

**Retentissement osseux et
impact des traitements dans la PR**

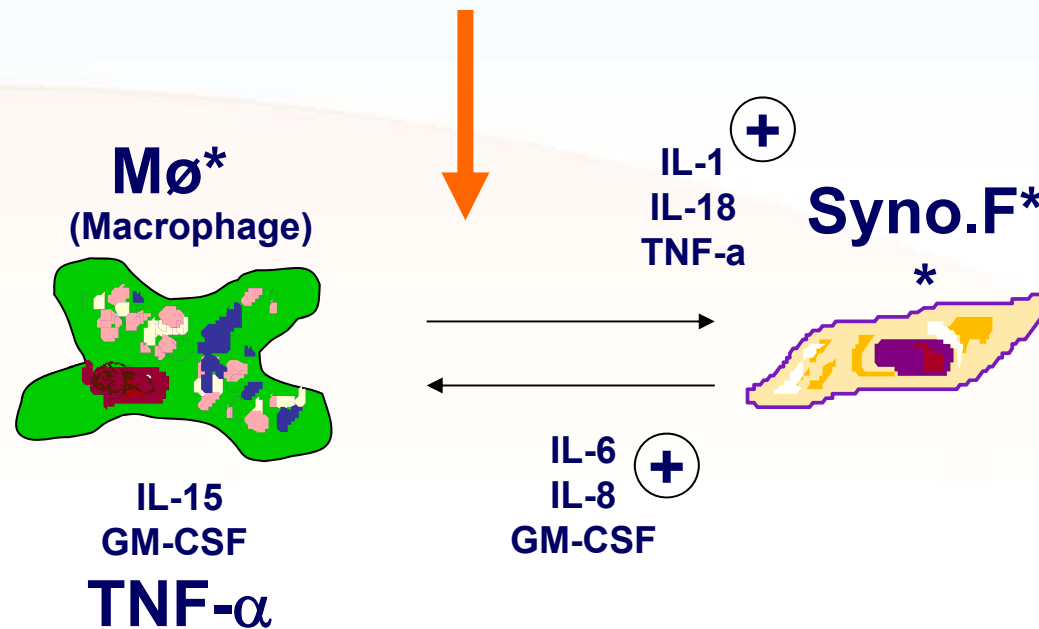
Jacques MOREL

CHU Montpellier

UM1

Lien entre inflammation et remodelage osseux

