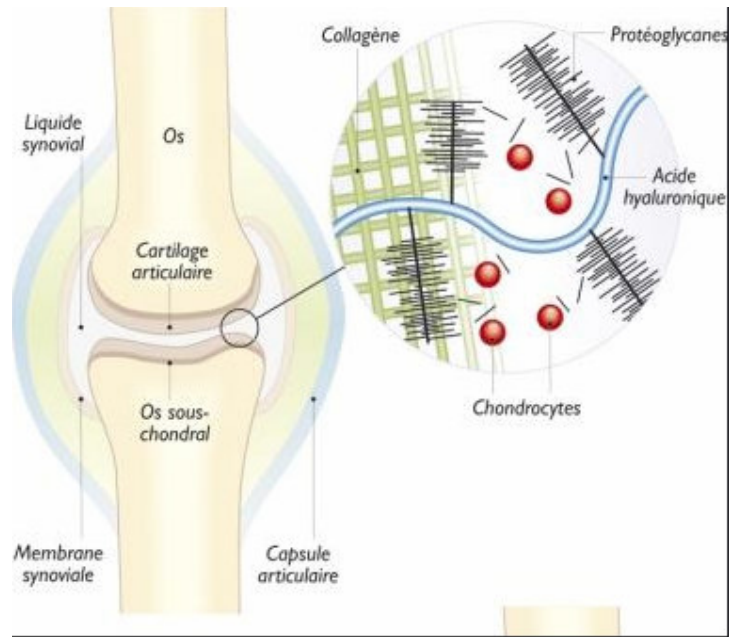
Mais ce n'est possible que si le cartilage est en bonne santé.



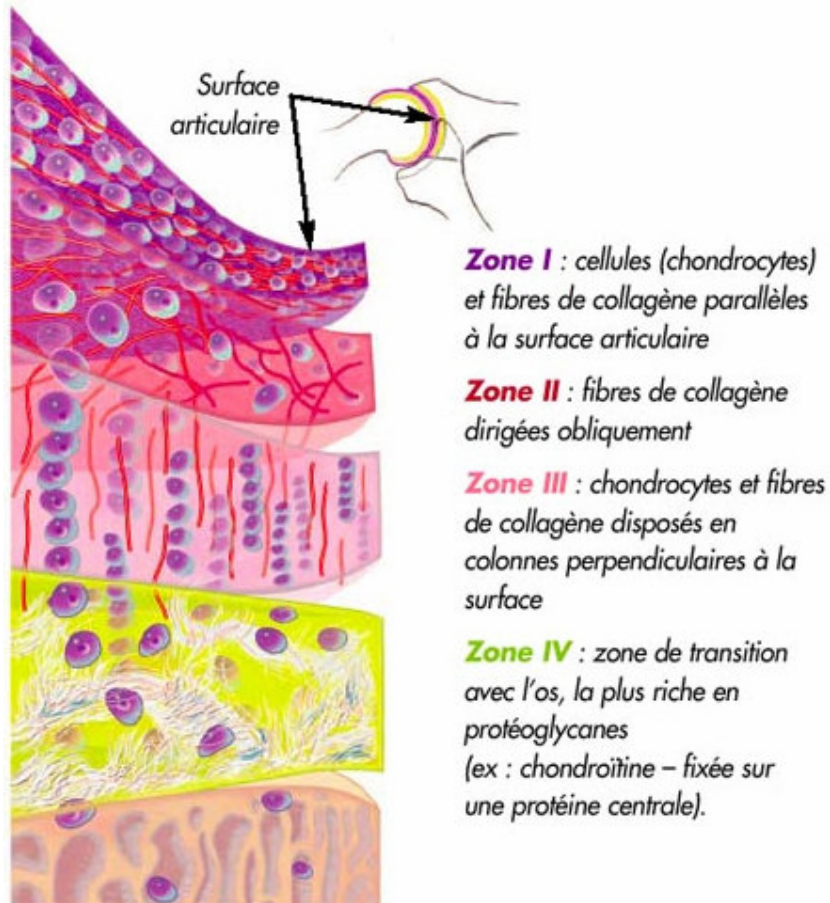
## Qu'est-ce qu'un cartilage sain ?

