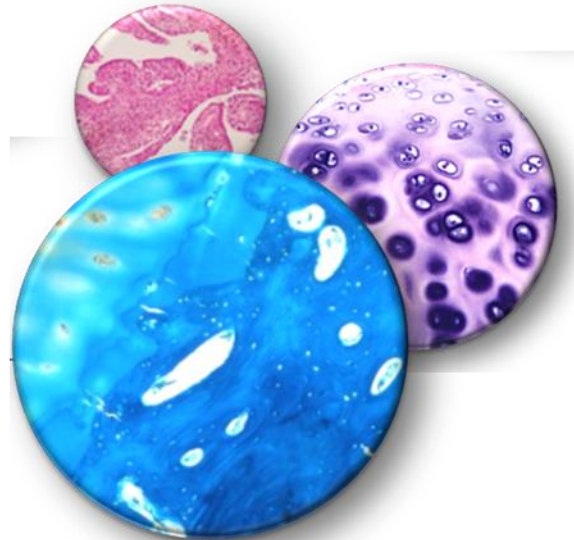


Pourra-t-on prédire la sévérité d'une arthrose dès son début? **OUI, grâce aux biomarqueurs**

Yves Henrotin, PhD
Université de Liège

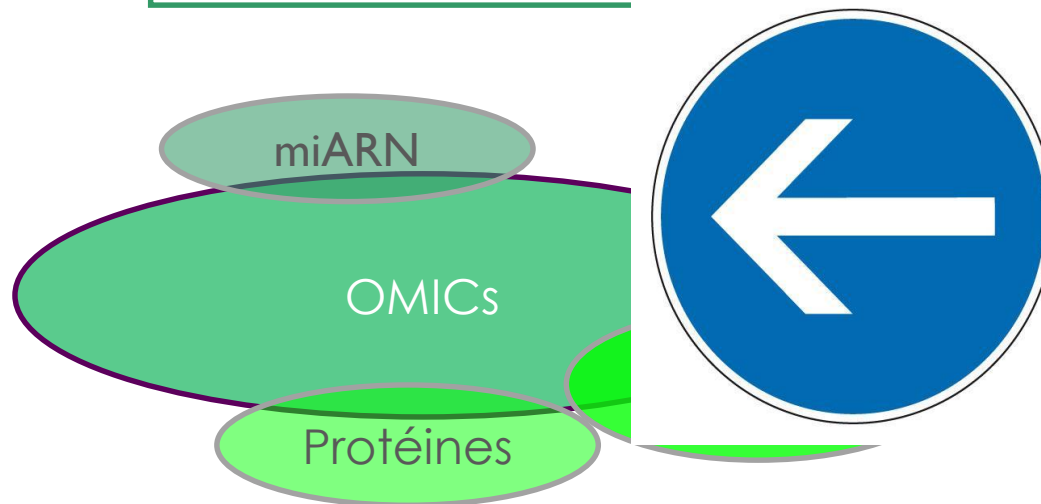


Définition

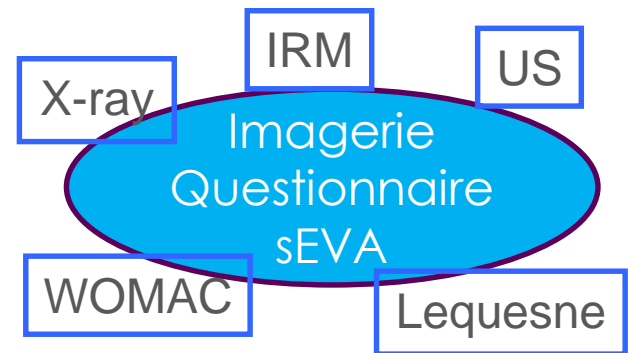
« Un biomarqueur est une caractéristique qui est mesurée et évaluée de manière objective comme un indicateur des processus physiologiques, pathologiques ou de la réponse à un traitement »

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

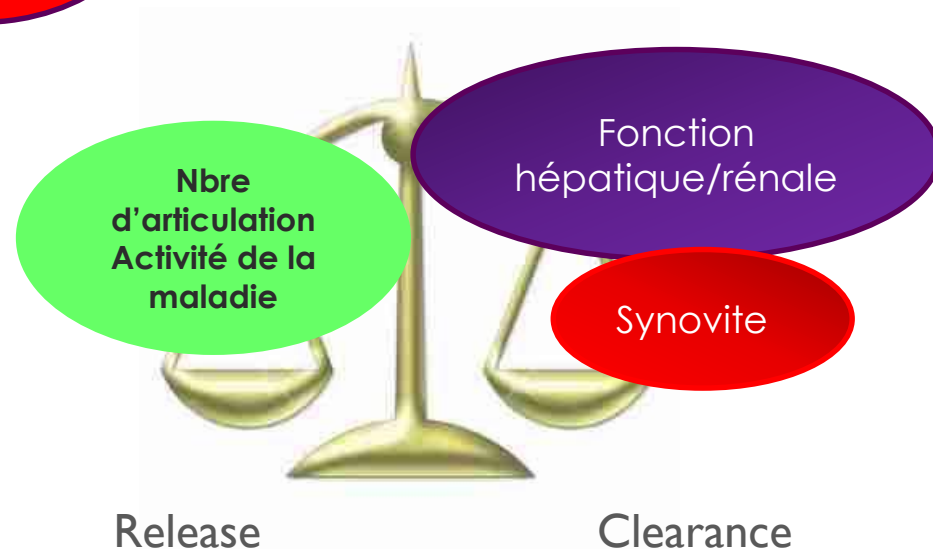
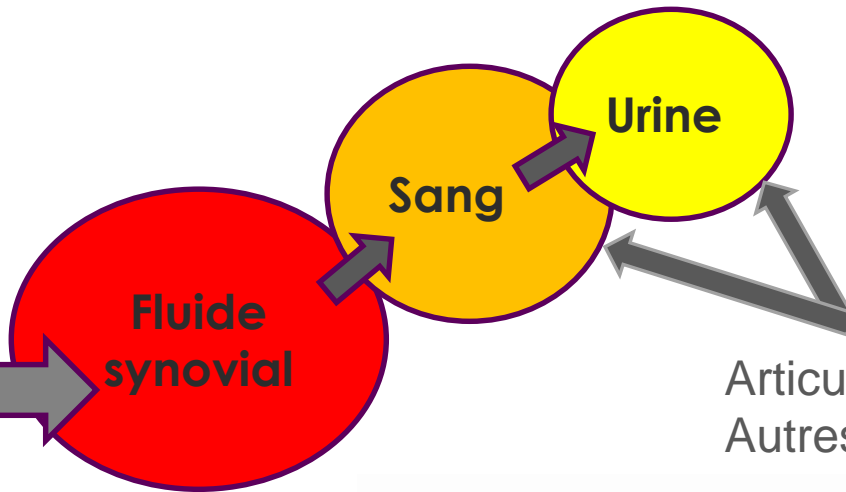
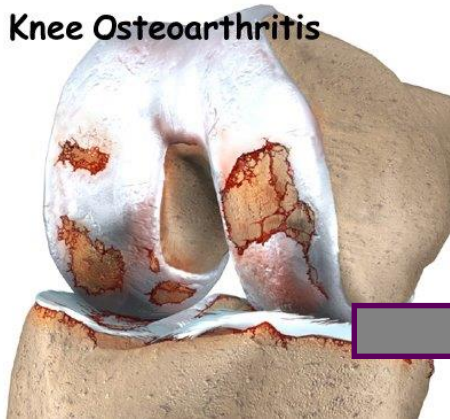