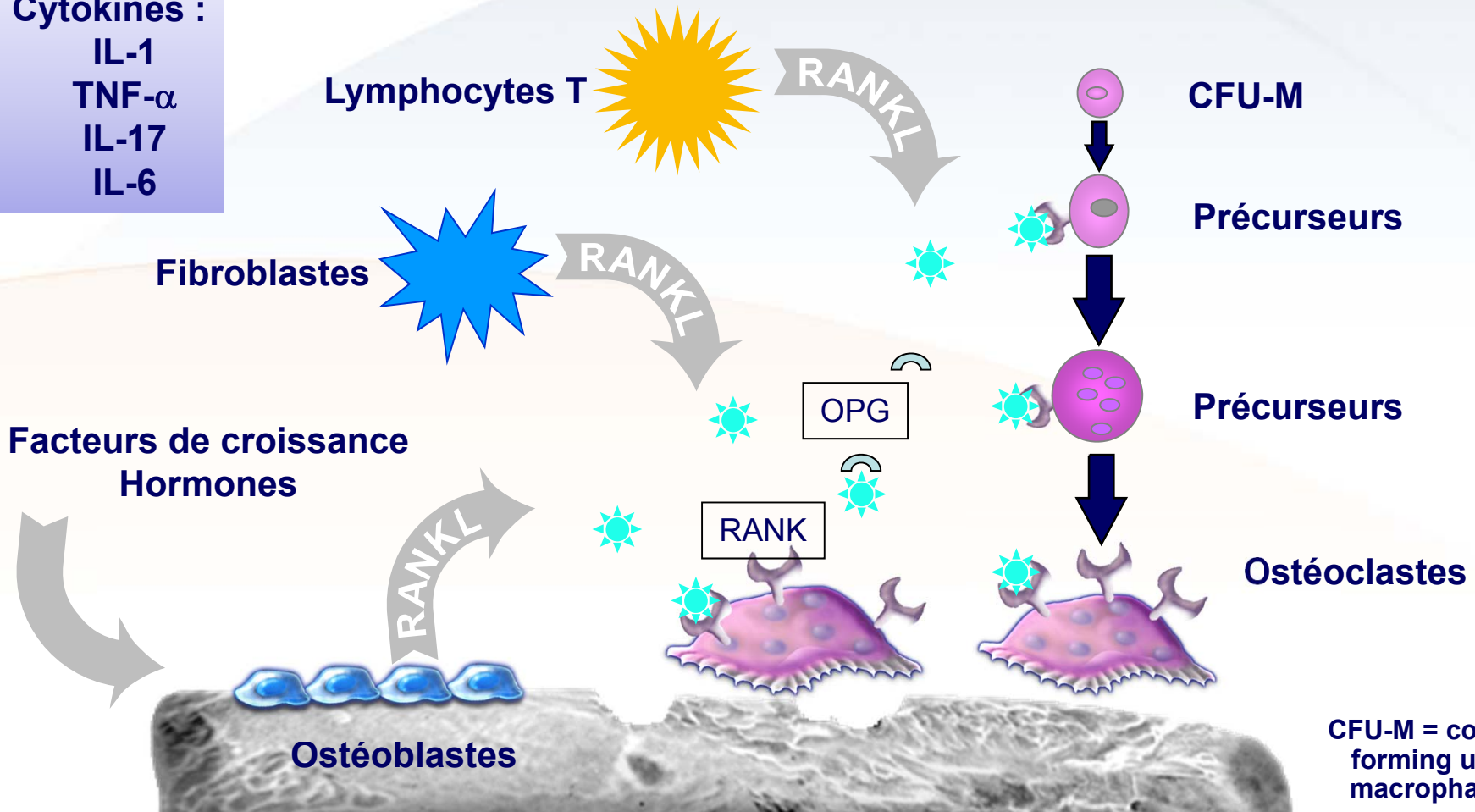
Hyperactivation du système immunitaire



RANKL et perte osseuse

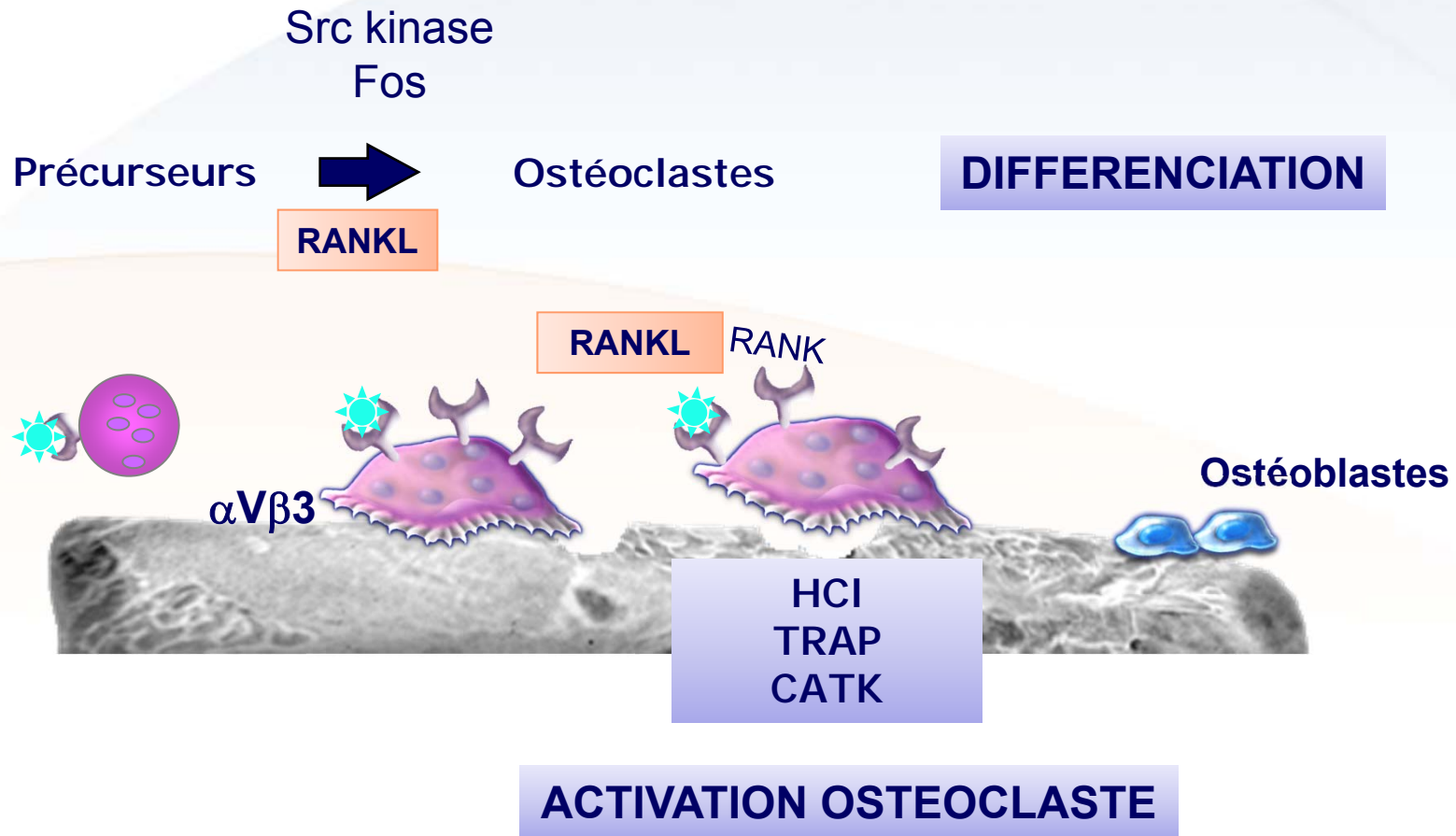
Cytokines :

