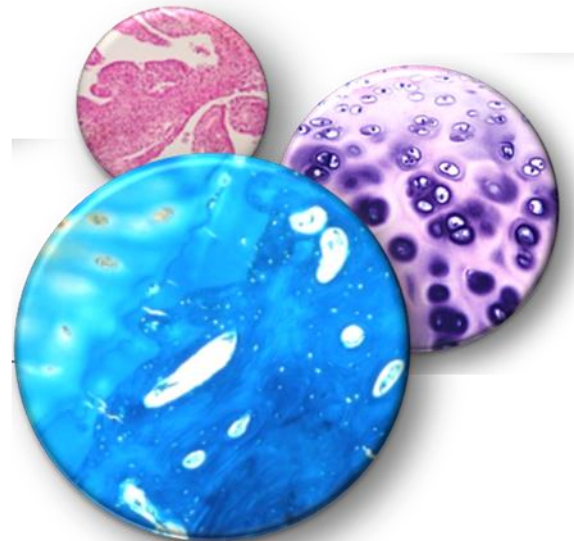


# Biomarqueurs dans l'arthrose et Acide hyaluronique

Yves Henrotin, PT, MT, PhD

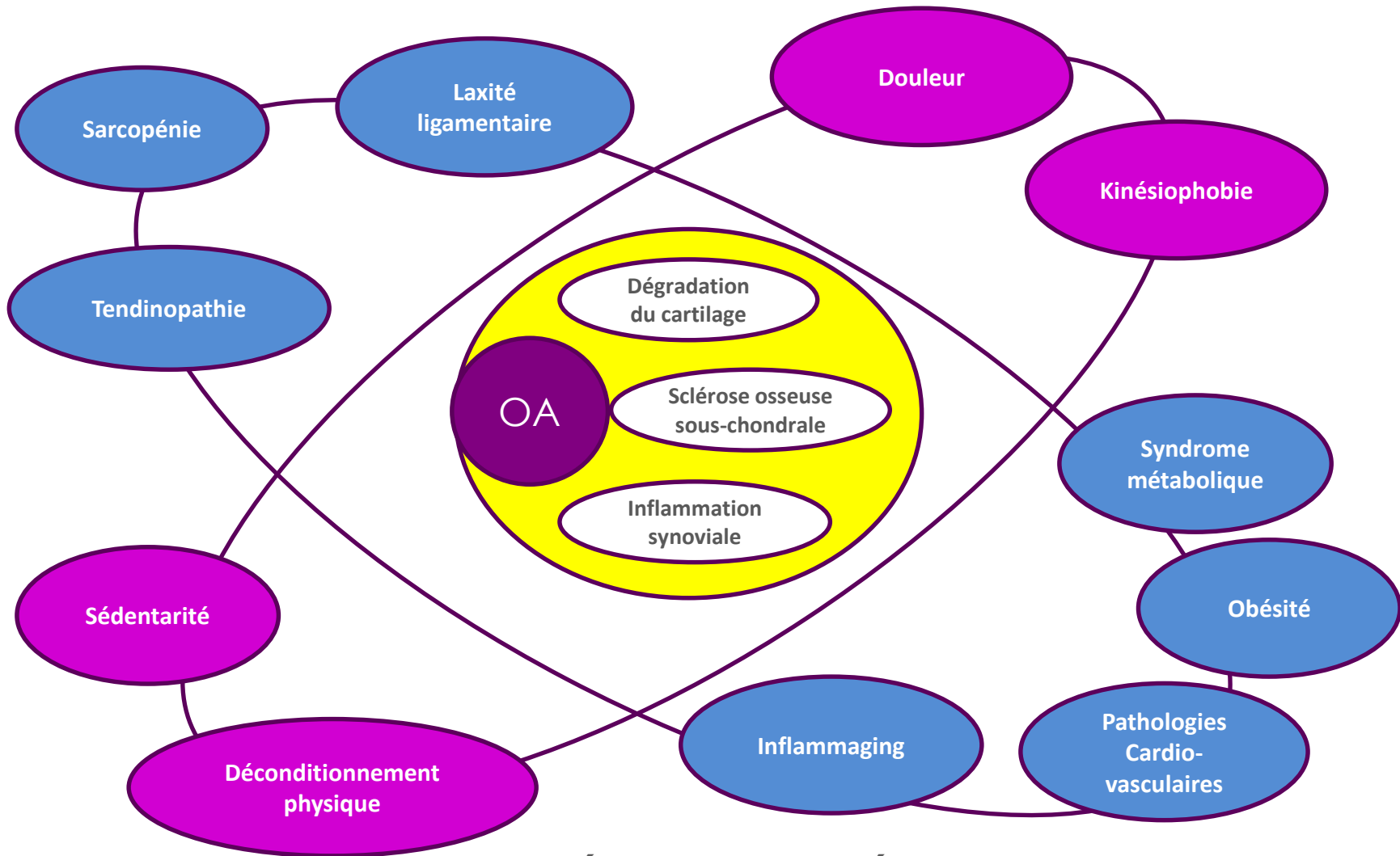
Université de Liège





# L'arthrose

Une maladie complexe et grave



Représentation planétaire

# Diagnostic:

symptômes et signes radiologiques!

## Radiographie



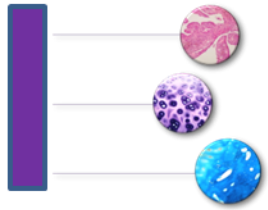
Ostéophytes  
Pincement  
Sclérose sous-chondrale  
Déformation  
Géodes

Douleur  
Raideur  
Gonflement  
Craquements  
Déformation  
Troubles axiaux

## Symptômes



Les symptômes et les signes radiologiques sont observés trop tardivement!