C'est un cartilage qui dispose des quatre éléments qui lui donnent sa souplesse et sa solidité :

- des **protéoglycanes** pour attirer et retenir l'eau (70% P humide), véritables « éponges pièges à eau »
- de l'**acide hyaluronique** comme support des protéoglycanes , « épine dorsale » du cartilage
- du **collagène de type 2** en réseau structuré pour garder les protéoglycanes en place et des protéines non collagéniques dites « adhésives » :COMP, fibronectine ,fibromoduline...
- des **chondrocytes**, qui sont les cellules qui fabriquent collagène, protéoglycanes et acide hyaluronique.



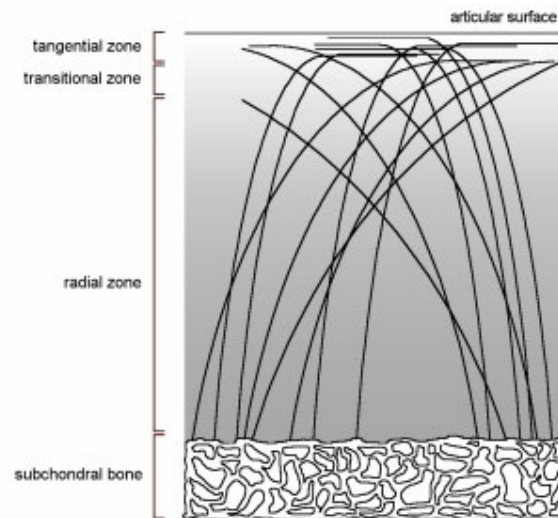
### Structure du cartilage articulaire sain



**chondrocyte** : seul type cellulaire du cartilage, cette cellule vit (survit) en autarcie et anaérobie (pas de vascularisation dans le cartilage), elle se nourrit par imbibition du liquide synovial. Son comportement métabolique (synthétise matrice et enzymes) dépend de mécanorécepteurs membranaires (intégrines) « véritables radars » ajustés sur les pressions subies par le cartilage et leurs conséquences environnementales.

Le renouvellement de la matrice dans un cartilage normal est assuré par le chondrocyte et donc extrêmement lent :

- Demi-vie de 1000 jours pour les Protéoglycanes
- renouvellement quasi nul pour le collagène de type 2



Orientations des fibres de collagène II  
de la surface à la profondeur du cartilage  
(TaZ) résistance aux forces de tension et barrière ou filtre macromoléculaire  
(TrZ) et (RaZ) résistance aux forces de compression

## Le cartilage sénescant

Au cours du vieillissement, il existe :

- une diminution de synthèse des protéines non collagéniques et des PGs par ailleurs de moins bonne qualité
- une diminution du contenu hydrique
- une diminution des chondrocytes et de leur fonctionnement.

Ces anomalies se traduisent par des fissurations macroscopiques du cartilage différentes de celles du cartilage arthrosique.

## Et dans l'arthrose ?

Malheureusement, dans l'arthrose, l'un au moins de ces quatre éléments est trop altéré pour permettre au cartilage de bien fonctionner.

Le cartilage altéré se fissure, l'articulation devient raide et finit par faire souffrir.

L'arthrose est donc une maladie du cartilage mais pas seulement.  
En effet la dégradation du cartilage jusqu'à l'usure complète (os sous chondral dénudé ) s'associe à des remaniements de l'os sous chondral (ostéophytes et ostéocondensation ) et des épisodes limités d'inflammation synoviale ( poussées congestives d'arthrose ).

### On décrit 3 stades évolutifs à la maladie

#### **-Un stade initial d'œdème cartilagineux (ramollissement ou chondromalacie) :**

hyperhydratation par synthèse excessive de PGs (tentative de réparation) déstructurant le réseau de collagène 2.

Rapidement apparaît une défaillance de synthèse des PGs de petite taille et du néocollagène de type 1 biomécaniquement moins compétent.