IL-1
TNF- α
IL-17
IL-6



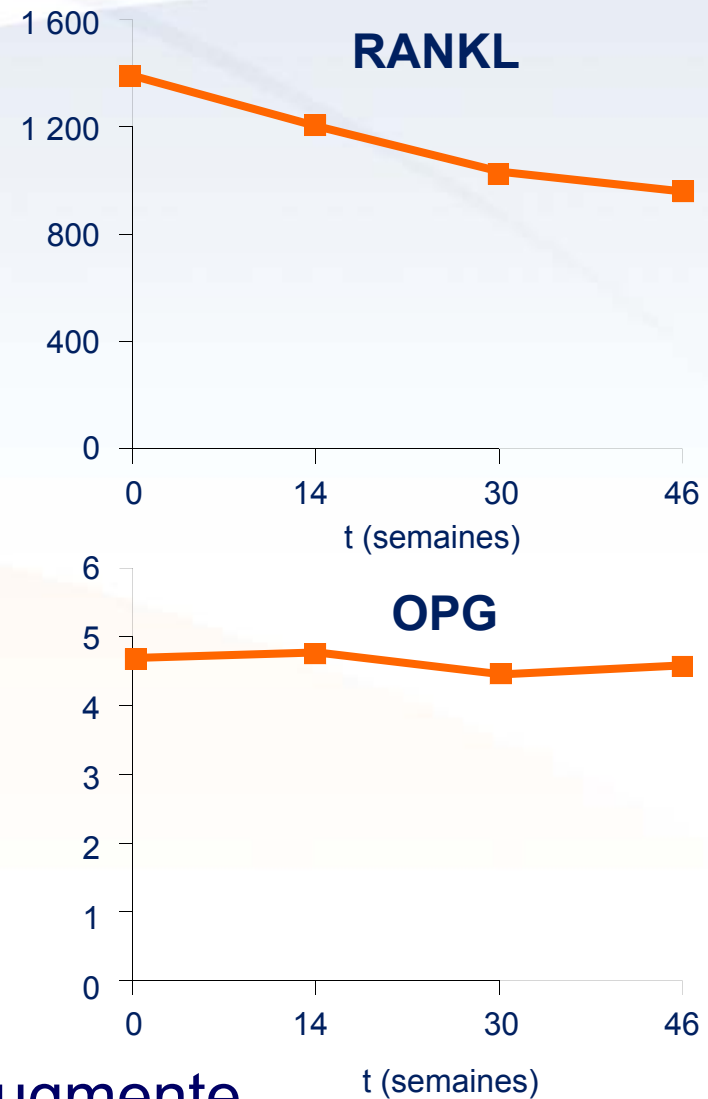
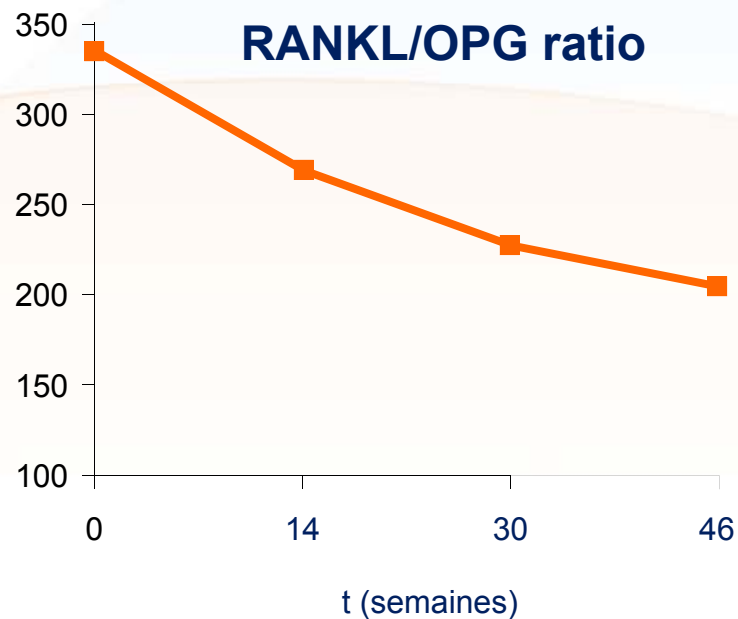
CFU-M = colony forming unit macrophage