# Un diagnostic trop tardif!



Génétique



Sanguins



RMN



Radiographie



Trop tard

**Prédisposition**   **Phase silencieuse**



Marqueurs génétiques



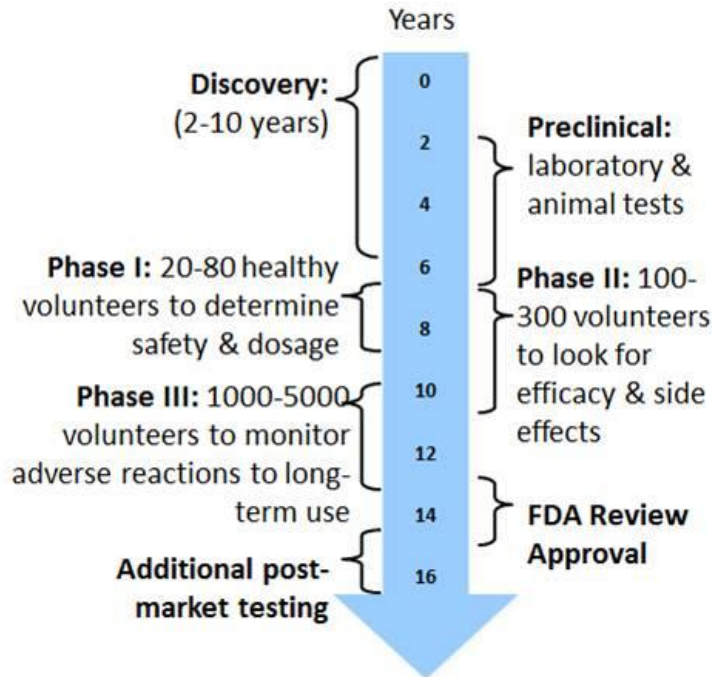
Changements métaboliques précoces



Marqueurs biologiques

# Le développement des médicaments est long...trop long

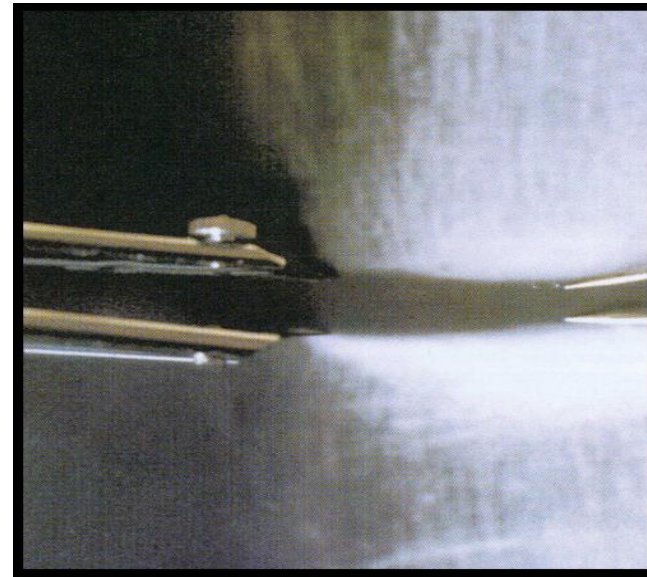
## R&D is risky & costly





# Le “gold standard” est inadéquat

Radiographie Standard  
Pincement de l'interligne articulaire

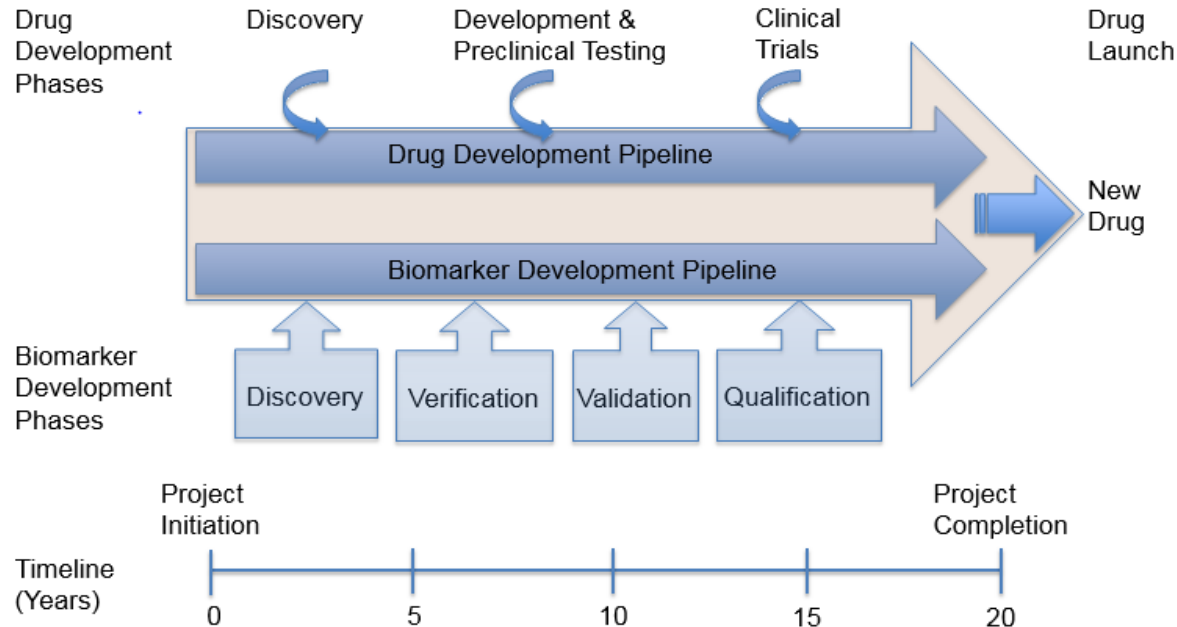


Besoins: marqueurs de substitution (FDA) et de la réponse métabolique

Slide courtesy of Dr A Mobasher (Nottingham University)

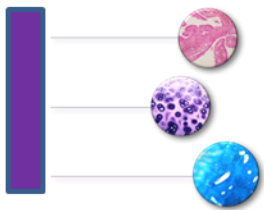


# Biomarqueurs: une variable complémentaire recommandée



Mobasheri & Henrotin, 2016

- Aide à la décision « go/no-go »
- Lien entre la pré-clinique et la clinique (Recherche Translationnelle)
- Outil pour la médecine personnalisée/précision



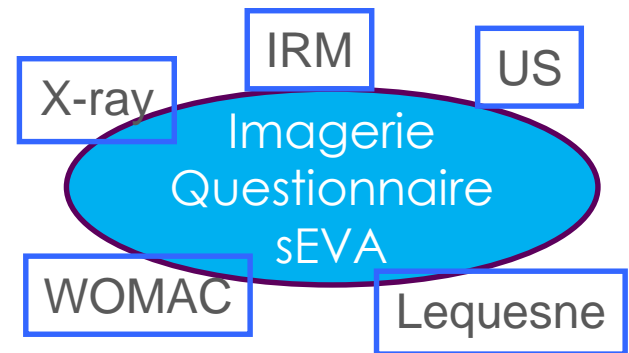
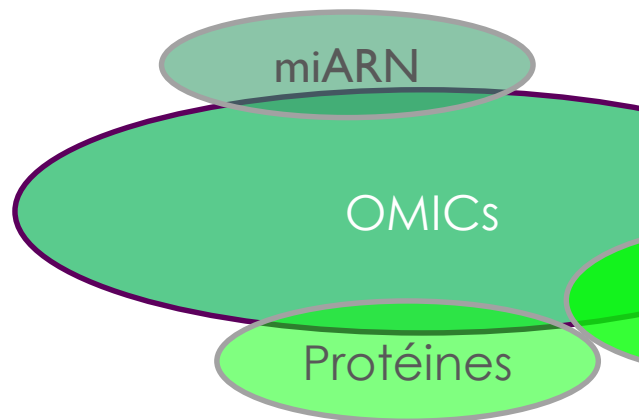
# Définition

«Un biomarqueur est une caractéristique qui est mesurée et évaluée de manière **objective** comme un indicateur des processus physiologiques, pathologiques ou de la réponse à un traitement»

Biomarkers Definitions Working Group I. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 89-95.