Activité anabolique s'associant à une ostéophytose influencée par le TGF- $\beta$

#### **-Un stade intermédiaire d'apparition de fissures superficielles**

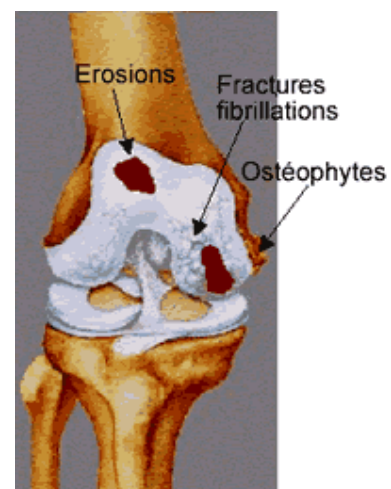
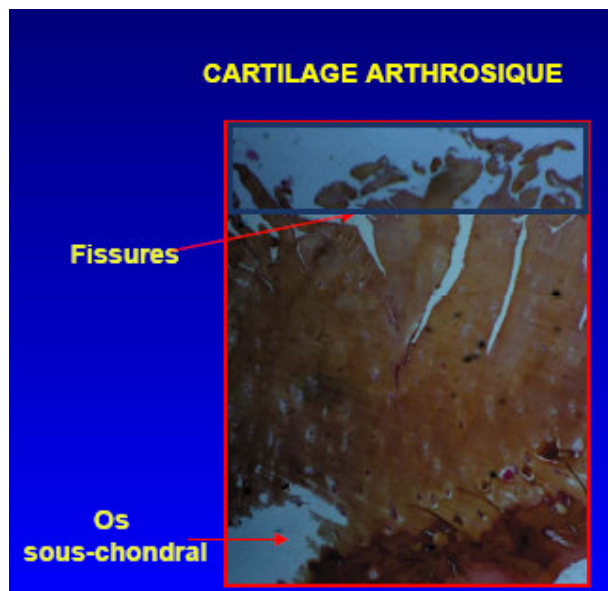
1-Hypercatabolisme chondrocytaire:(autocrine) et synoviale (paracrine) :Destruction de la matrice par des enzymes protéolytiques ( métalloprotéases :MMP et agrécanases) et glycolytiques sous l'effet de cytokines inflammatoires débordant les inhibiteurs naturels enzymatiques ( TIMP)

2-Sidération des capacités anaboliques du chondrocyte par les cytokines IL1 et TNF $\alpha$

3-Défaut comportemental des chondrocytes : différenciation en fibrochondrocyte , néosynthèse de collagène 1,accélération du cycle de maturation cellulaire :mort cellulaire par apoptose ou nécrose .

#### **-Un stade final de fissurations profondes et mise à nu de l'os sous chondral**

Fibrocartilage, chondrocytes hypertrophiques ou en voie d'apoptose, pérennisation de la maladie par une synoviale devenue « poubelle » et les remaniements de l'os sous chondral.