Rôle de RANKL dans l'ostéoclastose



Relation entre inflammation RANKL/OPG dans la PR

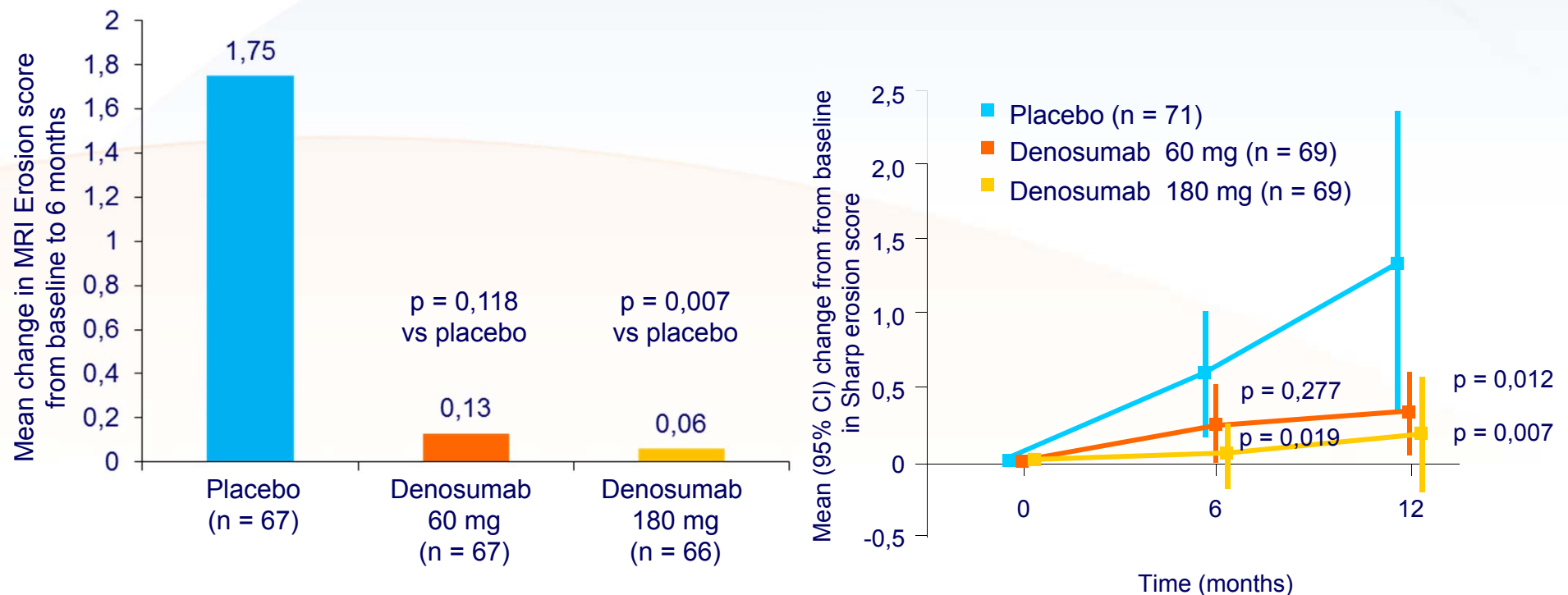
- 102 PR traitées par IFX



- L'inflammation médiée par le TNF augmente l'expression de RANKL

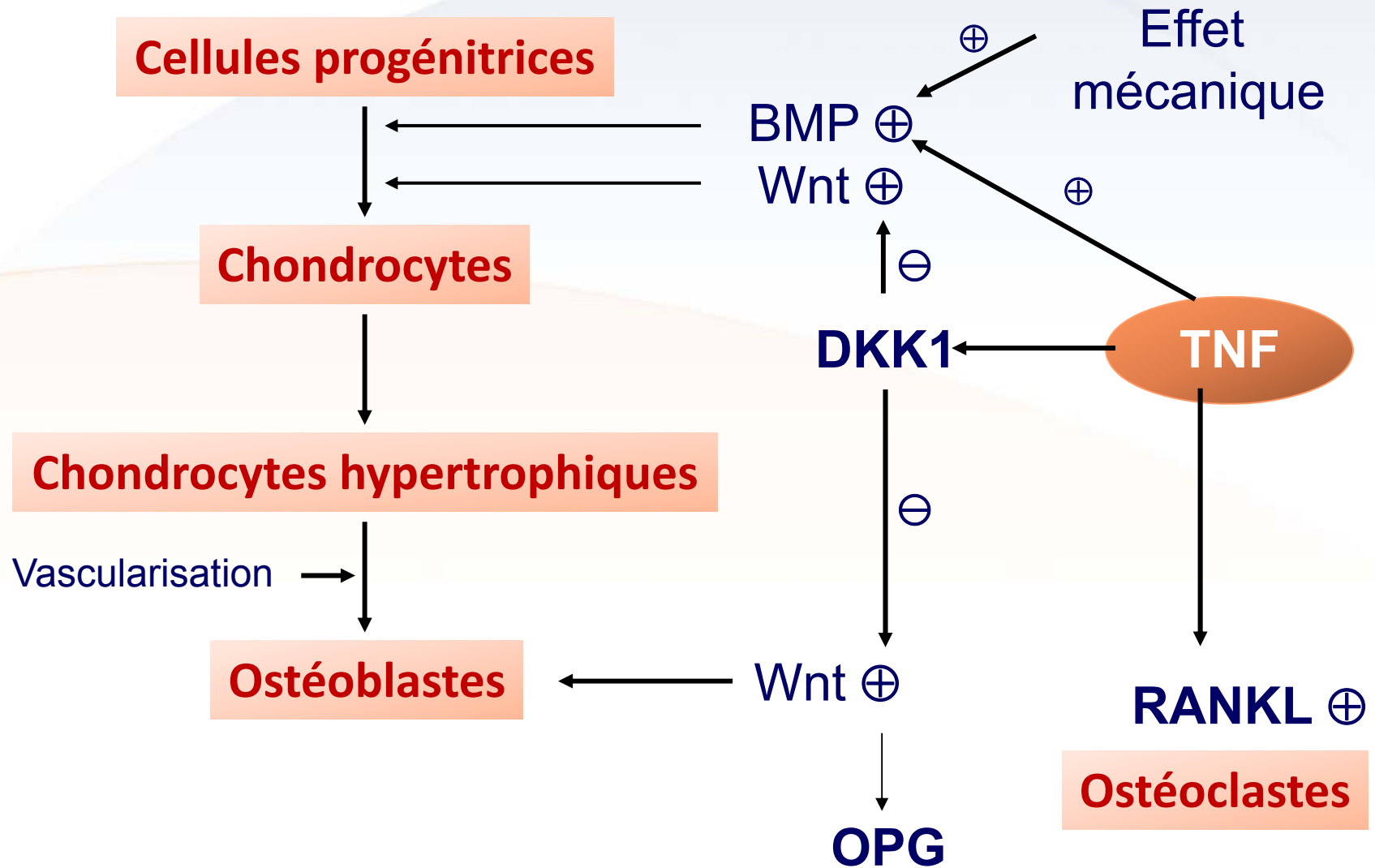
Le denosumab (anticorps anti-RANKL) dans la PR

