



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Ostéopathie au Méthotrexate

François ROBIN, Pascal Guggenbuhl
Rhumatologie CHU Rennes
Inserm U1317 - Institut NuMeCan

Premier cas décrit

- Aux alentours des années 1970, principalement dans **des leucémies aiguës**
- Premier cas à **dose rhumatologique** en 1983 (Rhum Psoriasique)
- Par la suite :
 - Remise en cause de cette entité
 - Diagnostic d'élimination
 - Case report
- **Pas de lien retrouvé avec la DMO**, sauf si associé à une corticothérapie ≥ 5 mg/jour

Ragab AH, et al., Cancer. 1970.

Ansell G et al., BMJ. 1983.

Buckley LM, et al. J Rheumatol. 1997.

Ozen G, et al. Ann Rheum Dis. 2019.

Minaur NJ, et al. Rheumatology. 2002.

Premiers cas décrits



Ragab AH, et al., *Cancer*. 1970.

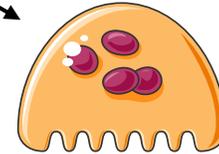
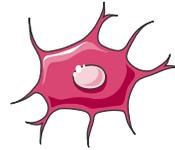
Stanisavljevic S, et al. *Clin Orthop Relat Res*. 1977.

Schwartz AM, et al. *Skeletal Radiol*. 1984.

Physiopathologie évoquée

Modèles *in vitro* et *in vivo*

Méthotrexate



- **Diminution de l'activité ostéoblastique**
- Diminution de la Ph alcaline
- Diminution de la différenciation
- Diminution de la voie Wnt (augmentation Dkk1 et sFRP-1)
- Effet rémanent (170 jours)

- **Augmentation de l'apoptose des ostéocytes**
- Diminution de la taille des dendrites
- Diminution de la résistance aux contraintes mécaniques

- **Augmentation de la formation et de la fonction ostéoclastique**
- Augmentation du TNF α et de NF- κ B
- Augmentation du RANKL
- Effet rémanent (170 jours)

Cas rennais publiés

- 5 Cas entre 2005 et 2019, 100% de femmes
- Age entre 51 et 64 ans
- 3 polyarthrites rhumatoïdes, 1 psoriasis, 1 sclérose en plaque
 - pathologie sous jacente **peu active au moment du diagnostic de fracture**
- 4/5 avec ostéoporose densitométrique, Rx normale dans 40% des cas
- Expression de la fracture par des douleurs **mécaniques**