« Dry » biomarkers

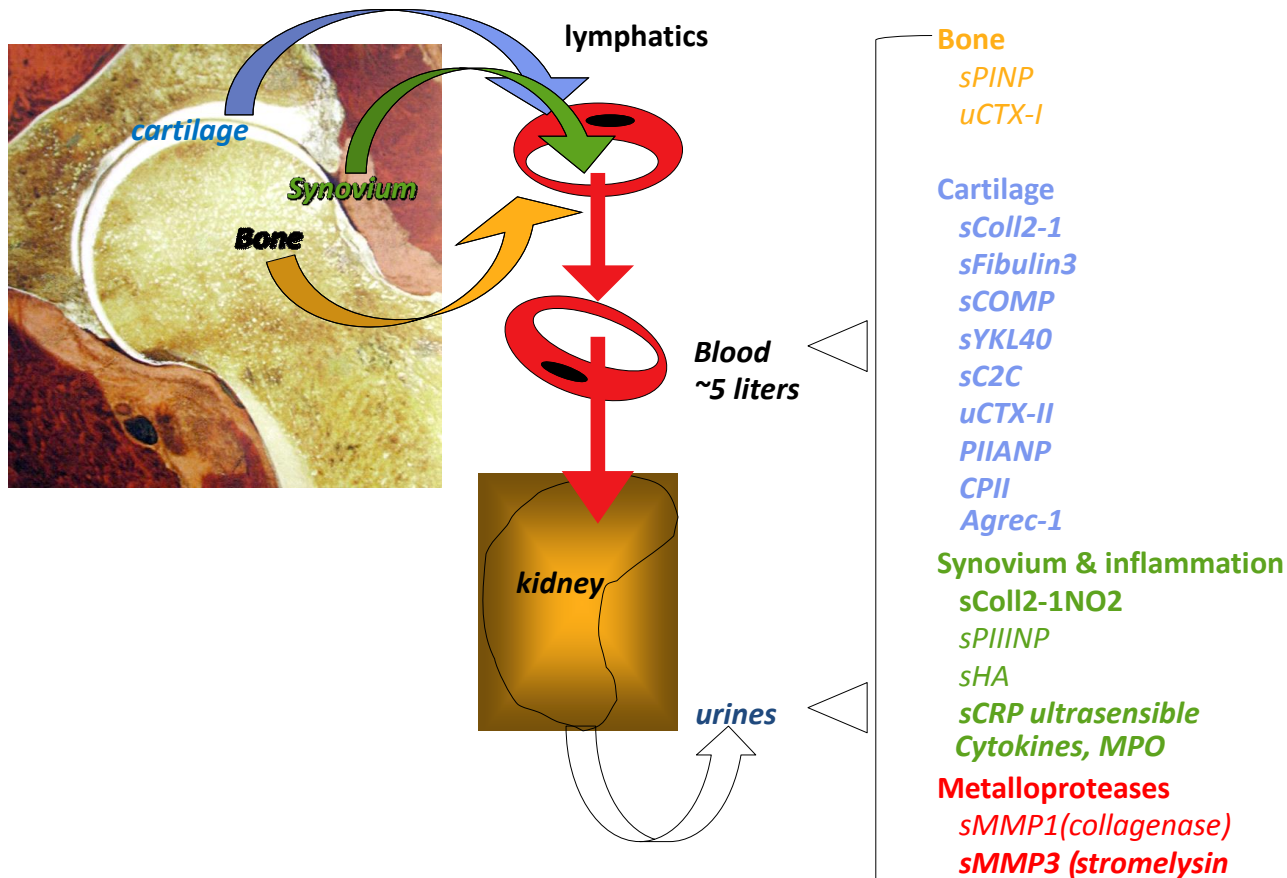


Sources et Métabolisme

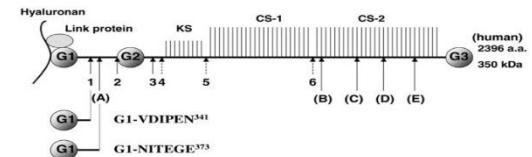
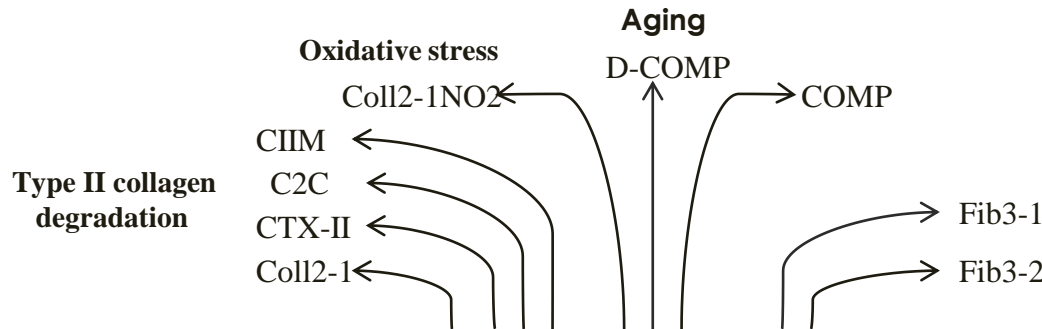
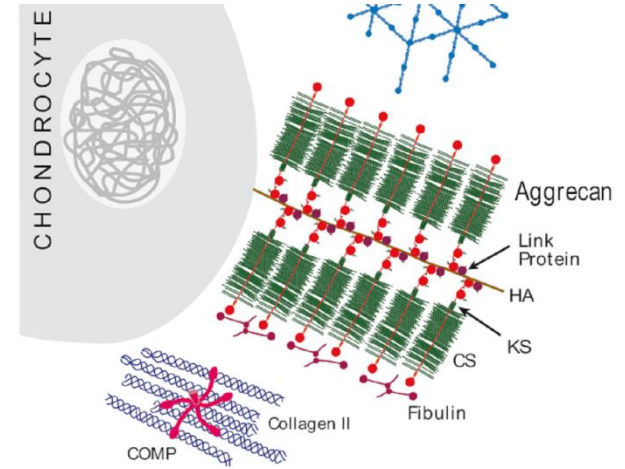
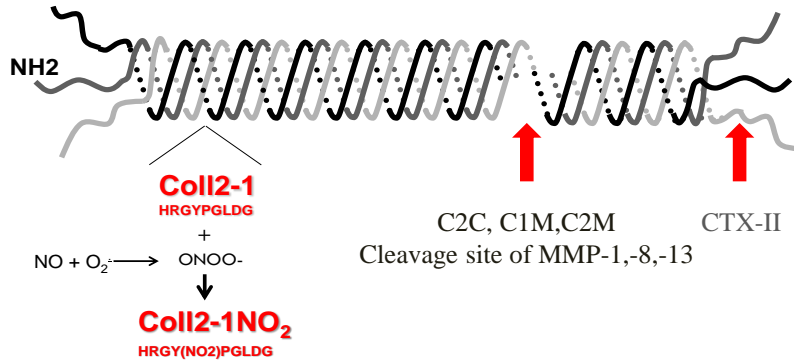
Knee Osteoarthritis



Les marqueurs biologiques de l'arthrose



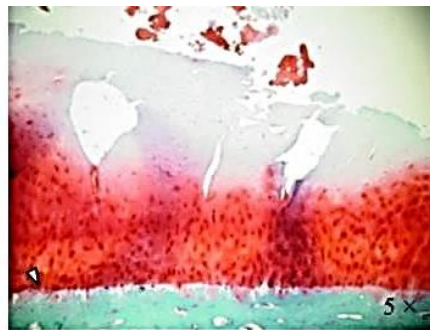
Biomarqueurs du métabolisme du cartilage



Type II collagen synthesis

PIINP ←

PIICP ←



→ ARGS Aggrecan degradation

→ NITEGE Aggrecan degradation

→ CS-846 Aggrecan turnover

→ KS Aggrecan turnover

ADAMTS-5



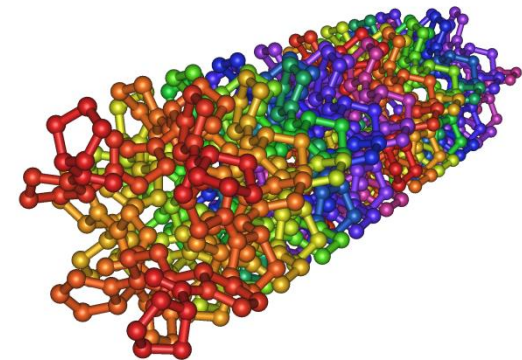
Quels processus évaluent-t-ils?