- Un essai randomisé contrôlé versus placebo

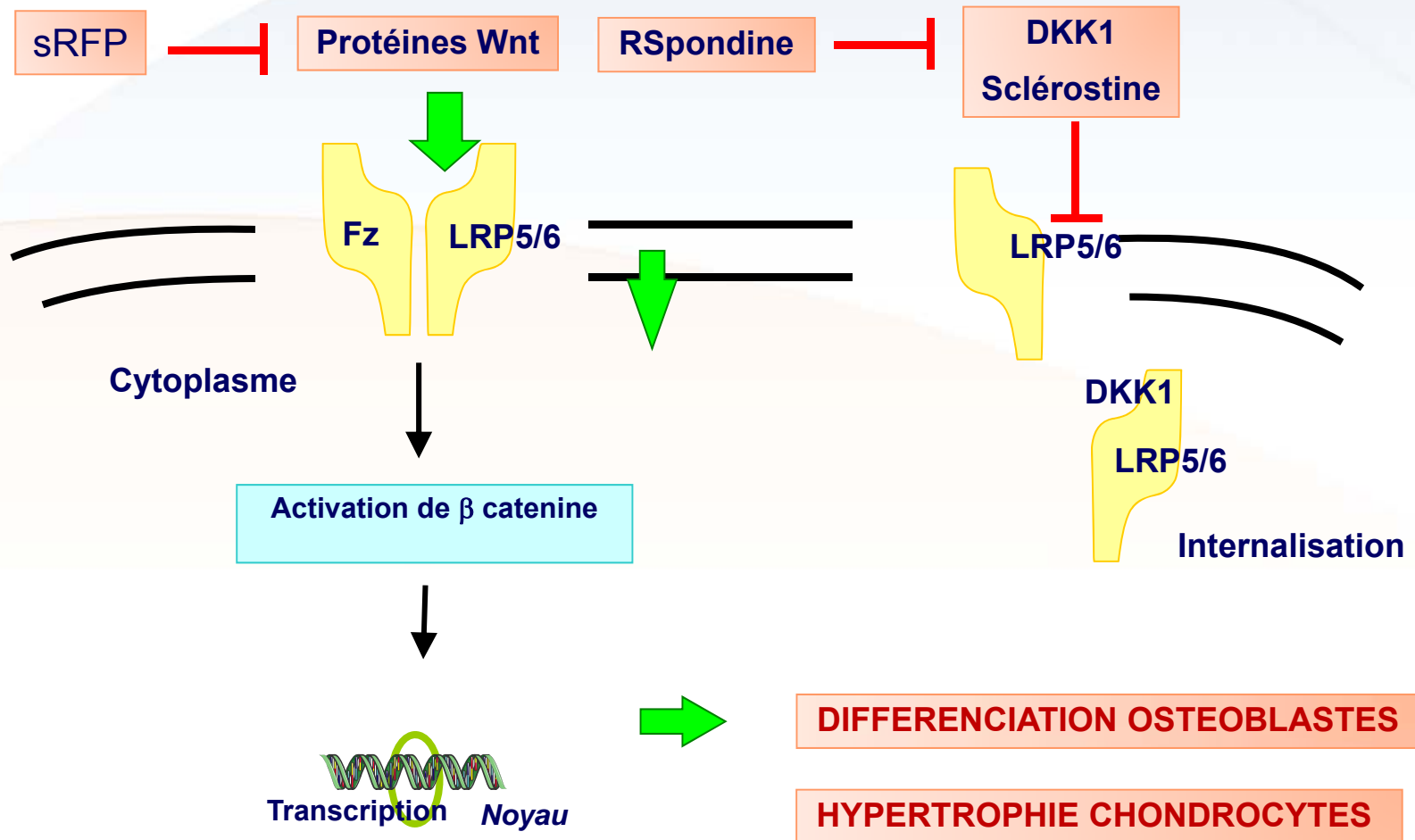


- Une efficacité sur la progression radiologique et sur la DMO à 1 an !
 - Aucun effet sur l'inflammation

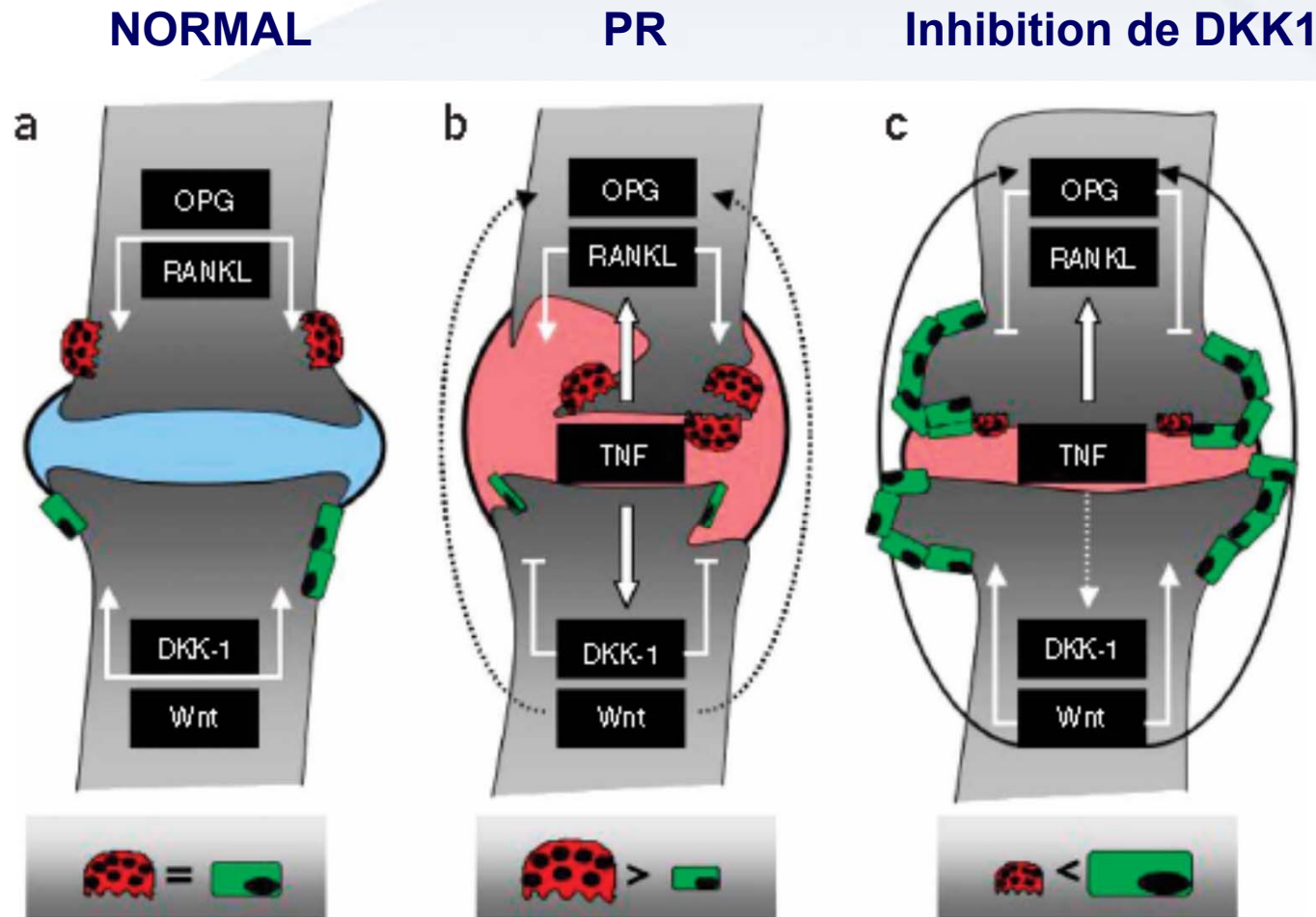
Relation entre inflammation (TNF) et les voies Wnt/RANKL