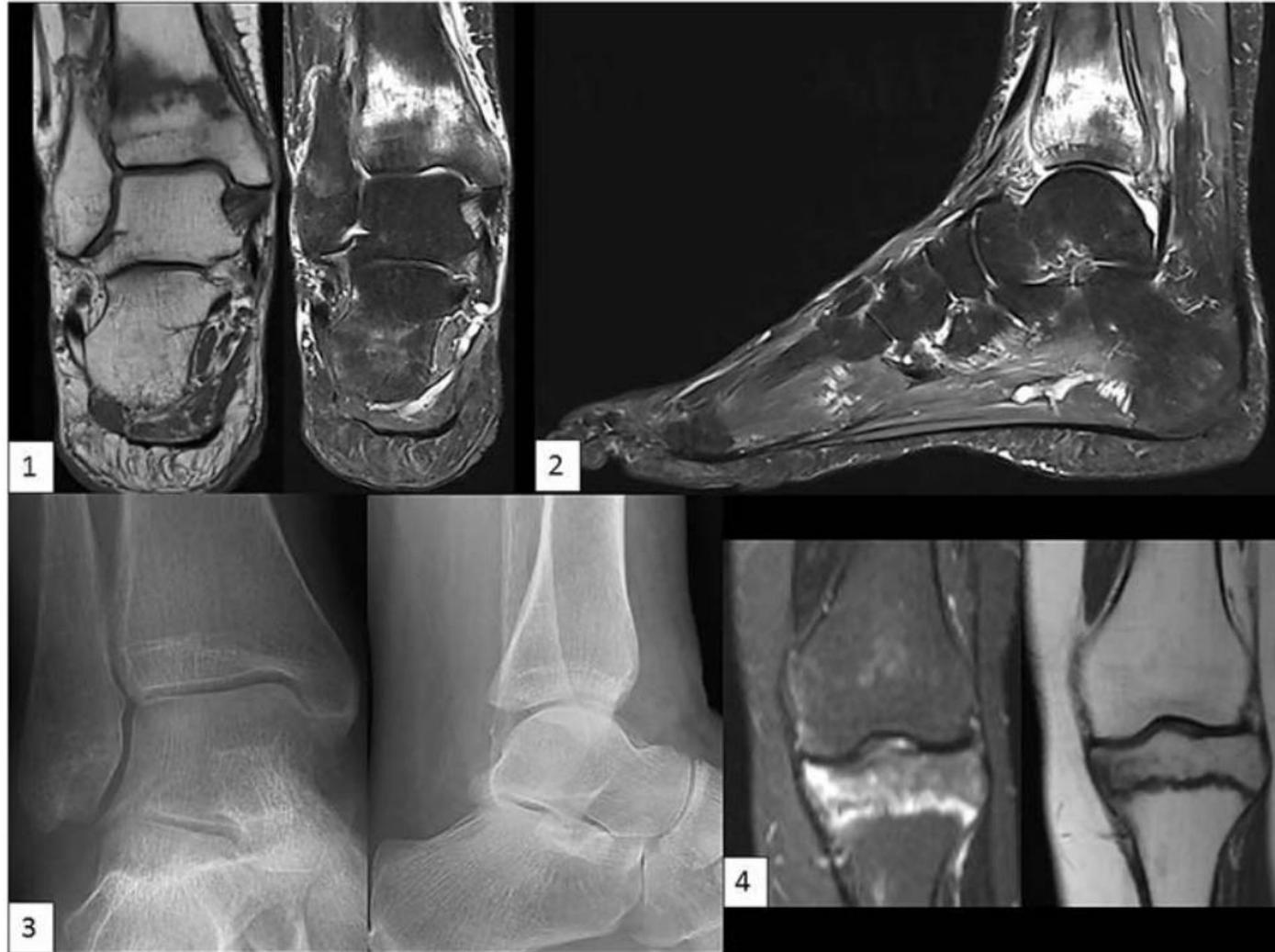
Description des cas

Table 1 Characteristics of cases reported in this study. *F* female, *MS* multiple sclerosis, *RA* rheumatoid arthritis, *CTC* corticoids (prednisone), *CM* cumulative dose, *O* oral, *SC* sub-cutaneous, *ND* no data, *LS* lumbar spine, *FN* femoral neck, *TH* total hip, *BP* bisphosphonates

Sex	Age*	Underlying disease	Dose* (mg/w)	CM (g)	CTC* (mg/d)	Route	MTX duration (years)	Fractures location	X-Ray	Scintigraphy	MRI	T-Score (DS)/BMD (g/cm ²) LS	T-Score (DS)/BMD (g/cm ²) FN	T-Score (DS)/BMD (g/cm ²) TH	Treatment
F	51	MS	10	7.7	No	O	15	Bilateral Distal Tibial Metaphysis	Yes	Yes	Yes	-2.6/0.766	-2.5/0.566	-2.2/0.674	Stop MTX/BP
F	55	RA	15	10.8	2	O	15	Distal Femoral Metaphysis and Proximal Tibia	No	ND	Yes	-3.2/0.695	-3.5/0.464	-3.6/0.508	Stop MTX/Denosumab
F	56	RA	25	9.6	3	SC	10	Bilateral Distal Tibial Metaphysis	No	ND	Yes	-1.7/0.834	-2.8/0.530	-2.2/0.647	Stop MTX/BP
F	64	RA	20	10.6	No	SC	11	Unilateral Proximal Tibial Metaphysis	Yes	Yes	ND	-2.3/0.797	-3.3/0.480	-3.0/0.580	Stop MTX/BP
F	53	Psoriasis	25	4.8	No	SC	4	Bilateral Proximal Tibial Metaphysis	Yes	ND	Yes	-1.1/ND	-1.7/ND	-1.7/ND	Stop MTX