Cartilage/dégradation	Coll2-I, Coll2-I NO2, CTX-II, COMP, C2C, CIM, C2M, CI, 2C, TIINE, KS, CS-846, YKL-40,
Cartilage/Synthèse	CPII, PIIANP
Ostéophytes	CTX-II, COMP, HA
Synovite	HA, Glc-Gal-PYD, PIIINP
Remodelage osseux	CTX-II, NTX-I, CTX-I, PICP, PINP, PYD, DPD, OC, ICTP

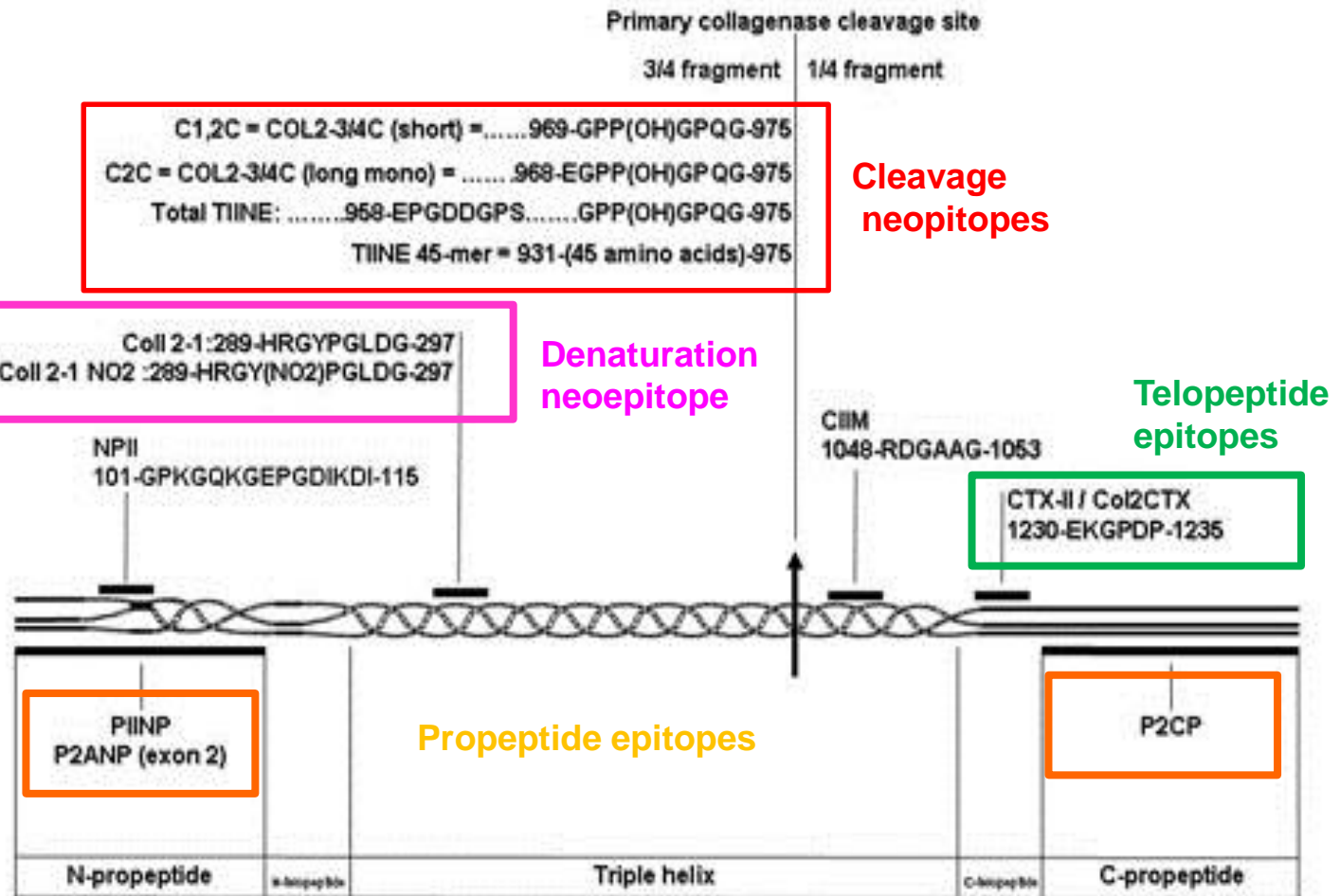


Pourquoi le collagène de type II?

- 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 du collagène de type II





Classification BIPEDS

Bauer et al. Osteoarthritis Cart 2006

Burden of disease

- Biomarker associated with extent of severity of OA

Marqueurs de pronostic
« Prédicatifs de l'apparition, de la progression, ou de la réponse à un traitement. »

Marqueurs de pronostic
« Prédire l'apparition de l'arthrose sur une population sans arthrose à l'inclusion ou la progression de l'arthrose sur une population arthrosiques. »

Safety

- Identify adverse effects and provide means of safety.

Biomarqueurs de pronostic (BIPEDS)

Updated Van Spil et al.2010

Nbre
d'études

%
d'études
positives

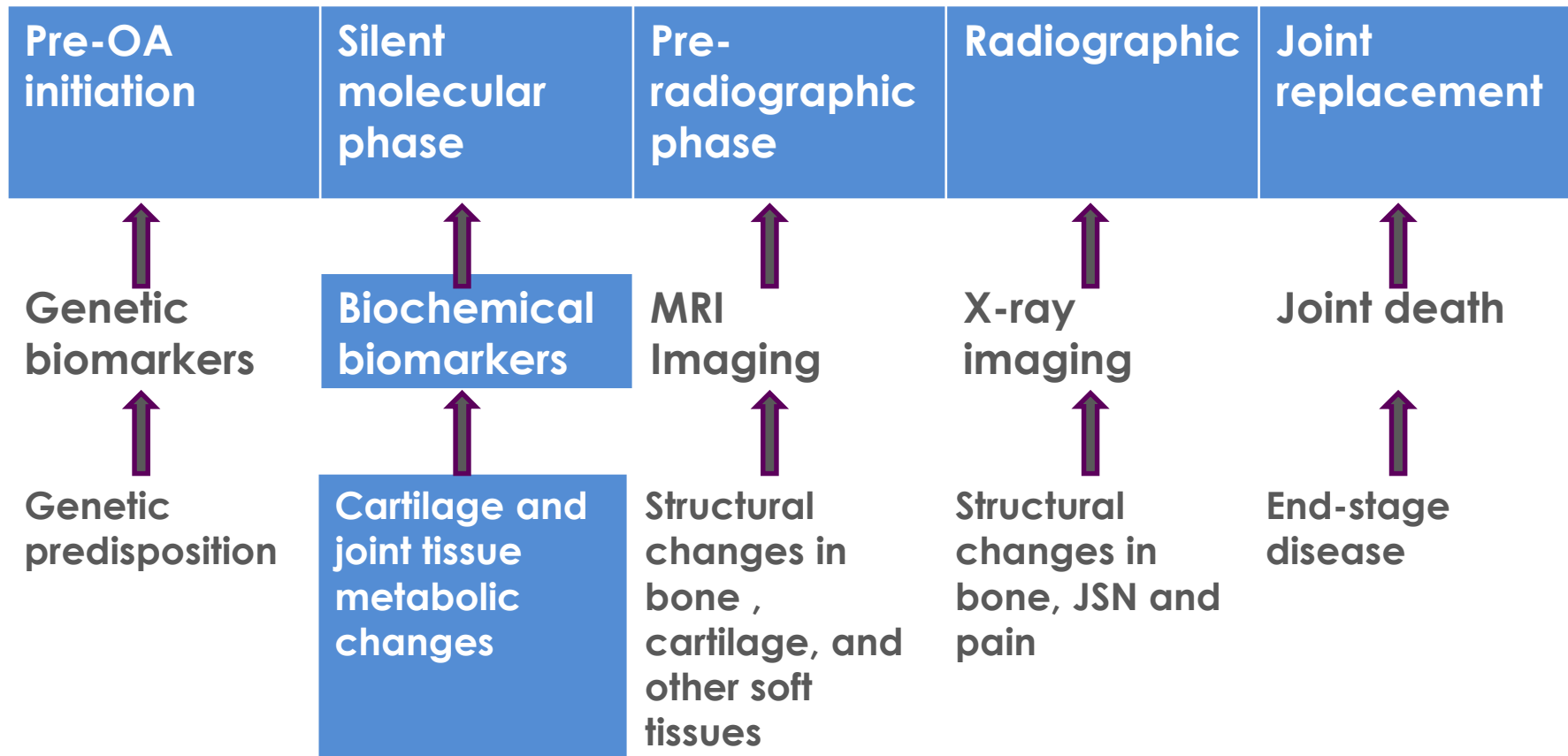
- Majorité d'études structurales
- Uniquement radiographie
- Pas d'étude d'incidence