Le voie canonique « Wingless type like » (Wnt) et formation osseuse



Les voies RANKL/ Wnt dans la PR

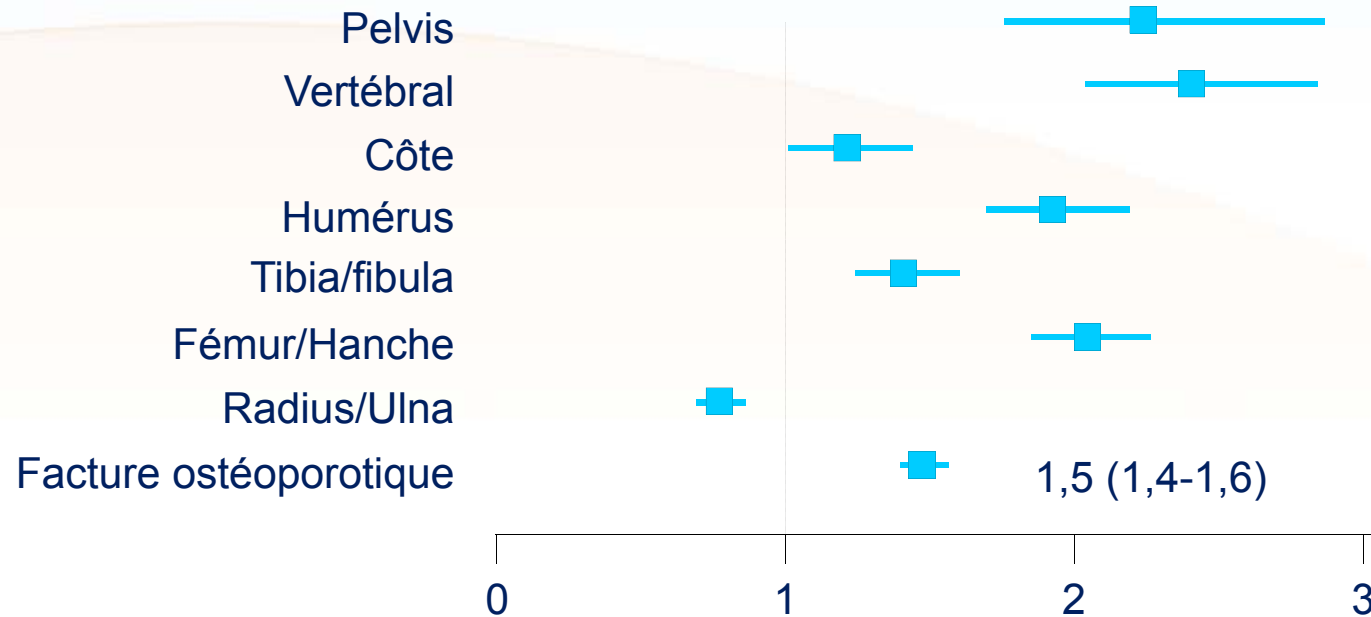


Ostéoporose (GRIO) dans la PR débutante

- Etude transversale incluant 381 PR débutante non traitée (ni corticoïdes, ni DMARDS)
 - Age moyen : 55+/- 13 ans; durée moyenne d'évolution de 23 semaines
- Une prévalence de l'ostéoporose comparable à la population générale
 - 9 % au rachis ; 4 % à la hanche
 - 11 % à l'un des 2 sites
- Facteurs de risque d'ostéoporose dans cette étude
 - Durée d'évolution des symptômes
 - Séropositivité (FR +)

Ostéoporose fracturaire dans la PR

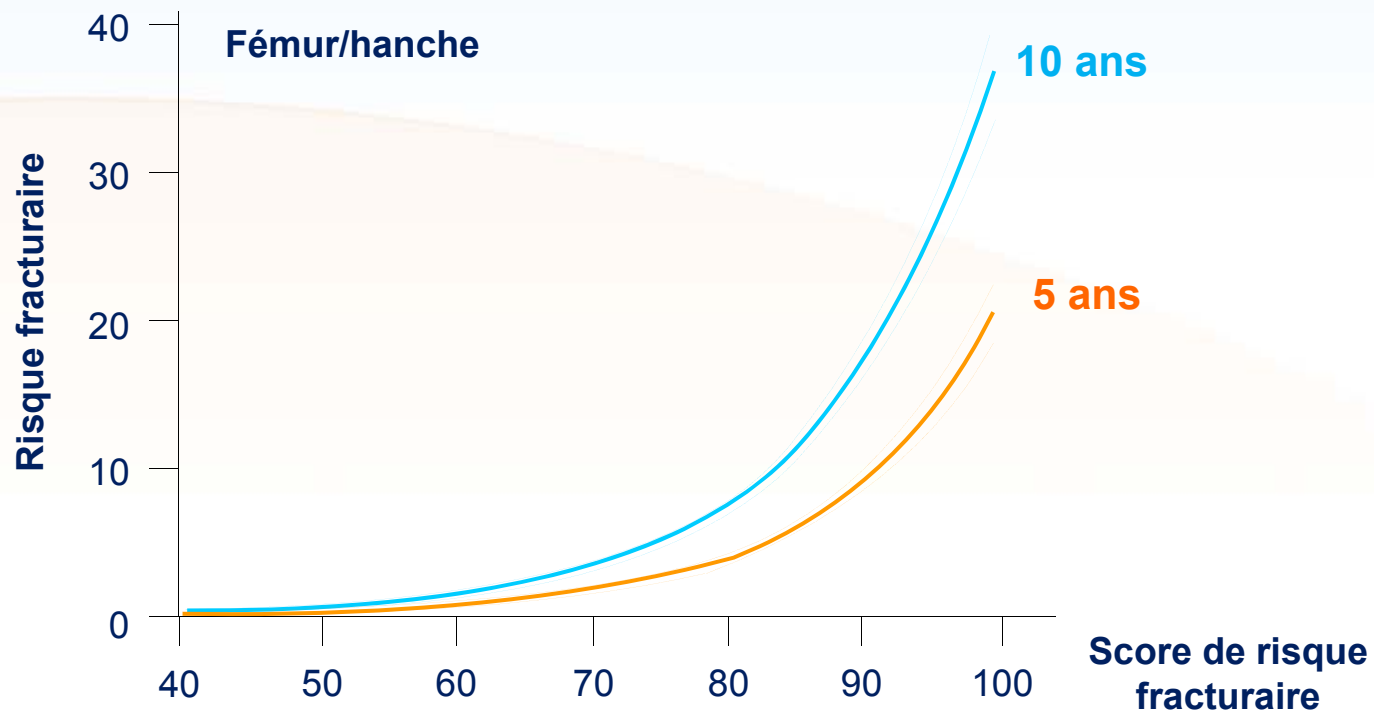
- Etude cas/ témoins incluant 30 262 PR (71 % femmes)
 - Age moyen > 40 ans ; durée de suivi moyenne 4,3 ans
 - 2 460 fractures symptomatiques