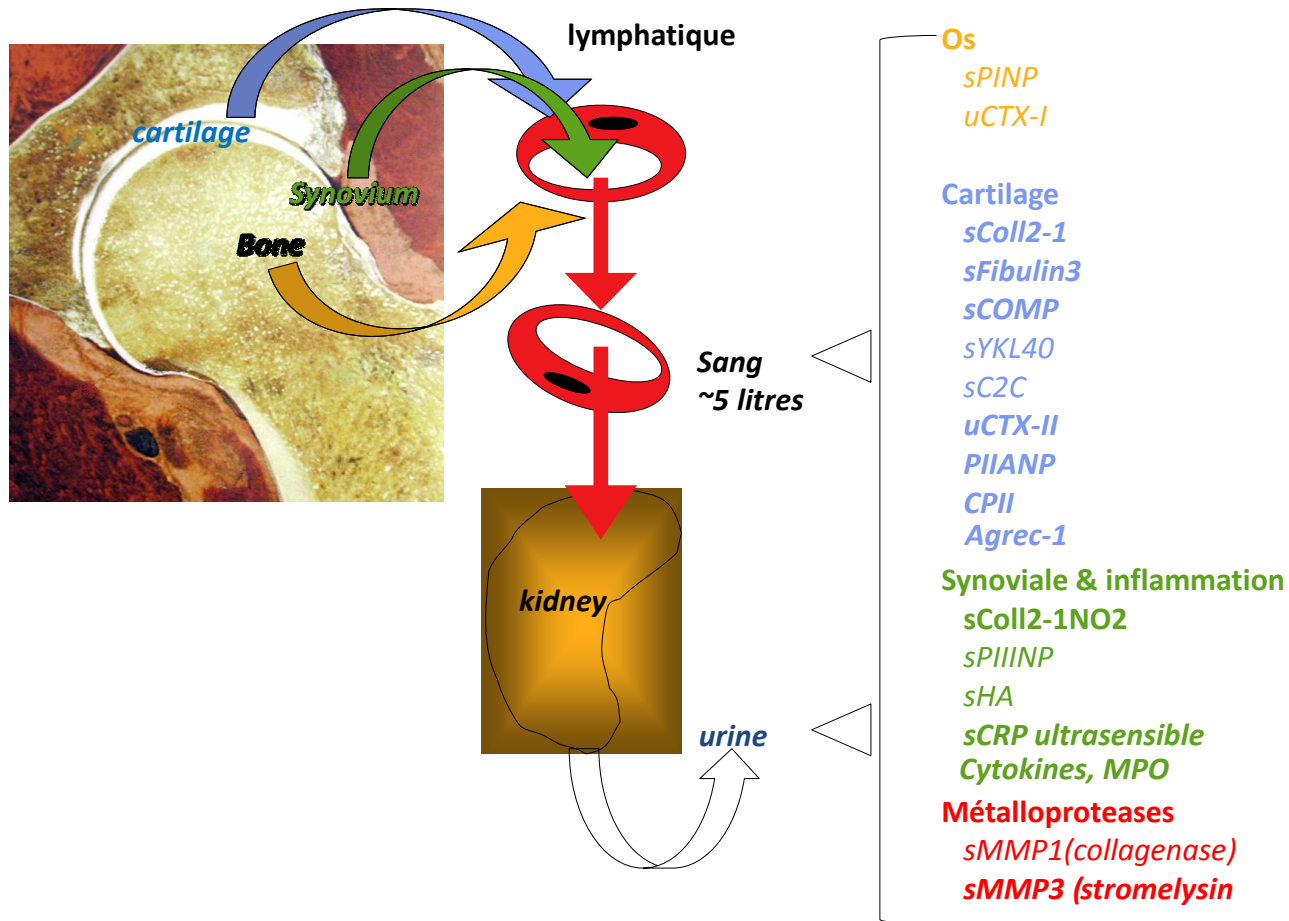
Soluble or « wet » biomarkers

« Dry » biomarkers

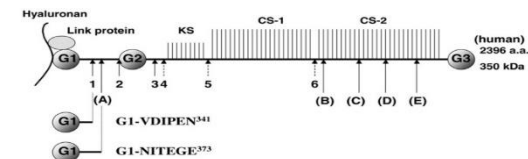
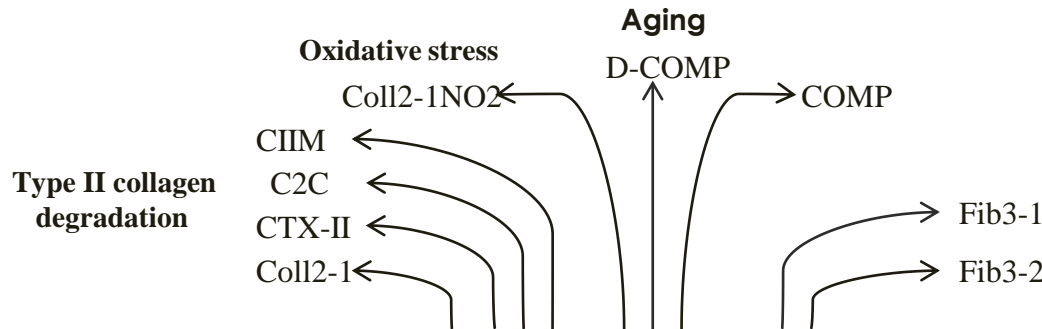
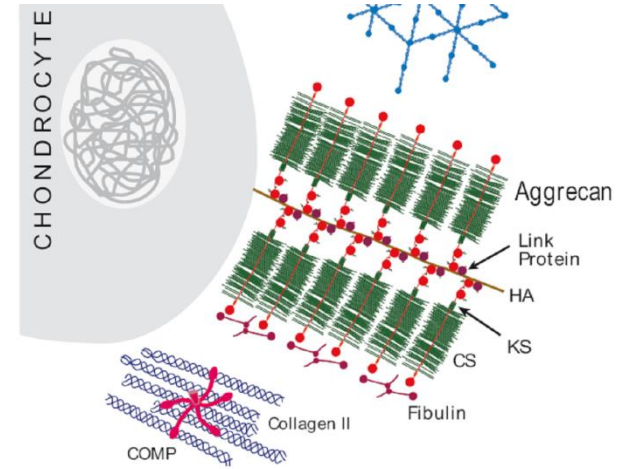
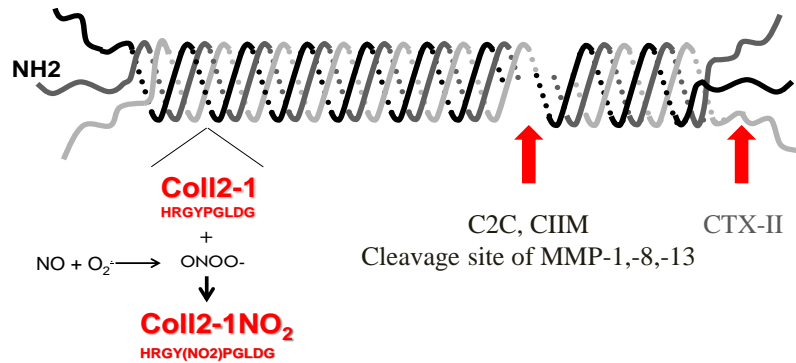




