

# Les nouveaux biomarqueurs de l'arthrose

*The new biomarkers of osteoarthritis*

Y. Henrotin\*

À ce jour, le diagnostic de l'arthrose est fondé sur l'identification des facteurs de risque, l'examen clinique et la radiographie standard. Malheureusement, ce diagnostic survient généralement trop tardivement, alors que des lésions irréversibles du cartilage sont présentes. Il est donc important de pouvoir détecter l'arthrose avant le diagnostic radioclinique, à un stade dit "moléculaire" correspondant à la phase silencieuse de la maladie (1). Les marqueurs solubles, c'est-à-dire mesurables dans le sang, l'urine ou le fluide synovial par des tests immuno-enzymatiques ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), chromatographiques ou spectrométriques, permettent l'exploration de ces changements métaboliques précoces.

## De nombreux biomarqueurs pour l'étude de l'arthrose

Il existe de nombreux marqueurs biologiques permettant d'étudier l'arthrose. Ils reflètent différents aspects de la physiopathologie de la maladie, comme l'inflammation, la dégradation du cartilage, la fibrose de la membrane synoviale ou encore le remodelage osseux (2-4). Le *tableau, p. 18* reprend l'ensemble des biomarqueurs explorés dans l'arthrose et le mécanisme qu'ils explorent.

## Que peut-on espérer de ces marqueurs biologiques ?

En règle générale, les taux urinaires ou sériques de ces marqueurs biologiques mesurés par ELISA sont significativement plus élevés chez les patients souffrant d'arthrose que chez les sujets non symptomatiques du même âge. Malheureusement, à ce jour, les tests quantitatifs ne permettent pas de différencier les patients arthrosiques des sujets non arthro-

siques avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Il n'existe donc pas de test biologique de routine pour le diagnostic de l'arthrose.

Un autre objectif des marqueurs biologiques est de prédire l'incidence ou la progression de la maladie. Récemment, 18 marqueurs biologiques ont été dosés dans les urines ou les sérums de patients souffrant d'arthrose du genou évolutive aux niveaux radiologique et symptomatique (5). Cette étude concluait que la combinaison du profil d'évolution sur 24 mois de 3 marqueurs biologiques différents (CTX-II urinaire, acide hyaluronique [HA] sérique et NTXI sérique) était le modèle le plus prédictif de l'évolution radioclinique de l'arthrose du genou sur 48 mois. En d'autres termes, le dosage de 3 marqueurs différents et de la créatinine urinaire, le prélèvement d'urine et de sérum ainsi qu'un suivi de 24 mois du patient étaient nécessaires pour prédire "faiblement" (aire sous la courbe [ASC] = 0,638) l'évolution de l'arthrose. Il est évident, vu la durée du suivi et le nombre d'analyses nécessaires, que cet algorithme ne peut pas être utilisé en pratique médicale courante. Il est donc nécessaire de trouver de nouveaux marqueurs biologiques plus sensibles et plus spécifiques.

## La bio-informatique au secours de la biologie clinique

Pour aider les chercheurs, l'apprentissage statistique (en anglais "*machine learning*", littéralement "l'apprentissage machine"), supervisé ou non, a été intégré dans l'interprétation des nombreux marqueurs identifiés par les méthodes dites "omiques". Cette approche permet d'élaborer des algorithmes intégrant des données radiologiques, démographiques, biologiques et cliniques.

En utilisant cette démarche scientifique, Lazzarini et al. (6) ont défini des modèles prédictifs de l'incidence radiologique et/ou clinique de l'arthrose du

\* Unité de recherche sur l'os et le cartilage, Arthropôle Liège, Institut de pathologie +5, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgique.

## Points forts<sup>++</sup>

» Le diagnostic de l'arthrose est fondé sur des données cliniques et radiologiques qui sont apparentes à un stade irréversible de la maladie. Il est important de diagnostiquer l'arthrose avant l'apparition des signes radiocliniques, durant la phase silencieuse de la maladie, aussi appelée phase "moléculaire".

» Les marqueurs biologiques dits "solubles" permettent d'étudier les changements métaboliques précoces. Malheureusement, il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique ayant une spécificité et une sensibilité suffisantes pour être utilisé seul en clinique dans le but de diagnostiquer précocement la maladie ou de prédire son évolution.