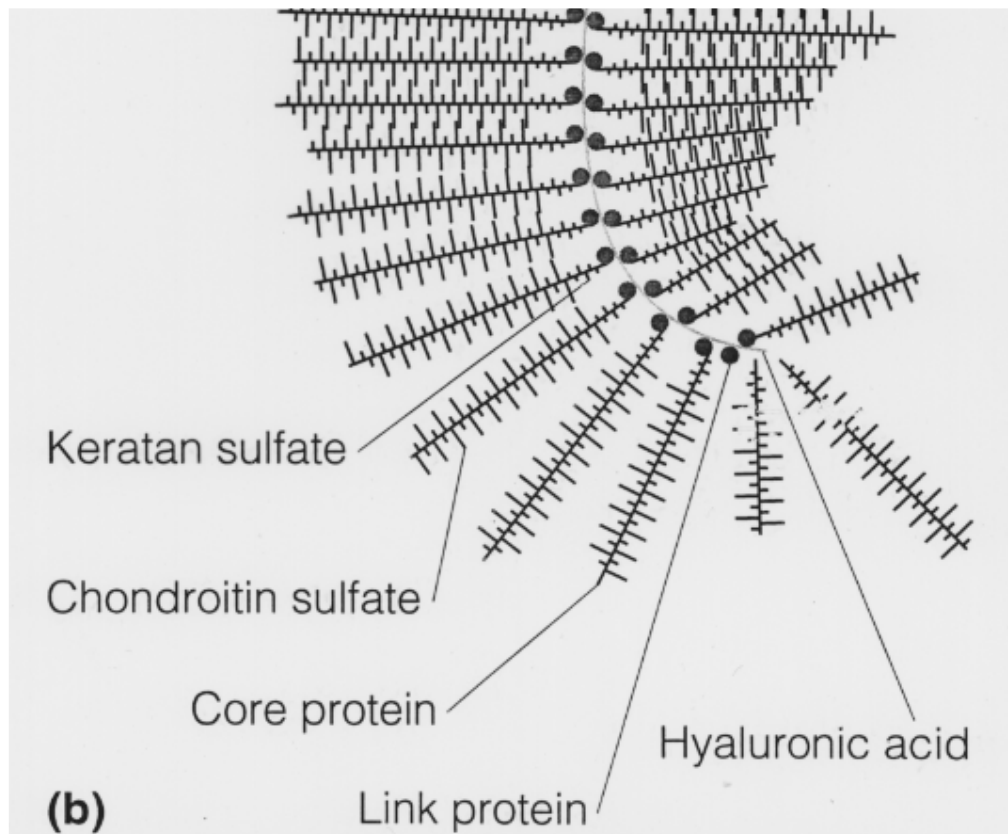


## Qu'est ce que les protéoglycanes ?

En raison d'une structure très complexe et hétérogène, les protéoglycanes sont restés longtemps méconnus.

Les protéoglycanes (PG) sont des molécules à localisation extracellulaire, membranaire ou intracellulaire, constituées d'une protéine appelée **core protein** sur laquelle sont greffées des chaînes polysaccharidiques (p ex chondroïtine sulfate CS et kératine sulfate KS ) dénommées **glycosaminoglycanes (GAG)** .

Les PGs se raccordent à l'acide hyaluronique (HYA) par des protéines de liaison (link protein ) .



La diversité structurale des protéoglycanes permet d'interagir spécifiquement avec d'autres composants matriciels ou cellulaires, ainsi qu'avec des médiateurs solubles.

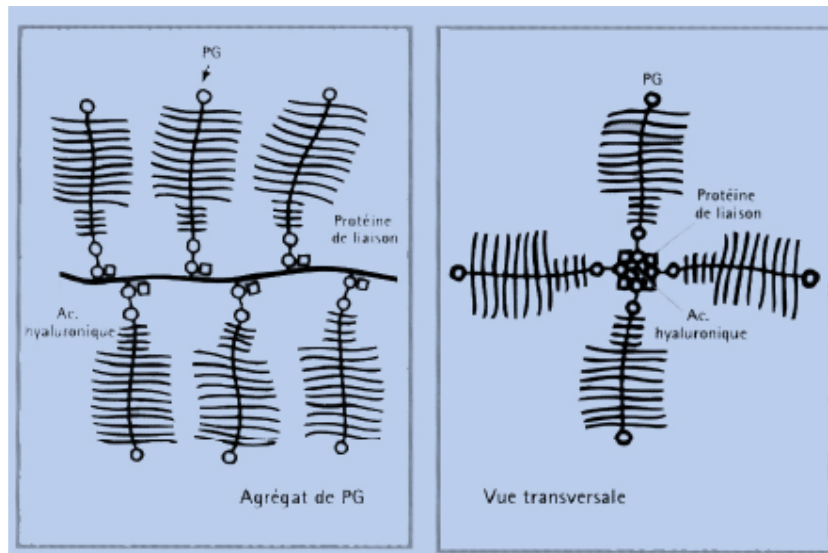
Cette très grande capacité interactive permet aux protéoglycanes de participer à l'assemblage de la matrice tout en lui conférant de nombreuses propriétés rhéologiques (**hydratation, résistance aux forces compressives**, capacité de filtration).

## Qu'est ce qu'un agrécane ?

Un **agrécane** est constitué d'une forme agrégée de Protéoglycanes.

Cet **agrégat de PG sulfaté de haut poids moléculaire** (2400 kDa), en particulier par la présence de groupements sulfatés et carboxylés chargés négativement, donne au cartilage ses propriétés de résistance et de **rétenion hydrique**.