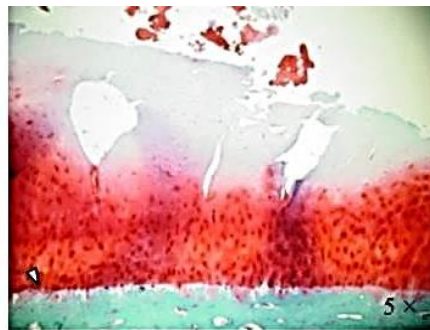
# Les biomarqueurs de l'arthrose



# Les Biomarqueurs du cartilage



**Type II collagen synthesis**  
 PIINP ←  
 PIICP ←

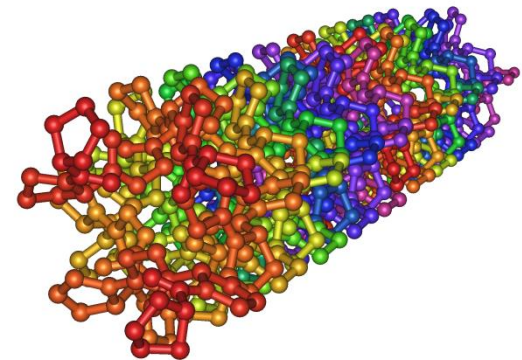


ARGs → **Aggrecan degradation**  
 NITEGE → **Aggrecan turnover**  
 CS-846 →  
 KS →