» Récemment, les analyses protéomiques associées à la bio-informatique ont permis l'identification de signatures biologiques de l'arthrose.

genou chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup>. Le modèle le plus prédictif (ASC = 0,788) incluait 5 variables :

- un score de sévérité radiologique de Kellgren et Lawrence  $\geq 1$  au niveau de 1 ou 2 genou(x) ;
- la force isométrique maximale du quadriceps ;
- la présence d'une gonalgie le mois précédent l'inclusion ;
- la forme du genou à la radiographie ;
- la concentration sérique de C2M (marqueur de dégradation du cartilage).

### Les ARN circulants font leur apparition

Récemment, une méta-analyse intégrant les résultats de 8 études portant sur les micro(mi)-ARN dans l'arthrose a mis en évidence 4 miARN significativement augmentés (miR 23b 3p, miR 27b 3p, miR 211 5p et miR 16 5p) et 2 significativement diminués (miR 25 3p et miR 149 5p) dans le sérum des patients arthrosiques (7).

Une autre étude a identifié 279 miARN différemment exprimés chez les patients arthrosiques et chez les sujets sains du même âge (8) : 205 miARN (73,5 %) étaient significativement augmentés et 74 (26,5 %), significativement diminués ; 77 différençaient les patients arthrosiques des sujets sains, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (ASC > 0,8).

### Les muscles et le tissu adipeux comme sources de marqueurs biologiques de l'arthrose

Depuis la mise en évidence d'un lien entre l'obésité et la sévérité de l'arthrose des articulations non portantes (par exemple, les doigts), les adipokines sont présentées comme des liens systémiques entre les articulations et le tissu adipeux.

Chez les patients obèses (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) atteints d'arthrose primaire du genou, les taux sériques de résistine étaient corrélés négativement à la sévérité clinique de l'arthrose (9).

Récemment, une étude a montré que les taux sériques de vifstatine et de résistine étaient significativement plus élevés chez les patients souffrant d'une arthrose érosive des mains que chez les sujets sains du même âge, alors que les taux d'adiponectine n'étaient pas modifiés (10). Seule la vifstatine permettait de discriminer les arthroses érosives et non érosives.

Le taux sérique de myostatine, une myokine de la famille du TGF $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*), était significativement plus élevé chez les patients souffrant d'arthrose du genou que chez les sujets sans arthrose radiologique du même âge. De plus, les concentrations de myostatine dans les sérums et les fluides synoviaux de ces patients étaient positivement et significativement corrélées à la sévérité radiologique de l'arthrose (11).

### Des protéines "sucrées" et "oxydées" comme marqueurs de l'arthrose

La glycation, l'oxydation et la nitration des protéines sont des réactions impliquées dans le vieillissement accéléré des tissus.

Les produits de ces réactions ont été mesurés dans les sérums de sujets sains ou souffrant de différentes affections rhumatismales (arthrose du genou, polyarthrite rhumatoïde récente, arthrite réactionnelle, pseudo-goutte) à l'aide d'une méthode couplant la chromatographie liquide et la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) [12].

Cette approche a permis d'élaborer 2 algorithmes permettant de discriminer ces pathologies :

➤ Le premier intégrait 11 variables biologiques, dont l'hydroxyproline, et 10 produits de glycation, nitration ou oxydation. Il distinguait les patients arthrosiques et les sujets sains avec une excellente sensibilité (90,4 %) et une bonne spécificité (83,2 % ; ASC = 0,93).

➤ Le second associait un test positif aux anti-peptides cycliques citrullinés (CCP) et 8 produits de glycation, d'oxydation et de nitration. Il différençaient ainsi les patients ayant une arthrose précoce des autres patients arthrosiques (sensibilité : 94 % ; spécificité : 96,1 % ; ASC = 0,98).

## Mots-clés

Biomarqueurs

Arthrose

Diagnostic

### Highlights

» The diagnosis of osteoarthritis is based on clinical and radiological data that are apparent at an irreversible stage of the disease. It is important to diagnose osteoarthritis before the appearance of radioclinical signs, during the silent phase of the disease also called "molecular" phase.

» The so-called "soluble" biological markers make it possible to study early metabolic changes. Unfortunately, to date, there is no biological marker with sufficient specificity and sensitivity to be used alone in the clinical practice in order to diagnose the disease early or predict its evolution.

» Recently, proteomic analyzes associated with bioinformatic tools allowed the identification of biological signatures of osteoarthritis.