	Pronostic radiographique		Pronostic clinique	
	genou	hanche	genou	hanche
Dégradation du cartilage	37 (46%)	11 (73%)	13 (31%)	7 (43%)
uCTX-II	12 (75%)	5 (80%)	3 (67%)	3 (67%)
uColl2-1	1 (100%)		1 (100%)	
uColl2-1NO2	1 (100%)		1 (0%)	
sCOMP	8 (25%)	4 (75%)	3 (33%)	2 (0%)
PIIANP	2 (50%)		1 (100%)	

Marqueurs de pronostic de progression

Une phase silencieuse précède l'apparition des signes radiologiques

(D Patra & L Sandell, J Knee Surg, 2011)



...Diagnostiquer la maladie avant l'apparition des signes et symptômes



L'étude « Proof »

Landsmeer et al, O&C 2015 (under review)

Runhaar et al. O&C 2015 (submitted)

■ Objectif

Evaluer les effets d'un régime, d'un programme d'exercices et de la glucosamine sulfate sur l'incidence de l'arthrose du genou.

D-BOARD
European partnership for biomarker discovery



ErasmusMC



« Proof »

La population

- Patients à risques
 - 407 Femmes
 - Age: 50-60 ans
 - IMC : ≥ 27 kg/m²
 - Pas d'arthrose clinique ou radiologique du genou à l'inclusion
 - 30 mois de suivi



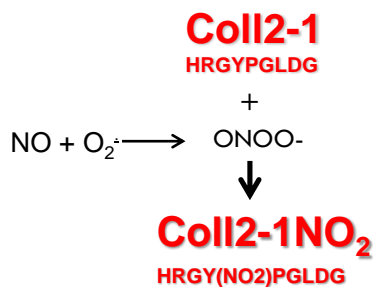
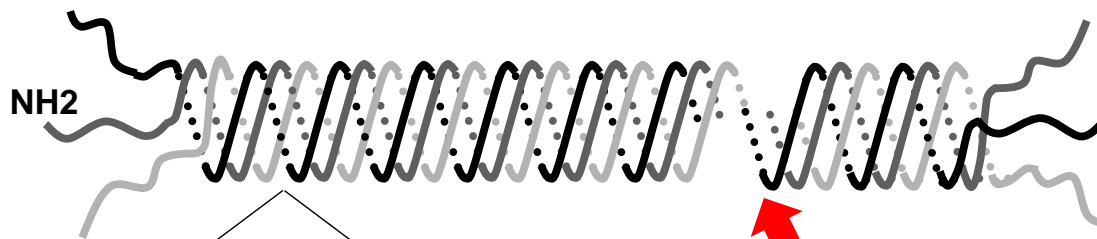
« Proof »

Les variables

- A l'inclusion et à 30 mois de suivi:
 - RX de face, genoux semi-fléchis
 - Questionnaires (i.a. knee complaints, KOOS, SQUASH)
 - Interrogatoire et examen médical
 - Marqueurs biologiques
 - *Coll2-1NO2 (urine)*
 - *Fib3-1, Fib3-2, Fib3-3 (sérum)*

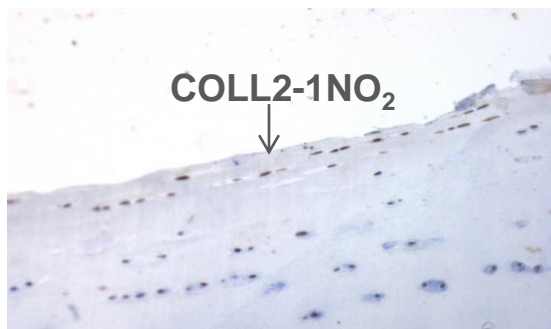
Coll2-1NO₂: un marqueur spécifique de l'inflammation articulaire

Deberg et al. O&C 2008



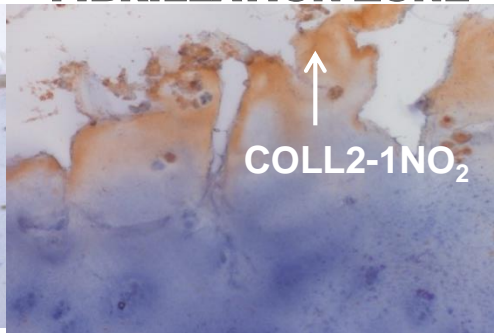
Cleavage site of MMP-1, MMP-8 and MMP-13 of *type II Collagen* molecule

CARTILAGE normal

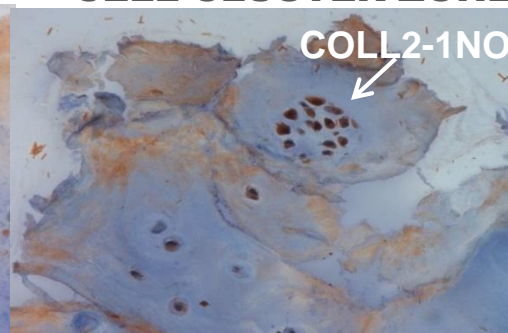


CARTILAGE arthrosique

FIBRILLATION ZONE



CELL CLUSTER ZONE





La fibuline-3

- Glycoprotéine extracellulaire 54.641 Da
- Exprimée dans le mésenchyme
- Inhibiteur de la différenciation hypertrophique des chondrocytes (formation osseuse et cartilagineuse)
- Associée à TIMP-3 et à l'aggrécane
- Inhibiteur de l'angiogénèse (néovascularisation)
- Formation des fibres élastiques (ligament – prolapsus)



Fibuline-3 epitopes

Fibulin-3 (EFEMP1)

54,641 Da

Clivage **MMP-1,-2,-3**
MMP-7,-9
MMP-12



124-125 (SAAAVA)