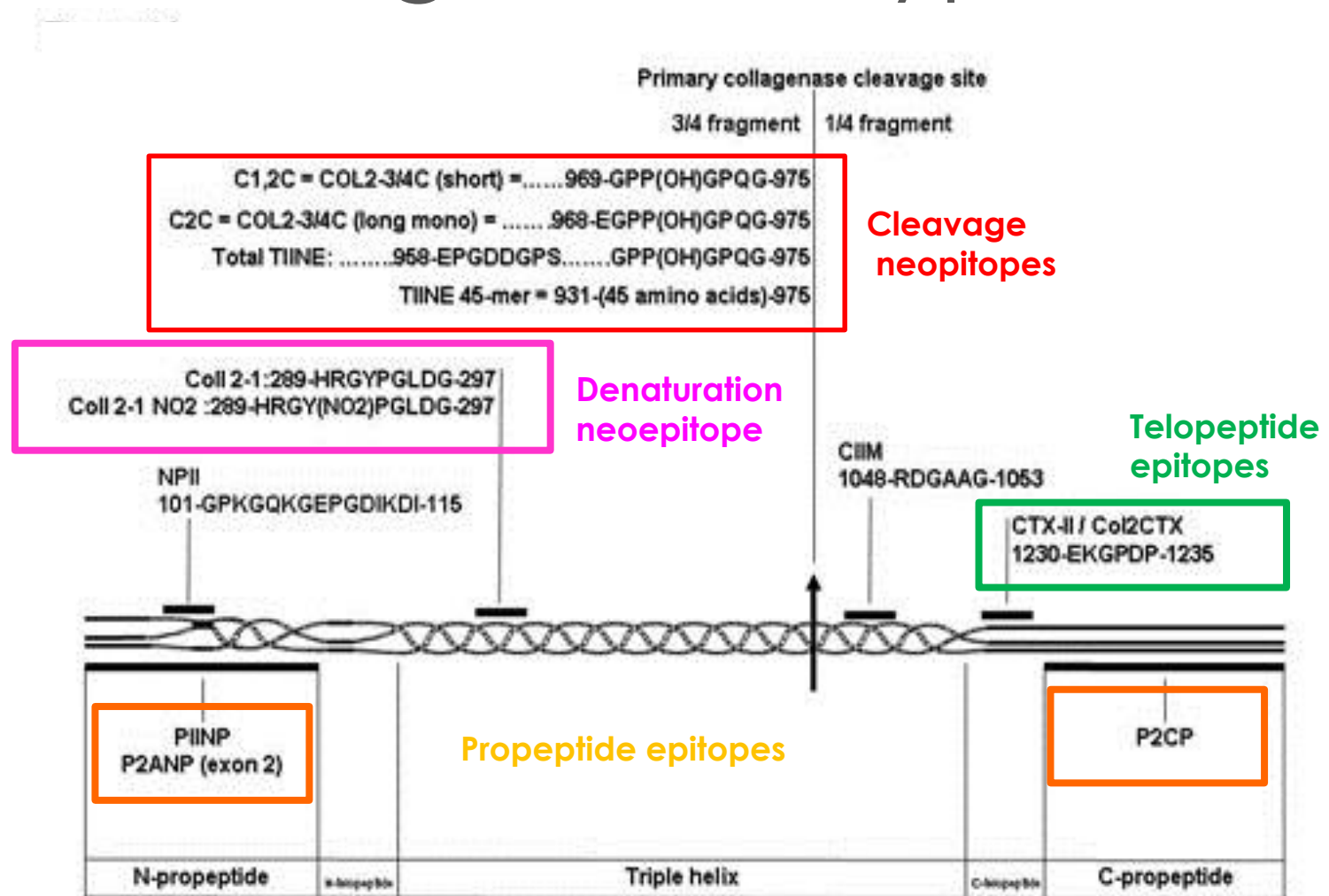
**ADAMTS-5**

# Pourquoi des biomarqueurs dérivés du collagène de type II?

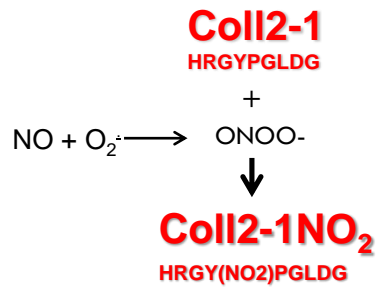
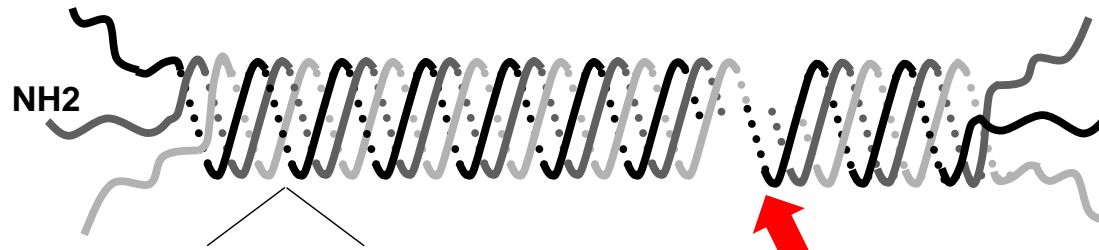
- La protéine la plus abondante du cartilage
- Spécifique du cartilage articulaire
- Représente seulement 1% des collagènes
- La dégradation du collagène de type II est une étape clé de la pathogénie de l'arthrose



# Les biomarqueurs dérivés du collagène de type II

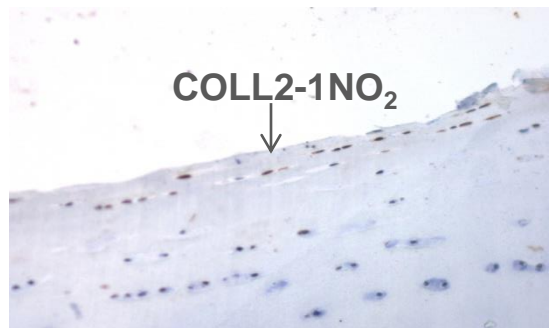


# Coll2-1NO<sub>2</sub>: un marqueur de la réaction inflammatoire locale



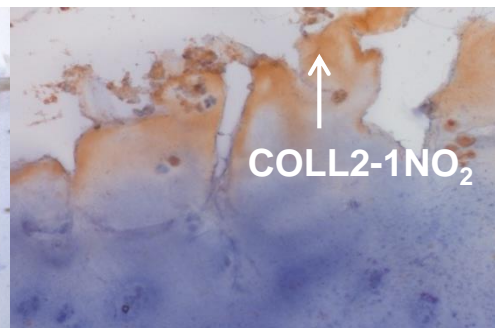
Sites de clivage des MMP-1, MMP-8 and MMP-13

## CARTILAGE SAIN

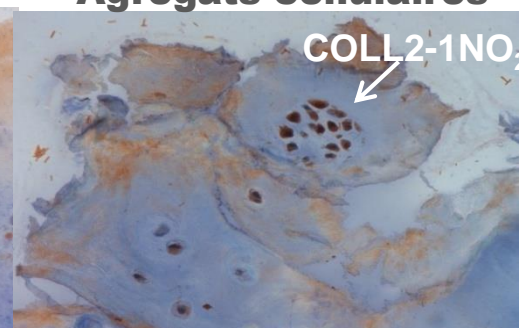


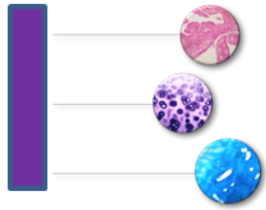
## CARTILAGE ARTHROSIQUE

### Fibrillations



### Agrégats cellulaires





# BIOVISCOSCO & EPIKART

## Early Decrease of Serum Biomarkers of Type II Collagen Degradation (Coll2-1) and Joint Inflammation (Coll2-1 NO<sub>2</sub>) by Hyaluronic Acid Intra-Articular Injections in Patients With Knee Osteoarthritis: A Research Study Part of the Biovisco Study

Y. Henrotin,<sup>1</sup> X. Chevalier,<sup>2</sup> M. Deberg,<sup>3</sup> J.C. Balblanc,<sup>4</sup> P. Richette,<sup>5</sup> D. Mulleman,<sup>6</sup> B. Mailet,<sup>7</sup> F. Rannou,<sup>8</sup> C. Piroth,<sup>9</sup> P. Mathieu,<sup>10</sup> T. Conrozier<sup>11</sup> and On behalf of the Osteoarthritis Group of the French Society of Rheumatology

<sup>1</sup>Bone and Cartilage Research Unit, University of Liège, Institute of Pathology, Level 5, Chu Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgium, <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France, <sup>3</sup>Artialis S.A., Liège, Belgium, <sup>4</sup>Department of Rheumatology, Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard, Belfort, France, <sup>5</sup>Department of Rheumatology, Hôpital Lariboisière, Paris, France, <sup>6</sup>Hôpital Trousseau, Tours, France, <sup>7</sup>Department of Rheumatology, Clinique Ste Odilon, Moulins, France, <sup>8</sup>Department of Rheumatology and Rehabilitation, Hôpital Cochin, Paris, France, <sup>9</sup>Department of Rheumatology, Centre Hospitalier de Dijon, Dijon, France, <sup>10</sup>Department of Rheumatology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France, <sup>11</sup>Hospices Civils de Lyon, Direction à la Recherche Clinique, Lyon, France

Received 19 December 2011; accepted 27 November 2012  
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jor.22297



Annals of the Rheumatic Diseases

### Extended report: Reduction of the Serum Levels of a Specific Biomarker of Cartilage Degradation (Coll2-1) by Hyaluronic Acid (KARTILAGE® CROSS) Compared to Placebo in Painful Knee Osteoarthritis Patients: the EPIKART Study

Yves Henrotin<sup>1</sup>, Francis Berenbaum<sup>2</sup>, Xavier Chevalier<sup>3</sup>, Marc Marty<sup>3</sup>, Pascal Richette<sup>4</sup>, François Rannou<sup>5</sup>

1. Bone and Cartilage Research Unit, Arthropole Liège, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgium ;
2. Rheumatology department, Sorbonnes Universités UMPC Univ Paris 06, Inserm UMRS 938, DHU i2B, Saint Antoine Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) Paris, France ;
3. Service de Rhumatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France;
4. Service de Rhumatologie - Centre Viggo Petersen, Hôpital Lariboisière, Paris, France.
5. University Paris Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, Service de rééducation et réadaptation de l'appareil locomoteur et des pathologies du rachis, Hôpital Cochin, AP - HP, INSERM UMR-S-1124, UFR Biomédicale des Saints Pères, Paris, France