### Keywords

Biomarkers

Osteoarthritis

Diagnosis

**Tableau.** Les principaux biomarqueurs explorés dans l'arthrose.

Nom du biomarqueur	Symbole	Processus physiopathologique exploré
<b>Biomarqueur reflétant le métabolisme des collagènes</b>		
Télopeptide C-terminal du collagène de type II	CTX-II	Dégradation du collagène de type II. Remodelage osseux et dégradation du cartilage
Peptide de la triple hélice du collagène de type II	Coll2-1	Dégradation du collagène de type II. Dégradation du cartilage
Néo-épitopes du collagène de type II	C2C, C2M	Dégradation du collagène de type II. Dégradation du cartilage
Néo-épitopes du collagène de types II et I	C1, 2C	Dégradation du collagène de types II et I. Remodelage osseux et dégradation du cartilage
Propeptides du collagène de type II	PIINP, PIIANP, PIIBP, PIICP, CPII	Synthèse du collagène de type II. Synthèse du cartilage
Néo-épitope du collagène de type I	C1M	Dégradation du collagène de type I. Résorption osseuse et autres tissus conjonctifs
Télopeptide C-terminal du collagène de type I	CTX-I, $\alpha$ -CTX-I	Dégradation du collagène de type I. Résorption osseuse
Télopeptide N-terminal du collagène de type I	NTX-I	Dégradation du collagène de type I. Résorption osseuse
Pyridinoline et désoxypyridinoline	PYD, D-PYR	Dégradation du collagène de type I. Résorption osseuse
Propeptides N-terminal du collagène de type I	PINP	Formation osseuse
Fragment du collagène de type III	C3M	Fibrose de la membrane synoviale
<b>Biomarqueurs reflétant le métabolisme de l'agrécane</b>		
Fragments et néo-épitopes de la protéine centrale	ARGS, FFGV	Dégradation du cartilage
Épitope du sulfate de chondroïtine 846	CS-846	Dégradation des chaînes de chondroïtine sulfate. Dégradation du cartilage
<b>Biomarqueurs reflétant le métabolisme des protéines non collagéniques</b>		
<i>Cartilage Oligomeric Matrix Proteins</i> ou thrombospondine 5	COMP et sa forme désaminée D-COMP	Dégradation du cartilage
Fragments de la fibuline 3	Fib3-1, Fib3-2, Fib3-3	Dégradation du cartilage
Follistatine-like 1	FSTL-1	Synovite
<i>Cartilage glycoprotein 39</i>	YKL-40	Synovite
<b>Biomarqueurs reflétant les modifications post-transcriptionnelles de protéines</b>		
Produits avancés de glycation et le récepteur soluble pour les produits avancés de glycation	AGE, sRAGE	Vieillessement des tissus conjonctifs
Peptide nitré du collagène de type II	Coll2-1NO2	Nitration du collagène de type II
<b>Métalloprotéinases et marqueurs de l'inflammation</b>		
Métalloprotéinases matricielles et les inhibiteurs des métalloprotéinases	MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13 et TIMP	Catabolisme des tissus conjonctifs
Acide hyaluronique	HA	Synovite
Cytokines	IL-1, IL-6	Inflammation
Protéine C réactive	CRP	Inflammation
Adipokines	Adiponectine, leptine, visfatine	Métabolisme du tissu adipeux

## Conclusion

À ce jour, il n'y a pas de test biologique permettant de diagnostiquer l'arthrose ou de pronostiquer sa progression. Les marqueurs biologiques sont essentiellement utilisés dans le contexte de travaux de recherche préclinique et clinique. Le défi pour la recherche académique et industrielle sera de transformer ces outils de recherche en analyses médicales accessibles aux médecins et aux patients. Cette transformation passera par le développement de tests diagnostiques sensibles et spécifiques (13).

Elle implique l'amélioration des performances analytiques des tests proposés et la qualification des marqueurs biologiques sur des cohortes représentatives de la population générale. Des avancées majeures ont été réalisées grâce à l'avènement des techniques "omiques" et de la bio-informatique. Elles ont permis l'élaboration d'algorithmes permettant une bonne discrimination entre les patients arthrosiques et les sujets contrôles. Les prochaines étapes seront de trouver des biomarqueurs permettant de différencier les phénotypes de l'arthrose et de prédire la réponse à un traitement. ■

Y. Henrotin déclare avoir des liens d'intérêts avec Artialis SA, spin-off de l'université de Liège (fondateur et président).