259 - **TIMP-3 interaction** - 493

H₂N-



1

149 DPQR

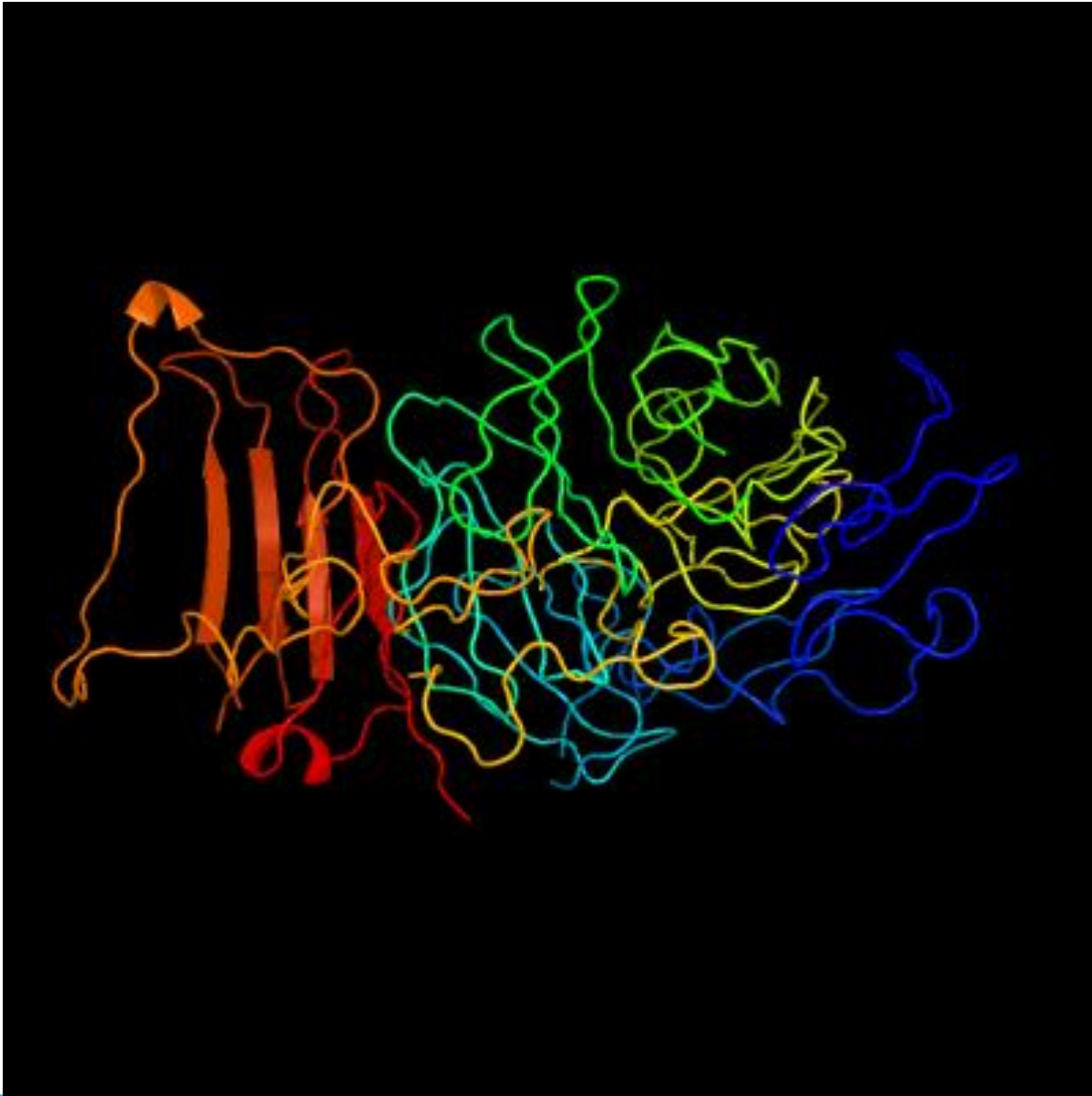
331-345
Fib3-1

377-387
Fib3-2

430-440
Fib3-3

-COOH

493





Localisation de Fib3-1 and Fib3-2 par immunohistochimie

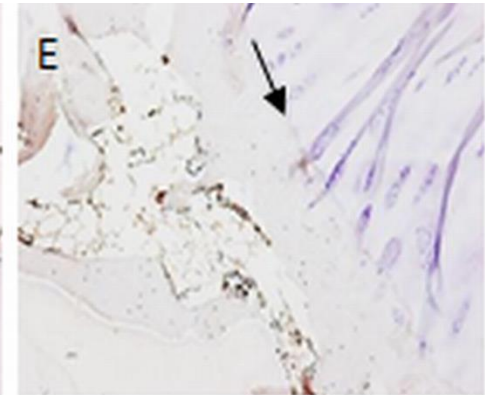
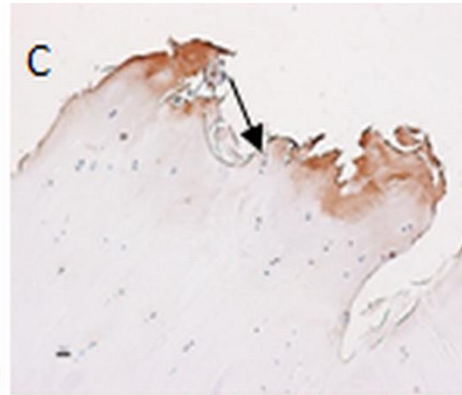
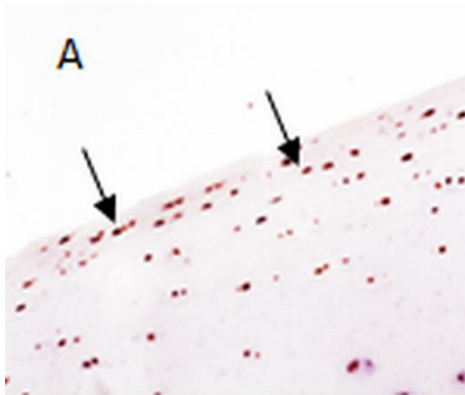
Henrotin et al. Arthritis Rheum, 2013

Normal

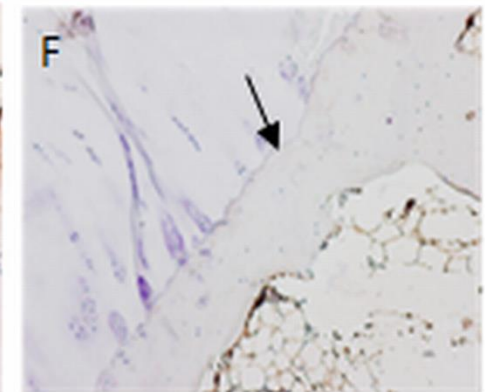
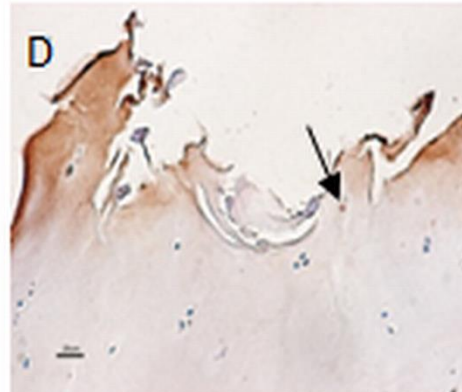
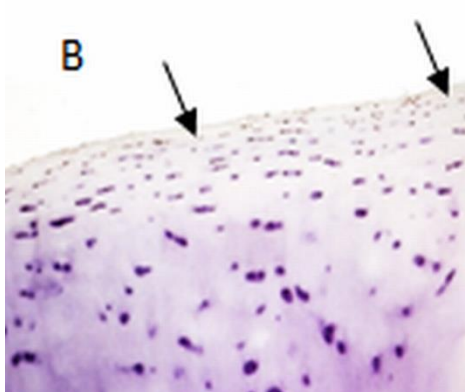
Arthrosique
surface