## Early Effect of Hyaluronic Acid Intra-Articular Injections on Serum and Urine Biomarkers in Patients with Knee Osteoarthritis: An Open-Label Observational Prospective Study

Thierry Conrozier,<sup>1</sup> Jean-Charles Balblanc,<sup>2</sup> Pascal Richette,<sup>3</sup> Denis Mulleman,<sup>4</sup> Bernard Mailet,<sup>5</sup> Yves Henrotin,<sup>6</sup> François Rannou,<sup>7</sup> Catherine Piroth,<sup>8</sup> Pascal Hilliquin,<sup>9</sup> Pierre Mathieu,<sup>1</sup> Anne Walliser-Lohse,<sup>2</sup> Isabelle Rousselot,<sup>10</sup> Valerie Plattner,<sup>11</sup> Jean-François Maillefer,<sup>8,12</sup> Eric Vignon,<sup>1</sup> Xavier Chevalier<sup>13</sup> and on behalf of the Osteoarthritis Group of the French Society of Rheumatology

<sup>1</sup>Rheumatology, Pavillon 2B, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 chemin du grand revoyet 69495, Pierre-Bénite cedex, France, <sup>2</sup>Rheumatology, Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard, Belfort, France, <sup>3</sup>Université Paris 7, UFR médicale, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Fédération de Rhumatologie, France, <sup>4</sup>Rheumatology, Université François Rabelais de Tours, CHRU de Tours, Tours, France, <sup>5</sup>Rheumatology, Clinique StOdilon, Moulins, France, <sup>6</sup>Bone and Cartilage Research Unit, University of Liège, Institute of Pathology, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgium, <sup>7</sup>Rheumatology and Rehabilitation, Assistance publique des hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France, <sup>8</sup>Rheumatology, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon, France, <sup>9</sup>Rheumatology, Centre Hospitalier De Corbeil-Essonnes, France, <sup>10</sup>Synarc Lyon, Lyon, France, <sup>11</sup>Clinical Research and Innovation, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, <sup>12</sup>University of Burgundy, Inserm U887, Dijon, France, <sup>13</sup>Rheumatology, Assistance publique des hôpitaux de Paris, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

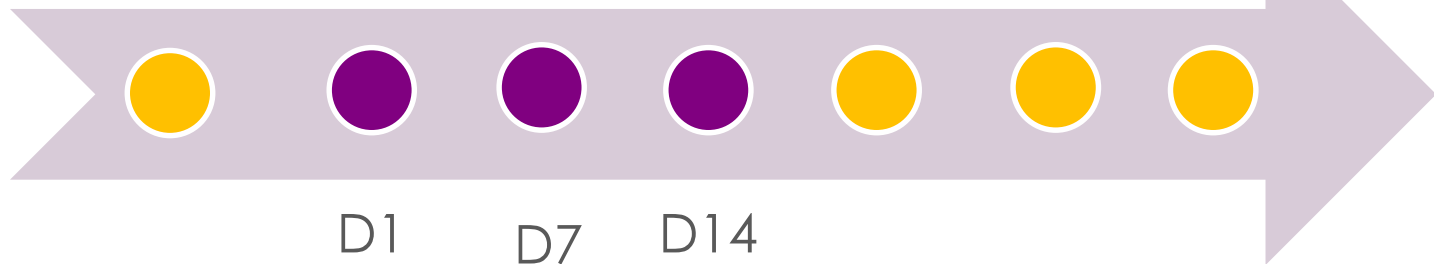
Received 19 May 2011; accepted 5 October 2011



# Etude BIOVISCO

Etude ouverte, observationnelle et prospective

45 patients  
Gonarthrose  
Unilatérale  
Symptomatique



sHA, sColl2-1, sColl2-1NO2,  
sC2C, sCOMP, sCS-846,  
sCPII, CTX-II,  
Fib3-1, Fib3-2



# Coll2-1 et Coll2-1NO2 marqueurs d'efficacité de la viscosupplémentation

Conrozier et al, J Orthp Res, 2012; Henrotin et al, J Orthp Res, 2013.

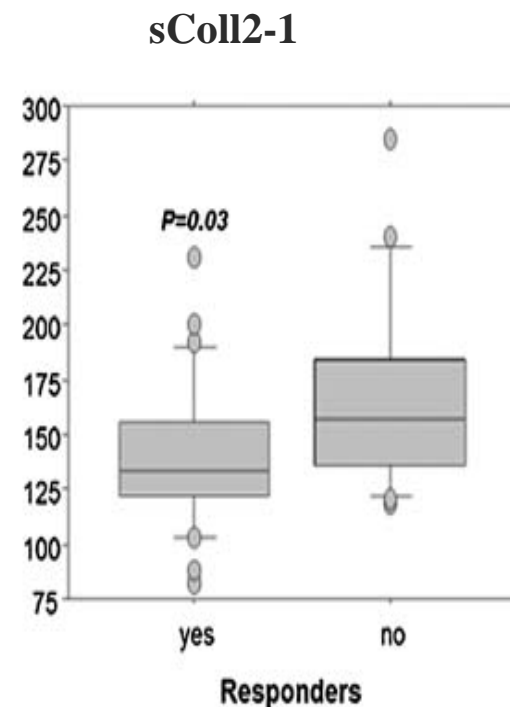
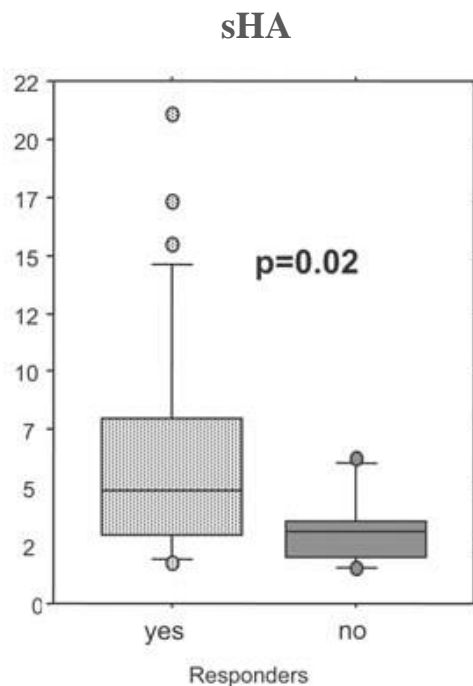
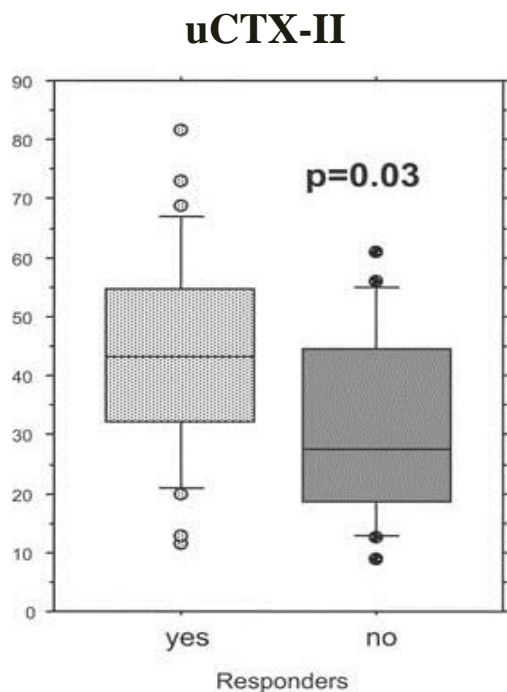
	D1 (après la première injection)	90 jours (après la dernière injection)	p-Value D1 vs D90
sColl2-1 (nM)	140.34(882.44-285.32)	128.41 (85.6-241.34)	0.05*
sColl2-1NO2 (nM)	0.400 (0.050-1.010)	0.370 (0.14-0.870)	0.025*
uCTX-II (ng/nmolcreat)	392.7 (90.0-816.4)	306.0 (90-1123.9)	0.02*
sPIICP (ng/ml)	817.9 (131.4-1848.6)	874.8.3 (326.4-1435.0)	0.41
sC2C (ng/ml)	223.6 (99.4-329)	209.5 (135.9-291.7)	0.11
sCOMP (U/L)	10.9 (6.0-20.2)	10.5 (6.0-20.0)	0.82
sCS846 (ng/ml)	99.8 (45.9-172.3)	102.2 (53.0-190)	0.38
sHA (ng/ml)	34.1 (15.4-211)	33.3 (9.5-230.1)	0.38