Structure d'un monomère d'agrécane :



## Qu'est ce que les Glycosaminoglycanes :GAG ?

Ce sont des chaînes polysidiques sulfatées **linéaires** formées d'unités diholosidiques (2 sucres ou monomères glucidiques non hydrolysables cyclisés) répétées.

La répétition diholosidique ou disaccharidiques des GAG comprend toujours :

- une **hexosamine** (p ex **glucosamine** et galactosamine) ou leurs dérivés N-acétylés (GlcNAc et GalNAc)
- **et un acide hexuronique** (ac glucuronique, galactose ...)(oxydation du dernier C des oses simples )

Il existe **5 types principaux** de GAG dans le cartilage articulaire :

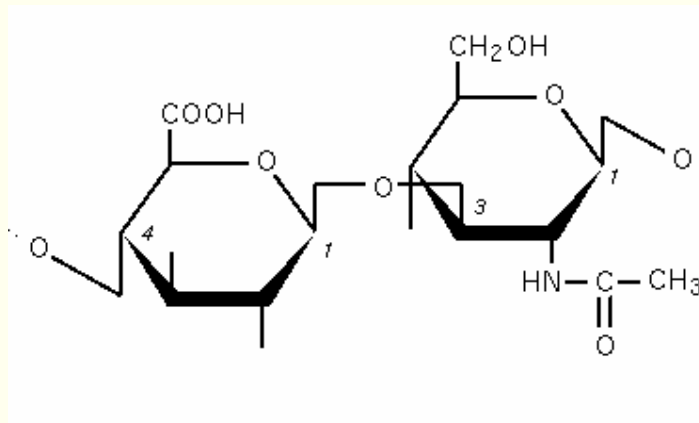
- chondroïtine sulfate** : **CS** ( hexosamine de base : galactosamine GalN )
- kératane sulfate** : **KS** ( hexosamine de base : **glucosamine GlcN** )
- héparane sulfate : HS
- dermatane sulfate : DS
- acide hyaluronique** : **HYA** ( acide D-glucuronique et D-N-acétyl**glucosamine** )

## Qu'est ce que l'acide hyaluronique ?

L'acide hyaluronique (HYA) est le plus simple des mucopolysaccharides (MPS), il appartient aux GAG .

C'est un **polymère de disaccharides** eux-mêmes **composés d'acide D-glucuronique et de D-N-acétylglucosamine**, liés entre eux par des liaisons glycosidiques alternées beta-1,4 et beta-1,3.

Les polymères de cette unité récurrente peuvent avoir une taille entre  $10^2$  et  $10^4$  kDA *in vivo*.

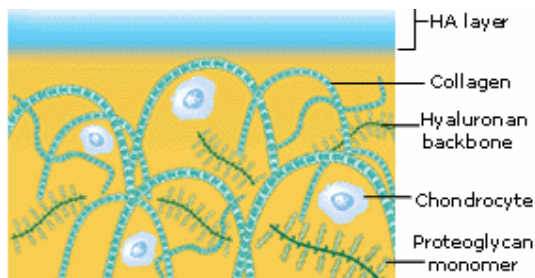


L'acide hyaluronique est stable du point de vue énergétique

L'acide hyaluronique est constituée d'environ 50000 unités dissacharidiques, elle est de la taille d'une bactérie et a l' aspect d'un gel.

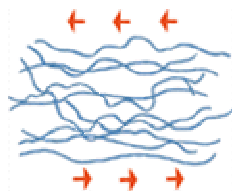
La proportion de glucides est de 95 % par rapport aux protéines.

**L'Acide Hyaluronique** forme dans le **Cartilage Articulaire** un **squelette de base pour les agrégats de protéoglycanes** essentiels à l'intégrité structurale et fonctionnelle de ce tissu .

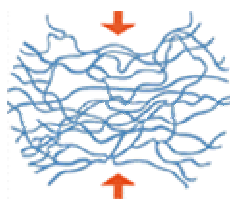


**HYA dans la cavité articulaire** forme un **film sur toute la surface interne de l'articulation**. Ce revêtement a un rôle de protection viscoélastique sur le cartilage articulaire et la synovie, notamment vis-à-vis de lésions mécaniques, mais également un rôle de filtre contre les radicaux libres et d'autres facteurs inflammatoires.