Arthrosique
Zone profonde

Fib3-1

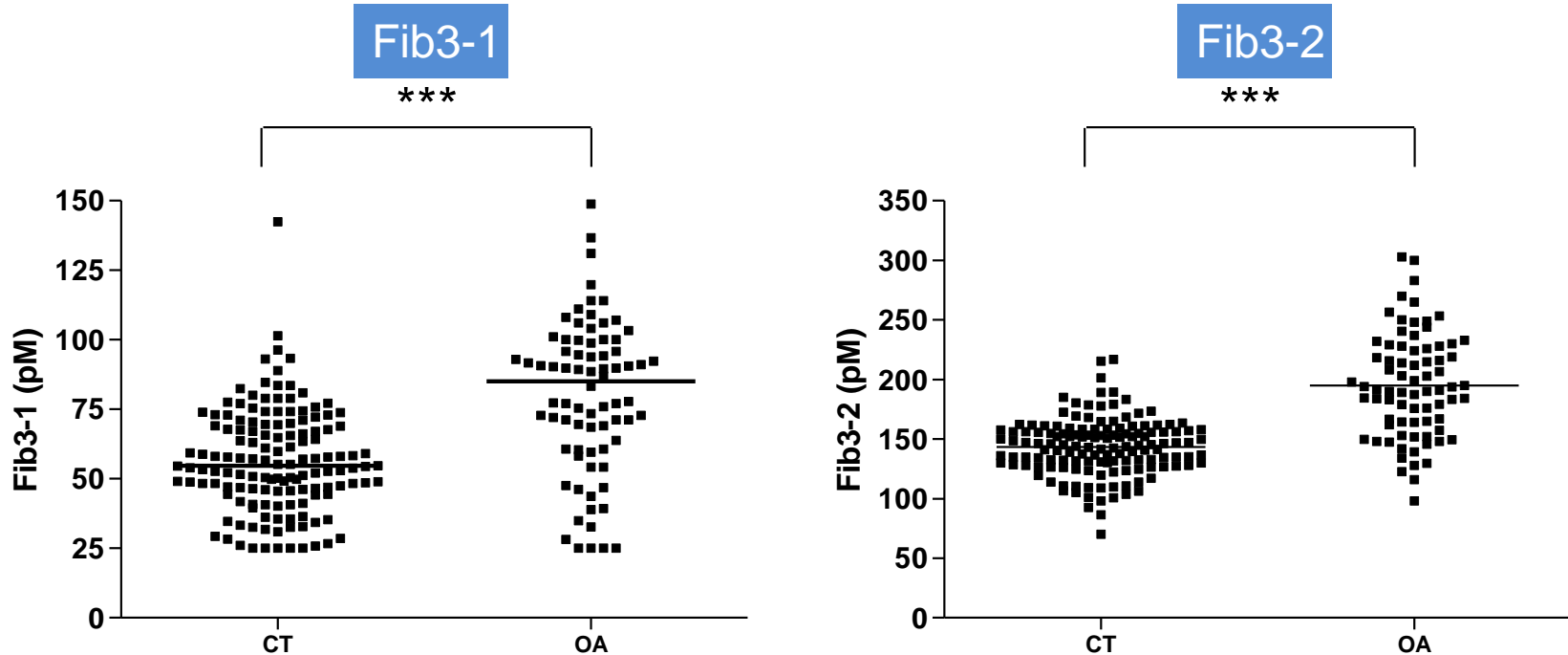


Fib3-2



Fib3-1 et Fib3-2 sériques et gonarthrose

(Henrotin et al. Arthritis Rheum, 2013)



	OA (n=76)	CTRL (n=140)
Fib3-1 (median, 25%>75% range , pM)	85.10, 60.7 > 99.5	54.63, 45.59 > 69.56
Fib3-2 (median, 25%>75% range , pM)	191.4, 162.5 > 227.5	144.4, 128.7 > 157.7

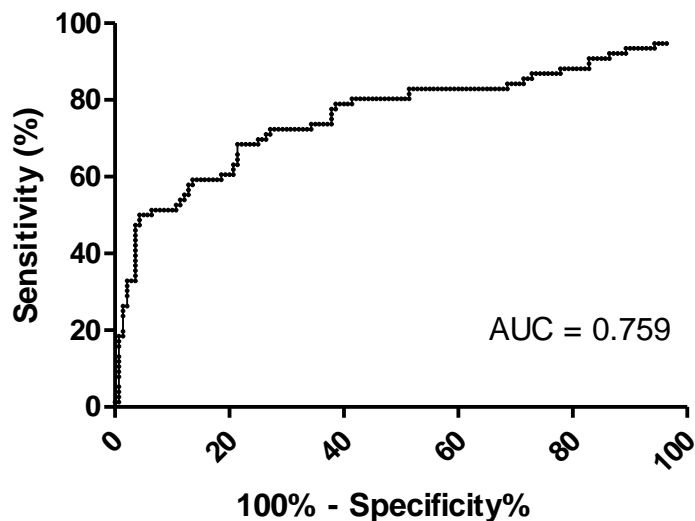
Fib3-1 et Fib3-2 ne sont pas corrélés www.bcr.u 



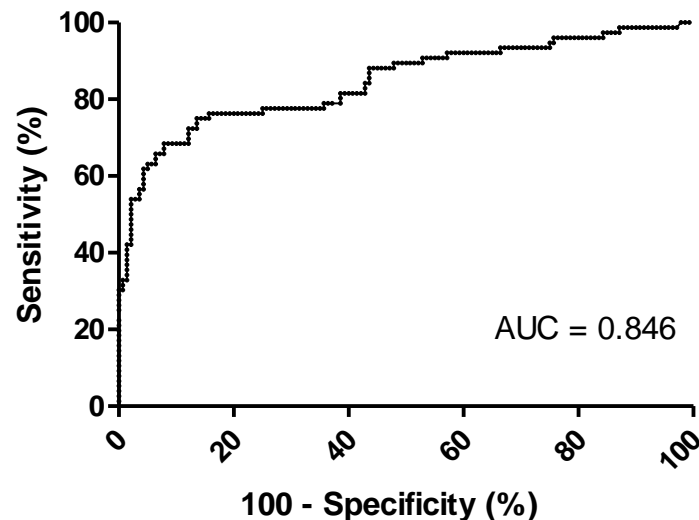
Fib3-2 : un marqueur de diagnostic de l'arthrose du genou

(*Henrotin et al. Arthritis Rheum, 2013*)

Fib3-1: ROC curve



Fib 3-2:ROC curve



	Sensibility	Specificity
Fib3-1 (cut-off: 71.1 pM)	78.5%	68.4%
Fib3-2 (cut-off: 163.7 pM)	75.0%	86.4%



«Proof»

Les analyses

- Association entre les biomarqueurs à l'inclusion et:
 - Facteurs de risque de la gonarthrose
 - Age
 - IMC
 - Ancienneté
 - Varus
 - autres localisations
 - K&L à l'inclusion

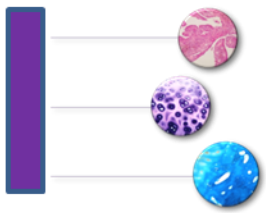
Analyse multivariée: Fib3-3 est associé HbA1c

- Association entre biomarqueurs à l'inclusion et:
 - Incidence de l'arthrose à 30 mois
 - K&L ≥ 2
 - Critères ACR
 - Pincement ≥ 1 mm
 - Douleur chronique

« Proof »

Caractéristiques des patients à l'inclusion

N – Subjects	254
Age (yr.)	55.7 ± 3.2
BMI (kg/m ²)	32.0 ± 3.9
WOMAC pain (0-100)	6.3 ± 10.7
WOMAC function (0-100)	6.2 ± 10.4
Postmenopausal	69%
K&L 0	45%
K&L 1	55%
Varus alignment	38%
Heberden nodes	26%
History of knee injury	11%



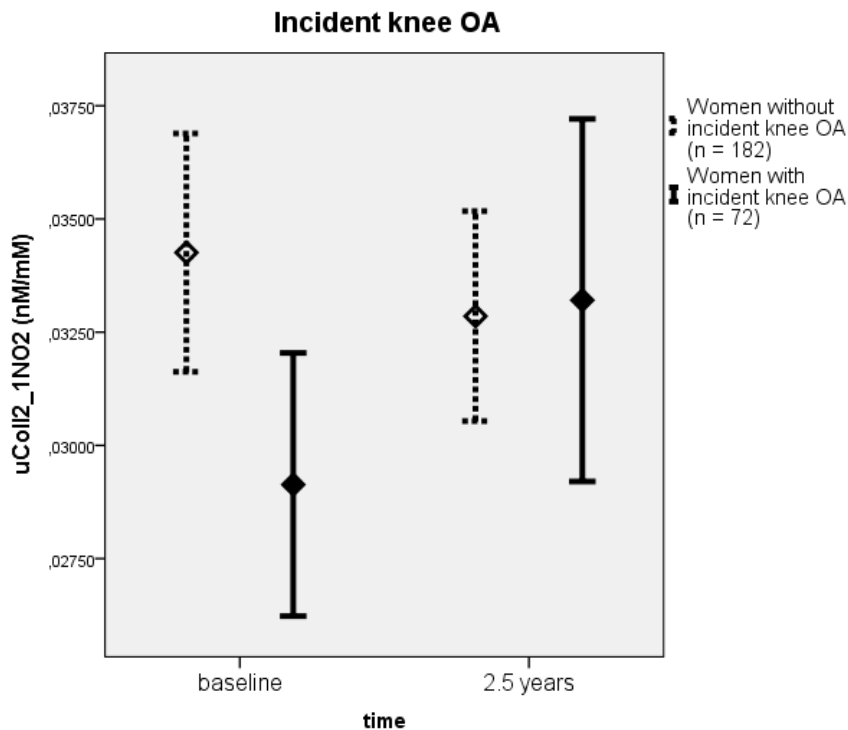
« Proof »

Incidence de l'arthrose

- Incidence selon variables primaires = 72/254 femme (28.3%).
 - Pincement médial: 27/254 (10,6%)
 - Pincement latéral: 26/254 (10,2%)
 - K&L \geq 2: 23/254 (9,1%)
 - Critères ACR: 20/254 (7,9%)