**Un risque fracturaire augmenté dans la PR :
sans corticoïde et un risque similaire entre homme et femme**

Ostéoporose fracturaire dans la PR

- Risque fracturaire en fonction des facteurs de risque (score fonction de IMC, durée PR et prise de corticoïdes)



Un risque fracturaire plus élevé pour la hanche

La PR: un facteur de risque à part entière (FRAX)

Country : **France** Name / ID : [About the risk factors](#) ⓘ

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD
T-score

BMI 23.4 ⓘ

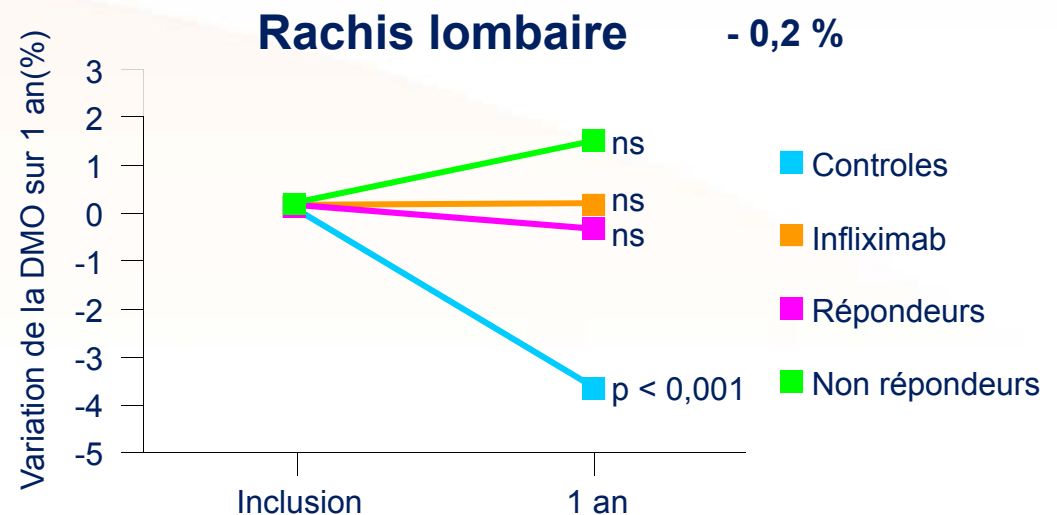
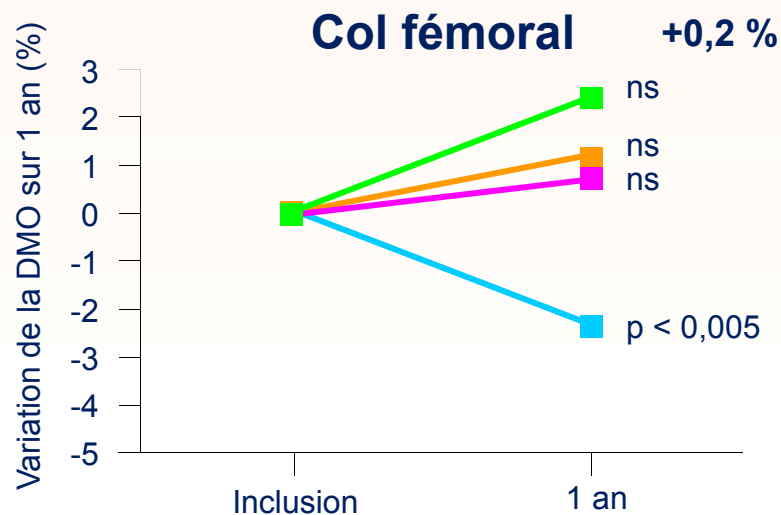
The ten year probability of fracture (%)

with BMD

■ Major osteoporotic	18
■ Hip fracture	4.8

Effet des anti-TNF sur la DMO

- Etude des variations de la DMO entre deux cohortes de PR : infliximab (n = 90) vs methotrexate (n = 99)
 - Populations comparables pour âge, durée PR, corticoïdes, bisphosphonates, DAS28, DMO (col fémoral/ rachis lombaire)



Un effet bénéfique des anti-TNF sur la DMO quelque soit la réponse clinique

Effet des anti-TNF sur les marqueurs du remodelage osseux

- Etude prospective sur 68 PR traitées par Infliximab
 - DAS28 > 3,2, âge : 55 ans (\pm 13,8), durée de PR : 10 ans (1-59), traités par : 90 % MTX, 46 % corticoïdes (10 mg/j)

	Inclusion	Semaine 2	Semaine 6
Formation, moyenne \pm DS			
OC, ng/ml	21,2 \pm 11,4	23,0 \pm 11,7 †	23,9 \pm 11,4 †
PINP, μ g/ml	43,9 \pm 21,3	50,6 \pm 23,7 †	50,1 \pm 21,1 †
PAL os, units/litre	22,3 \pm 3,7	23,2 \pm 4,8	22,7 \pm 5,7
Résorption, médiane (interquartile range)			
ICTP, μ g/ml	8,9 (7,1 -12,3)	8,6 (6,8-11,6)	7,8 (6,2-10,2) †
β -CTX, ng/ml	0,32 (0,17-0,44)	0,29 (0,18-0,44)	0,29 (0,17-0,46)

†p<0,001 vs inclusion

Les anti-TNF agissent sur le remodelage osseux

Effet de différentes stratégies de traitements sur la DMO

- Etude Best sur 218 PR débutantes avec un suivi de la DMO (main, hanche, rachis)
 - 4 groupes de traitement selon une stratégie de « Tight Control »