# Biomarqueurs prédictifs de la réponse à la viscosupplémentation

✓ uCTX, sColl2-1 and sHA étaient indépendamment prédictifs de la réponse clinique.

(diminution de 30 mm de la douleur à la marche sur 90 J)



# Etude EPIKART

- Etude prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle
- 1 injection de KARTILAGE®Cross ou de solution saline



## **KARTILAGE®Cross**

- 2.2 ml (16 mg HA/ml)
- Reticulée
- Biofermentation
- Mannitol (35 mg/g de gel)



# EPIKART

## Critères d'inclusion

- H ou F âgées entre 45 et 80 ans
- Arthrose femoro-tibial symptomatique (ACR criteria) (EVA > 40 mm)
- Echec de traitement avec AINS ou Paracétamol
- K&L II ou III





# EPIKART

## Variables

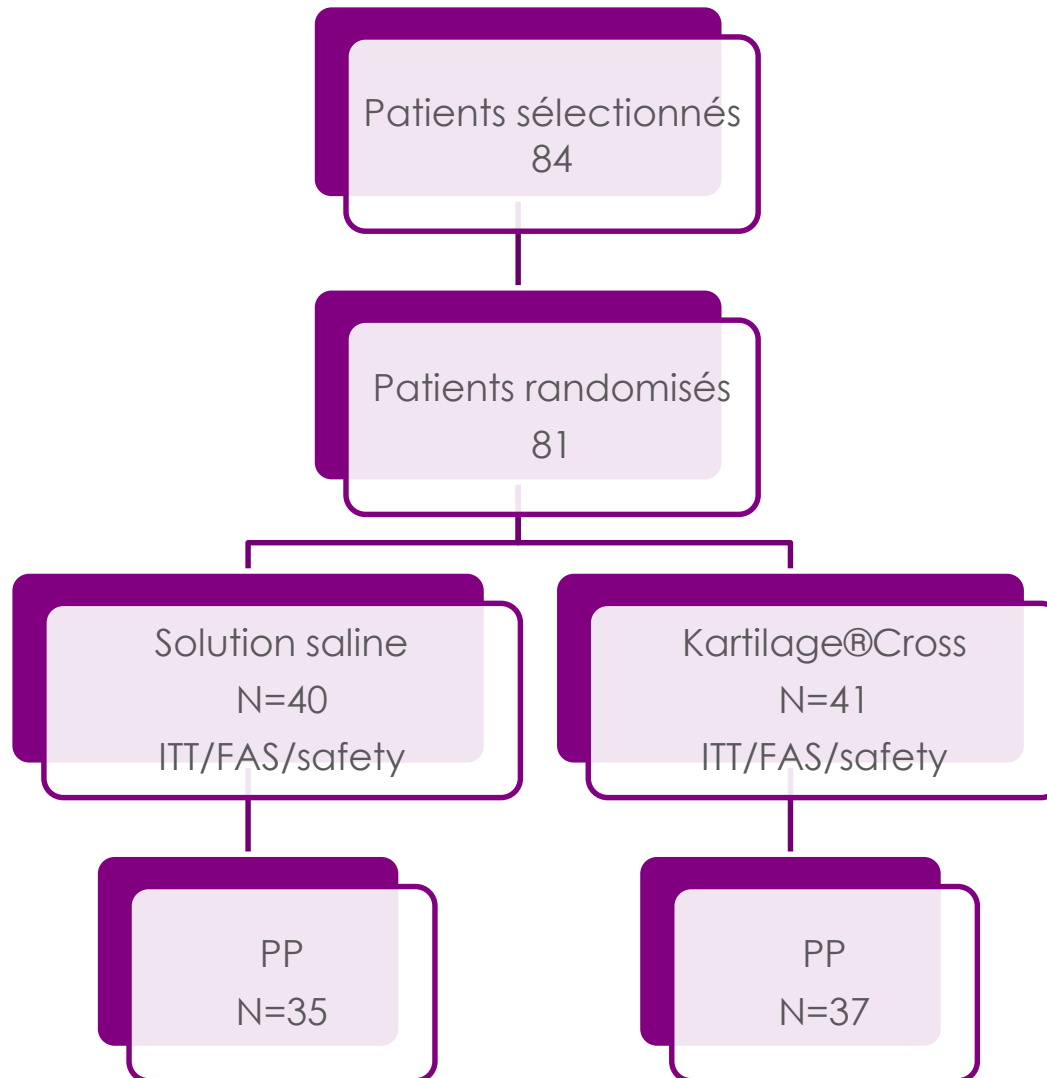
### ■ Primaire:

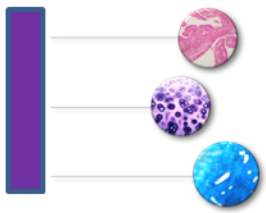
*variation de Coll2-1 sérique entre la visite d'inclusion (D-10) et D90 (3 mois après l'injection) exprimée en % de patients dont la variation de Coll2-1 était supérieure à 10 nmol/l ( $\Delta D-10 - D90$ )*