Coll2-1NO2: prédictif de l'incidence de l'arthrose

Ensemble des critères incidences

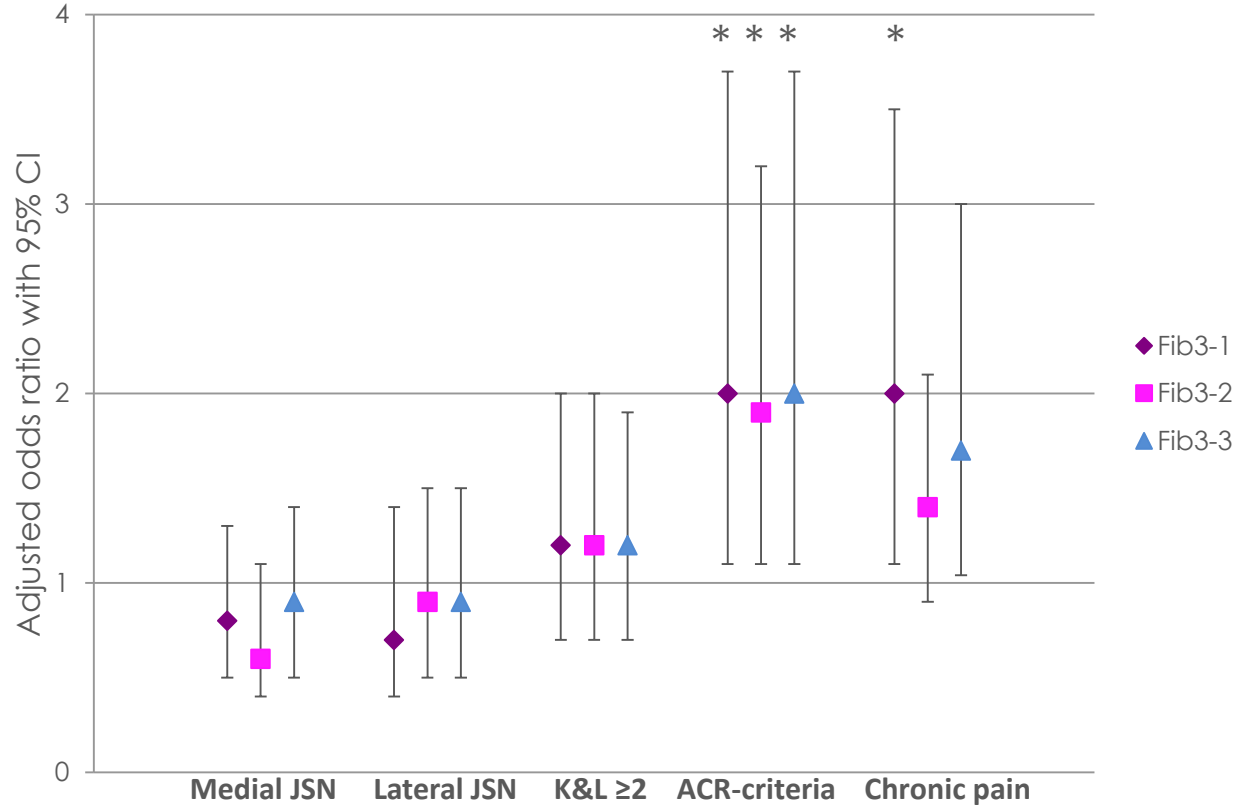


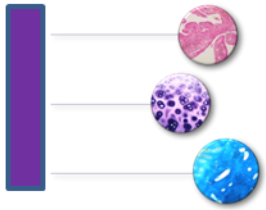
OR: 0.74 (0,54-0,99)

- Taux faible de Coll2-1NO2 à l'inclusion et une augmentation après 30 mois
→ Phase précoce Compensatoire?
→ Synthèse IL-10?



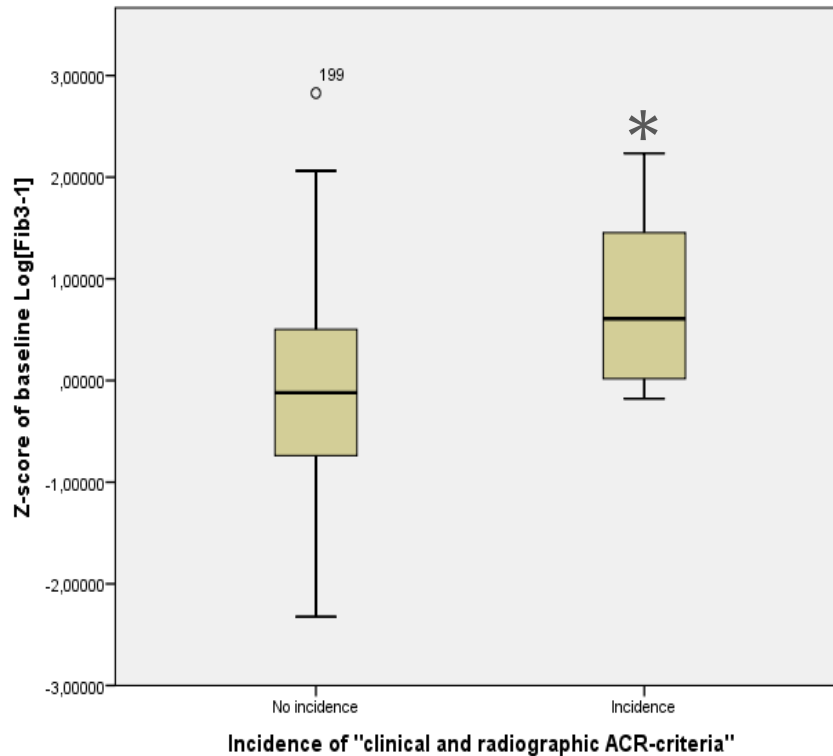
Fibuline-3 épitopes: Odd ratio



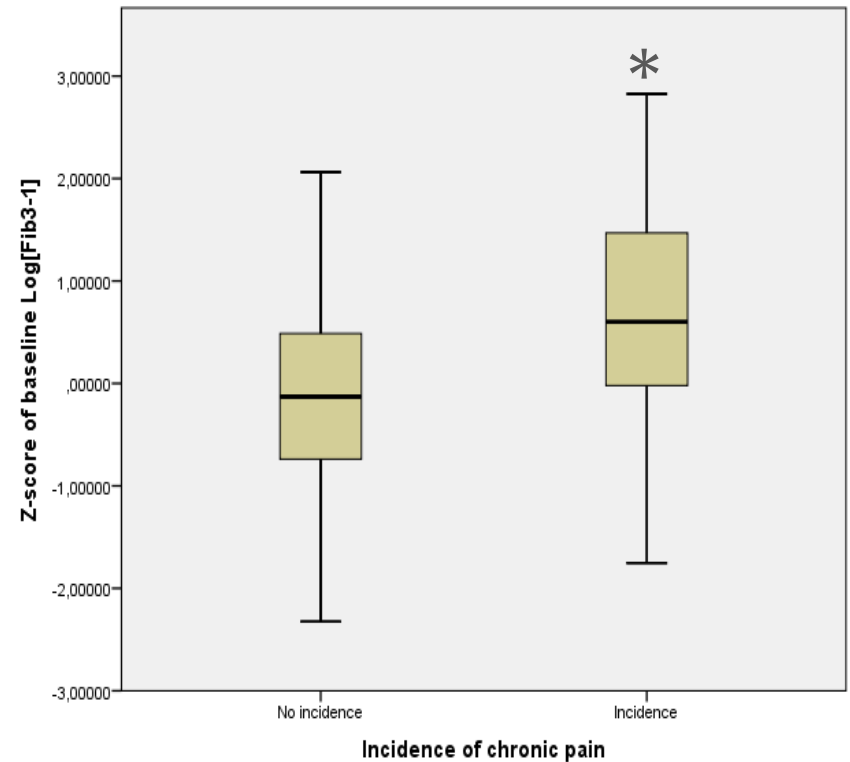


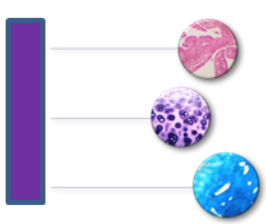
Fib3-1 prédictif de l'arthrose symptomatique?