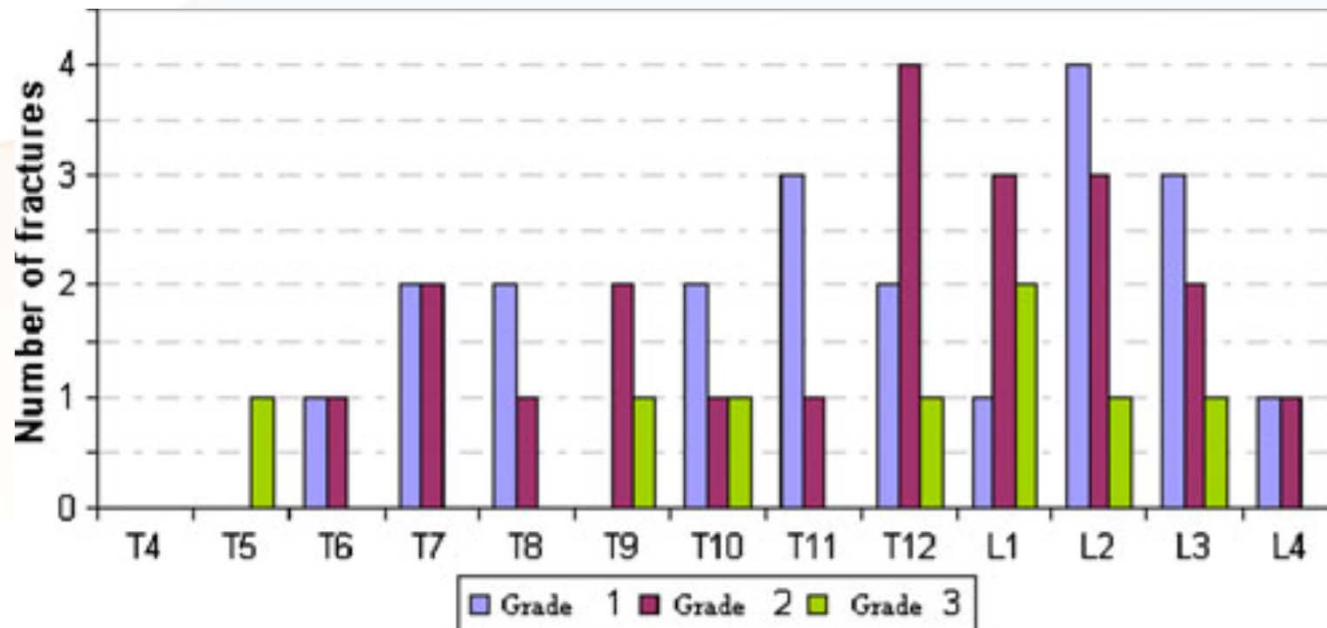
	Monothérapie séquentielle (group 1)	Association progressive (group 2)	Trithérapie avec prednisone (group 3)	Association avec infliximab (group 4)
Diminution DMO mains				
A 1 an	-2,6 (-5,4 ; -0,8)	-1,7 (-5,1 ; -0,1)	-0,6 (-2,2 ; 0,3)	-0,9 (-2,8 ; 0,5)†
A 2 ans	-3,6 (-6,8 ; -1,4)	-3,3 (-6,8 ; -0,2)	-1,4 (-5,4 ; -0,1)	-1,6 (-4,7 ; 0,3) †
Diminution DMO hanche				
A 1 an	-1,6 (-3,5 ; 1,1)	-0,4 (-2,7 ; 2,3)	-1,0 (-4,6 ; 1,7)	-0,6 (-2,7 ; 2,1)
A 2 ans	-1,1 (-2,9 ; 2,0)	-0,2 (-2,6 ; 2,3)	-0,2 (-2,6 ; 3,2)	-0,6 (-3,3 ; 2,0)
Diminution DMO rachis				
A 1 an	-0,2 (-2,8 ; 2,0)	-1,1 (-2,5 ; 1,4)	-1,0 (-2,7 ; 1,8)	-0,1 (-3,1 ; 1,1)
A 2 ans	-0,4 (-4,6 ; 2,6)	-1,6 (-4,6 ; 1,1)	-0,5 (-3,9 ; 2,1)	-1,0 (-3,3 ; 1,4)

†p<0,05 vs monothérapie

- Facteurs associés à la perte osseuse (mains et hanche): Δ score de Sharp
- Les bisphosphonates protègent de la perte osseuse (hanche/ rachis)

Risque fracturaire et contrôle de l'activité de la PR

- Etude cas (101 PR)/ témoins (303 témoins)
 - Prévalence des fractures vertébrales (VFA)



Une corrélation inverse entre la présence de FV et les traitements DMARDs et corticoïdes (rôle protecteur)

Conclusions

- La PR est un facteur de risque d'ostéoporose fracturaire indépendamment des facteurs classiques (inclus dans le FRAX)
- Un risque associé à la durée de la PR, sa sévérité et la prise de corticoïdes, l'IMC
- Un effet médié par le couple TNF/RANKL avec un effet favorable des anti-TNF sur l'évolution de la DMO
- Quid des autres biothérapies (anti-IL-6, anti-CD20, anti-CTLA4) sur la masse osseuse dans la PR ?

Effet du Tocilizumab sur la masse osseuse

- Etude TORPEDO: 73 PR traitées par TCZ 8 mg/kg+ methotrexate (MTX) toutes les 4 semaines pendant 1an
 - DMO hanche et rachis
 - Dosages des marqueurs du remodelage osseux
- Résultats :
 - Pas de variation de la DMO sur 1 an
 - Amélioration du ratio PINP/CTX-I de 14%, ($p \leq 0.001$) et 23 % ($p \leq 0.001$) à S12 et S24
 - Diminution de DKK-1 sérique de -31 % ($p \leq 0.001$) et -25 % ($p = 0.025$) à S12 48
 - Pas de modification d'OPG et sclérostine