### ■ Secondaires:

- La variation de l'Index de Lequesne et de l'EVA
- La consommation de paracétamol et d'AINS
- La satisfaction globale du patient
- Le nombre de répondeurs OARSI-OMERACT
- La variation de Coll2-1NO2, myeloperoxidase, usCRP

# EPIKART





# Population

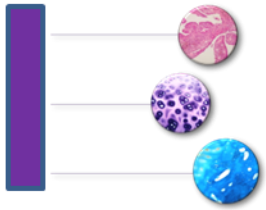
Caractéristiques de la population FAS (N=81)

	<b>Kartilage®Cross N=40</b>	<b>Solution saline N=41</b>	<b>P value</b>
Age (ans)	66.9 ± 10.4	63.0 ± 8.9	0.07
Sexe			
- F	62.5 %	75.6 %	0.20
- H	37.5 %	24.4 %	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.0 ± 7.4	30.8 ± 7.2	0.24
Ancienneté (ans)	7.6 ± 8	5.9 ± 5.3	0.26
EVA	65.7 ± 11.6	66.4 ± 10.6	0.77

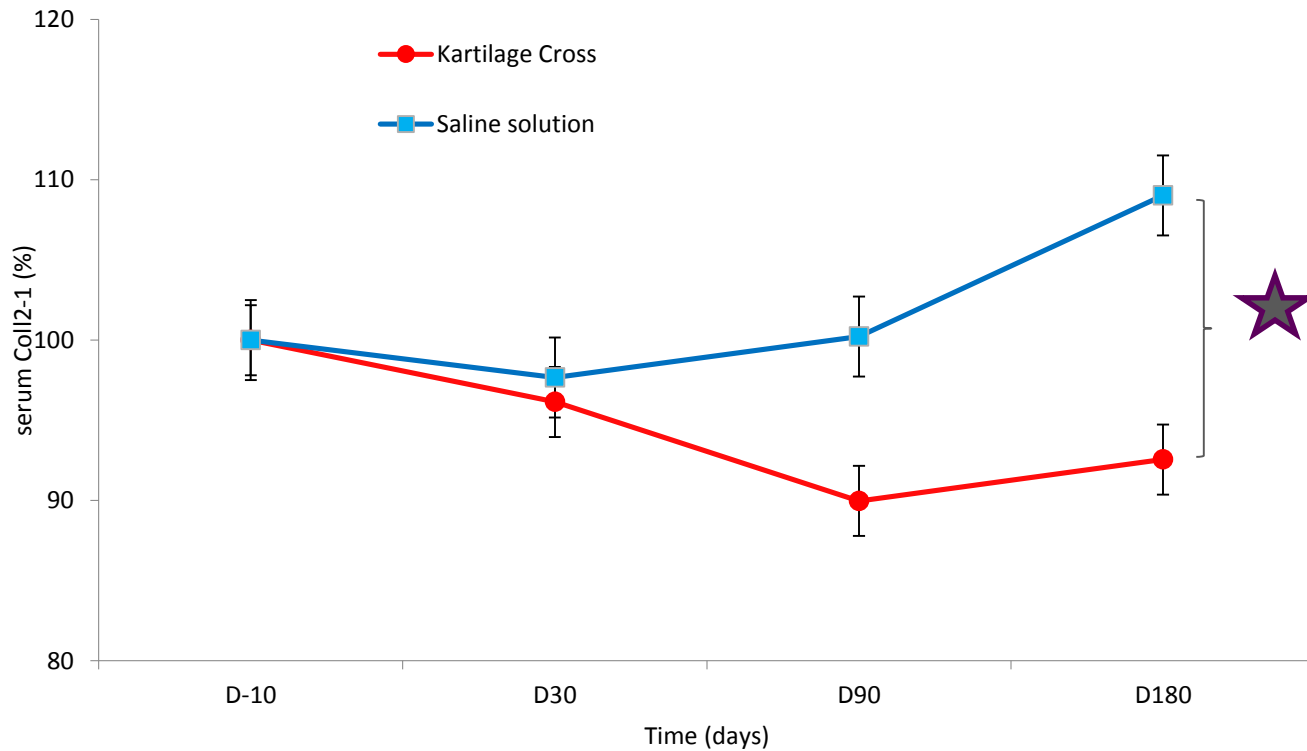


# Kartilage®Cross diminuait Coll2-1 dans la population FAS population

	Kartilage®Cross N=40 at D-10 N=37 at D90	Solution saline N=41 at D-10 N=35 at D90	P value
Serum Coll2-1 à D-10	840.3 ± 375.8 (N=40)	766.1 ± 359.2 (N=41)	0.3663
Serum Coll2-1 à D90	745.4 ± 343.5 (N=37)	782.3 ± 233.7 (N=35)	0.5975
<b>Après ajustement (valeur basale)</b>	<b>-80.2 ± 44.1</b>	<b>-14.6 ± 45.3</b>	<b>0.0030</b>
<b>Réduction &gt;10 nmol/l</b>	<b>56.8 %</b>	<b>28.6 %</b>	<b>0.0158</b>



# Variation de Coll2-1 sérique

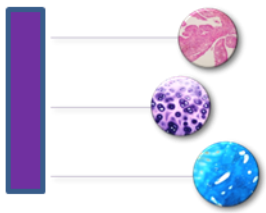






# Variables secondaires

- Pas d'effet sur:
  - l'intensité de la douleur(EVA)
  - l'index de Lesquesne
  - Le nombre de répondeurs OMERACT-OARSI
  - Coll2-1NO2, MPO, usCRP



# Conclusions

- Une injection de KARTILAGE®Cross réduit significativement le catabolisme du cartilage 90 jours après l'injection.
  - Effet mécanique?
  - Effet biologique?
- Coll2-1 est un marqueur d'efficacité de la VS sur le métabolisme du cartilage
  - sensible au changement de métabolisme dans une seule articulation.



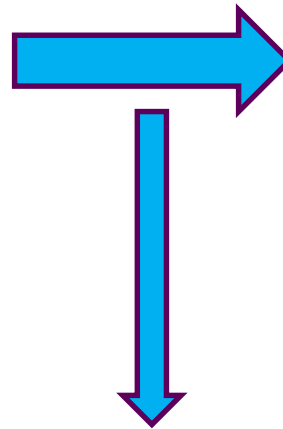
# Conclusions générales

« Drug Development tools »  
Etudes pré-cliniques et cliniques



Utilisation en routine  
Medicine de précision

*Le bon médicament, pour le bon patient,  
au bon moment !*



- Automatisation
- Statut IVD Iso 13485
- Qualification



Merci pour  
votre attention