## Références bibliographiques

- Kraus VB et al. OARSI clinical trials recommendations: soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(5):686-97.
- Bay-Jensen AC et al. The need for predictive, prognostic, objective and complementary blood-based biomarkers in osteoarthritis (OA). *EBioMedicine* 2016;7:4-6.
- Henrotin Y et al. Osteoarthritis biomarkers derived from cartilage extracellular matrix: current status and future perspectives. *Ann Phys Rehabil Med* 2016;59:145-8.
- Nguyen LT et al. Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2017;18(3). pii: E601.
- Kraus VB et al.; OA Biomarkers Consortium. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):186-95.
- Lazzarini N et al. A machine learning approach for the identification of new biomarkers for knee osteoarthritis development in overweight and obese women. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25(12):2014-202.
- Wang X et al. Integrated bioinformatics analysis of the osteoarthritis-associated microRNA expression signature. *Mol Med Rep* 2018;17(1):1833-8.
- Ntoumou E et al. Serum microRNA array analysis identifies miR-140-3p, miR-33b-3p and miR-671-3p as potential osteoarthritis biomarkers involved in metabolic processes. *Clin Epigenetics* 2017;9:127.
- Richter M et al. Correlations between serum adipocytokine concentrations, disease stage, radiological status and total body fat content in the patients with primary knee osteoarthritis. *Int Orthop* 2017;41(5):983-9.
- Toussirot E et al. Serum adipokines, adipose tissue measurements and metabolic parameters in patients with advanced radiographic knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2017;36(11):2531-9.
- Zhao C et al. Myostatin serum concentrations are correlated with the severity of knee osteoarthritis. *J Clin Lab Anal* 2017;31(5). doi: 10.1002/jcla.22094.
- Legrand C et al. Glycation marker glucosepane increases with the progression of osteoarthritis and correlates with morphological and functional changes of cartilage in vivo. *Arthritis Res Ther Arthritis Res Ther* 2018;20(1):131.
- Henrotin Y et al. Soluble biomarkers development in osteoarthritis: from discovery to personalized medicine. *Biomarkers* 2015; 20(8):540-6.

## PETITE ANNONCE

### Tarifs insertions publications papier et site Web\*

MODULES	COLLECTIVITÉS	PARTICULIERS	WEB*
<b>1/16 de page</b> L 50 mm × H 55 mm	289,65 €	144,83 €	+ 30 €
<b>1/8 de page</b> L 90 mm × H 55 mm	579,30 €	289,65 €	+ 30 €
<b>1/4 de page</b> L 90 mm × H 110 mm	1 082,39 €	541,20 €	+ 30 €
<b>1/2 de page</b> L 182 mm × H 110 mm	2 058,06 €	1 029,03 €	+ 30 €

- Abonnés particuliers : profitez d'une deuxième insertion gratuite.
- Collectivités : dégressif à partir de deux insertions, nous consulter.
- Quadri offerte.

### PLUS DE VISIBILITÉ POUR VOTRE ANNONCE SUR NOTRE SITE WEB\* !

Pour réserver cet emplacement, contactez dès maintenant le service Annonces professionnelles (Valérie Glatin) au tél. : 01 46 67 62 77 - fax : 01 46 67 63 10

\* Votre annonce professionnelle présente sur le site edimark.fr (rubrique "Petites Annonces")



## LE CENTRE HOSPITALIER DE BOURGES

900 lits et places, plateau technique incluant scanner et IRM, cardiologie interventionnelle et UNV est un établissement pivot du territoire de santé du Cher. Bourges, très belle ville de caractère (agglomération de plus de 100 000 habitants) est idéalement située par autoroute et par train : 2h de Paris, 1h d'Orléans et 2h du Massif central

### NOUS RECHERCHONS H/F

**Praticien Hospitalier, Praticien Contractuel, Assistant ou Praticien Attaché**

## MEDECIN SPECIALISTE EN RHUMATOLOGIE

**Pour notre service de Médecine interne pour un remplacement de congé maternité (mars-juillet 2019)**

Vous assurez le suivi de patients atteints de rhumatismes chroniques traités par biothérapie en hospitalisation de jour, les consultations externes et les avis et gestes pour les patients hospitalisés.

Un échographe ostéo-articulaire est mis à votre disposition.

L'équipe médicale est composée de spécialistes en Médecine Interne, Maladies Infectieuses, Diabétologie et Hématologie.

Renseignements : Docteur MAAKAROUN, Chef de service [abdallah.maakaroun@ch-bourges.fr](mailto:abdallah.maakaroun@ch-bourges.fr) - Tél 02.48.48.49.42

Adressez votre candidature à la direction des affaires médicales [audrey.aulibert@ch-bourges.fr](mailto:audrey.aulibert@ch-bourges.fr) - [marie.pintaux@ch-bourges.fr](mailto:marie.pintaux@ch-bourges.fr)

[www.ch-bourges.fr](http://www.ch-bourges.fr)