Critères ACR



Douleur chronique





Pourra-t-on prédire la sévérité d'une arthrose dès son début? OUI, grâce aux biomarqueurs

- Taux faible Coll2-1NO2 : prédictif
- Taux élevé Fib3 épitopes: prédictif
- Prédire quoi? Symptômes – changements structuraux
- Limitations: faible taux d'incidence
- Perspectives:
 - évaluation à 6,5 ans
 - Multiplexage : Coll2-1NO2 + Fib3-1 +.....
 - Etudes confirmatoires nécessaires



Bone and Cartilage Research Unit

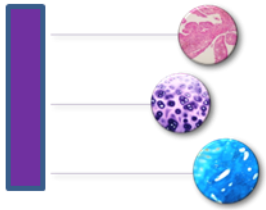


Thank you for your attention !

International collaborations:

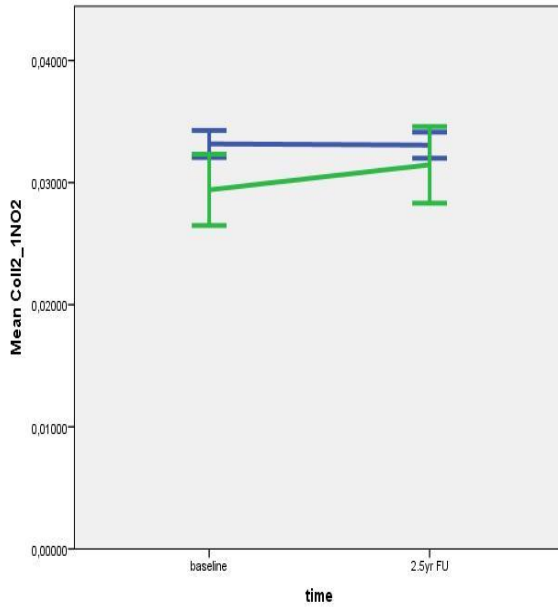
- F Blanco (La coruna, Spain)
- T Conrozier (CHU Lyon, France)
- V Kraus (Duke University, USA)
- L Punzi (University of Padova, Italy)
- A Mobasher (University of Nottingham, UK)
- J Monfort (Hospital del mare (Spain)
- P Richette (Lariboisiere, France)
- J Runhaar (Erasmus MC, Rotterdam)



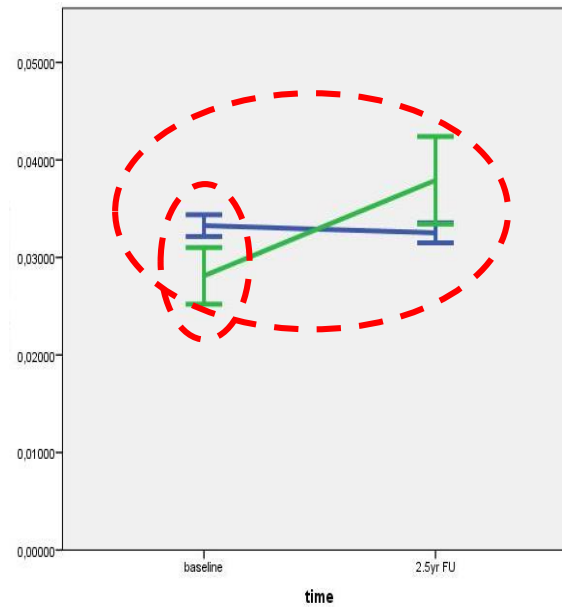


COLL2-1NO₂

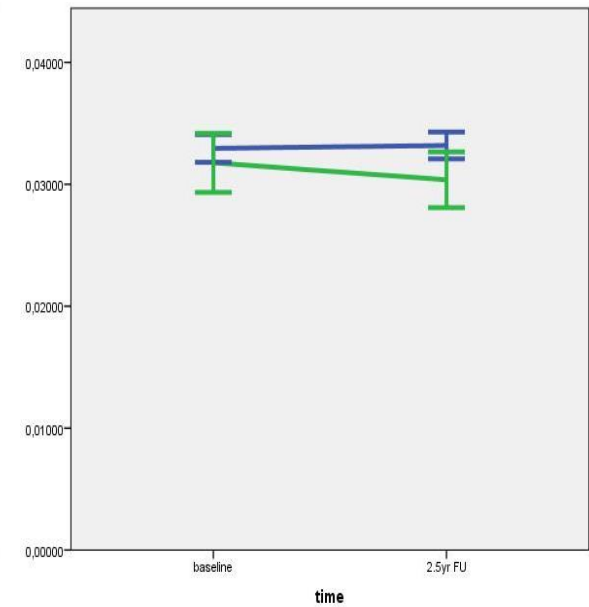
Incidence K&L ≥ 2



Incidence ACR-criteria



Incidence JSN med.

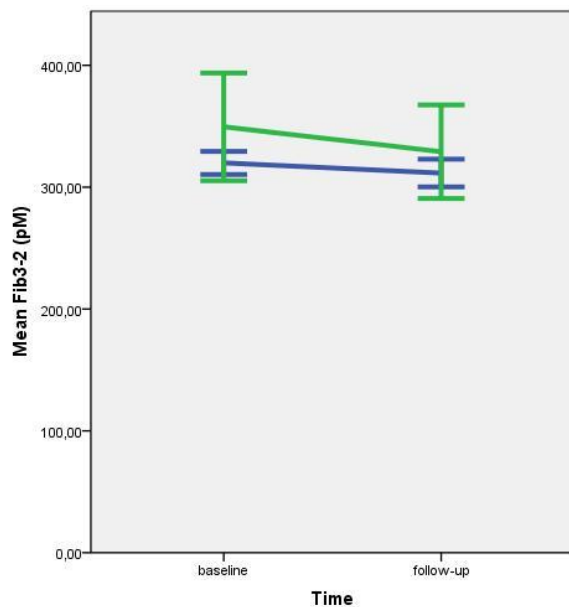


— incidence — non incidence

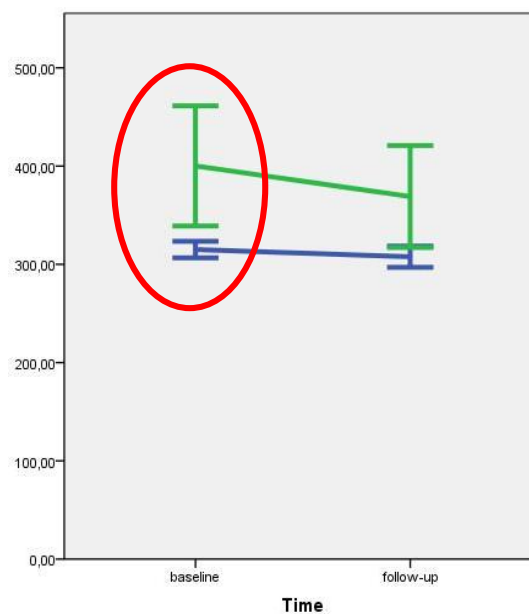


Fib3-2

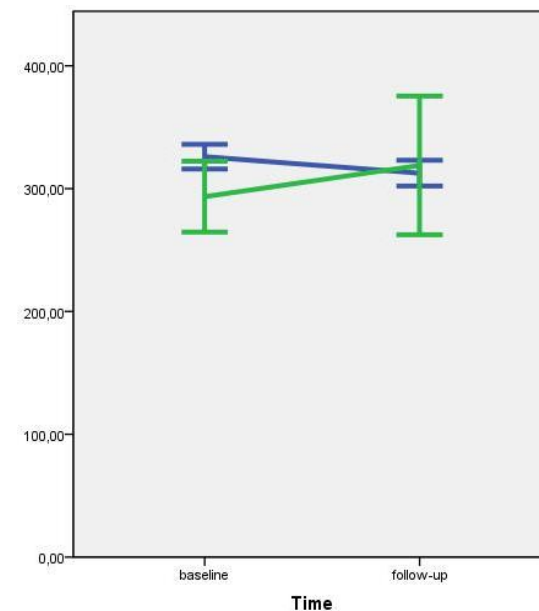
Incidence of K&L ≥ 2



Incidence of ACR-criteria



Incidence of JSN med.



— incidence — no incidence