HYA apporte **dans le liquide synovial** des propriétés physiques bien particulières en donnant à ce liquide des propriétés lubrifiantes. Il joue un rôle important dans l'amortissement des chocs et possède une action de filtre qui contrôle le passage des cellules ou des molécules au sein même de l'articulation.



Lors de contraintes de cisaillement, HYA agit comme lubrifiant

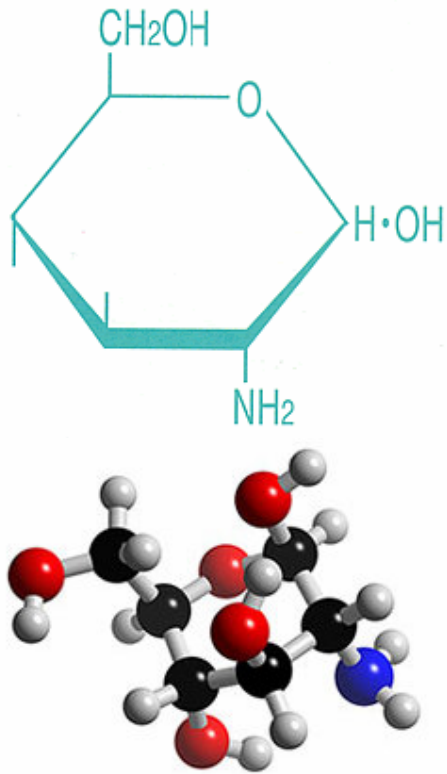


Lors de contraintes en compression, HYA agit comme amortisseur de chocs

## Qu'est ce que la glucosamine ?

La glucosamine (**GlcN**) est un **hexosamine** :

- **sucré** simple (ose ) à structure cyclique comportant 6 atomes de carbone ,
- **aminé** par substitution hydroxyle du C2 par NH<sub>2</sub> (osamine )



**C'est un des constituants primordiaux de la matrice ou substance fondamentale (SF) du cartilage il permet la synthèse de l'acide hyaluronique (HYA) et du GAG kératane sulfate (KS) ainsi qu'indirectement de chondroïtine sulfate (CS) via la galactosamine.**

Il appartient aux dissaccharides (unités de 2 sucres) qui forment les chaînes linéaires de **Glycosaminoglycane (GAG)**

**Il n'a pas de pouvoir glycémiant ou « sucrant ».**

On l'extrait de la **chitine des crustacés**.

La chitine est un polysaccharide constitutif de la carapace des crevettes et homards, **un polymère de N-acetylglucosamine beta-1,4**



**Qu'est ce qu'un ose ?**

C'est l'unité de base des glucides ou monosaccharides

Les glucides sont présents partout dans la biosphère et représentent en poids la classe prépondérante parmi les molécules organiques

## En Résumé :

Le cartilage est constitué d'un réseau de fibres de collagène dans lequel sont emprisonnées des protéoglycanes (PG) et de rares cellules : les chondrocytes .

Le collagène donne sa forme et ses **propriétés de tension au cartilage**.

Les **protéoglycanes** sont des protéines auxquelles s'attachent des chaînes de sucres spéciaux (GAG). Les protéoglycanes ont une charge négative, ce qui leur donne une **affinité pour l'eau. Elles contrôlent la déformation du cartilage soumis à une pression (comme lorsque l'on presse une éponge gorgée d'eau)**.

Les protéoglycanes sont constituées de chaînes de GAG qui s'attachent comme les brins d'une brosse à dents à des arêtes de protéines. Ces protéines garnies de chaînes de sucres (environ 100 « brins » de chondroïtine sulfate et 60 de **kératane sulfate**) s'assemblent sur une « épine dorsale » d'acide hyaluronique.

L'**acide hyaluronique** est constitué de séquences de deux sucres qui se répètent : l'acide glucuronique et la N-acétyl-**glucosamine**.

Le **kératane sulfate** ( GAG) est constitué de séquences répétées d'acide glucuronique et de N-acétyl-**glucosamine** sulfate.

SMI LABRHA  
02-01-2007