*At diagnosis

Imagerie des cas

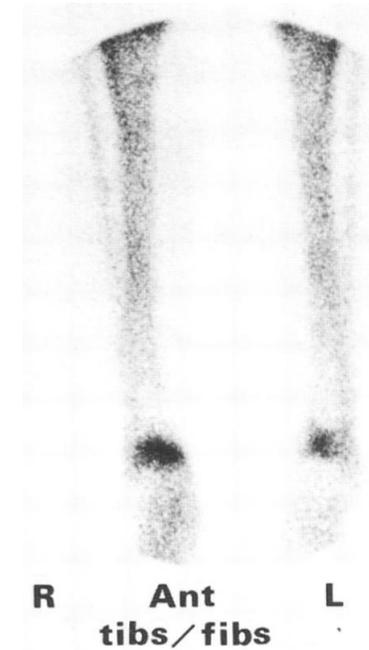
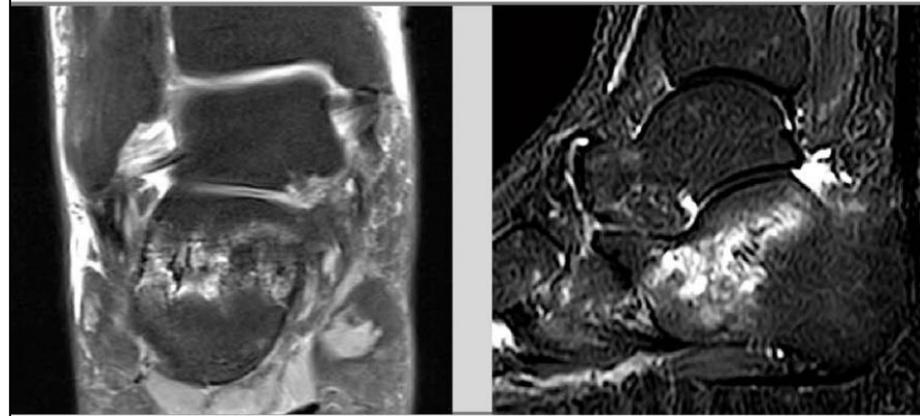
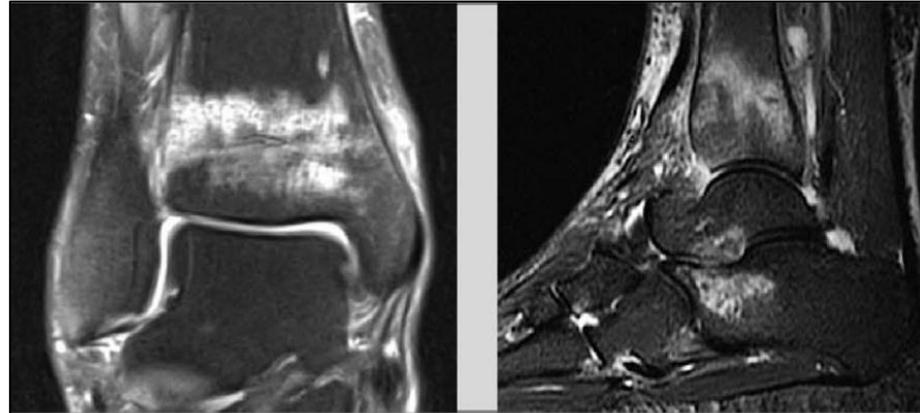


Cas de la littérature

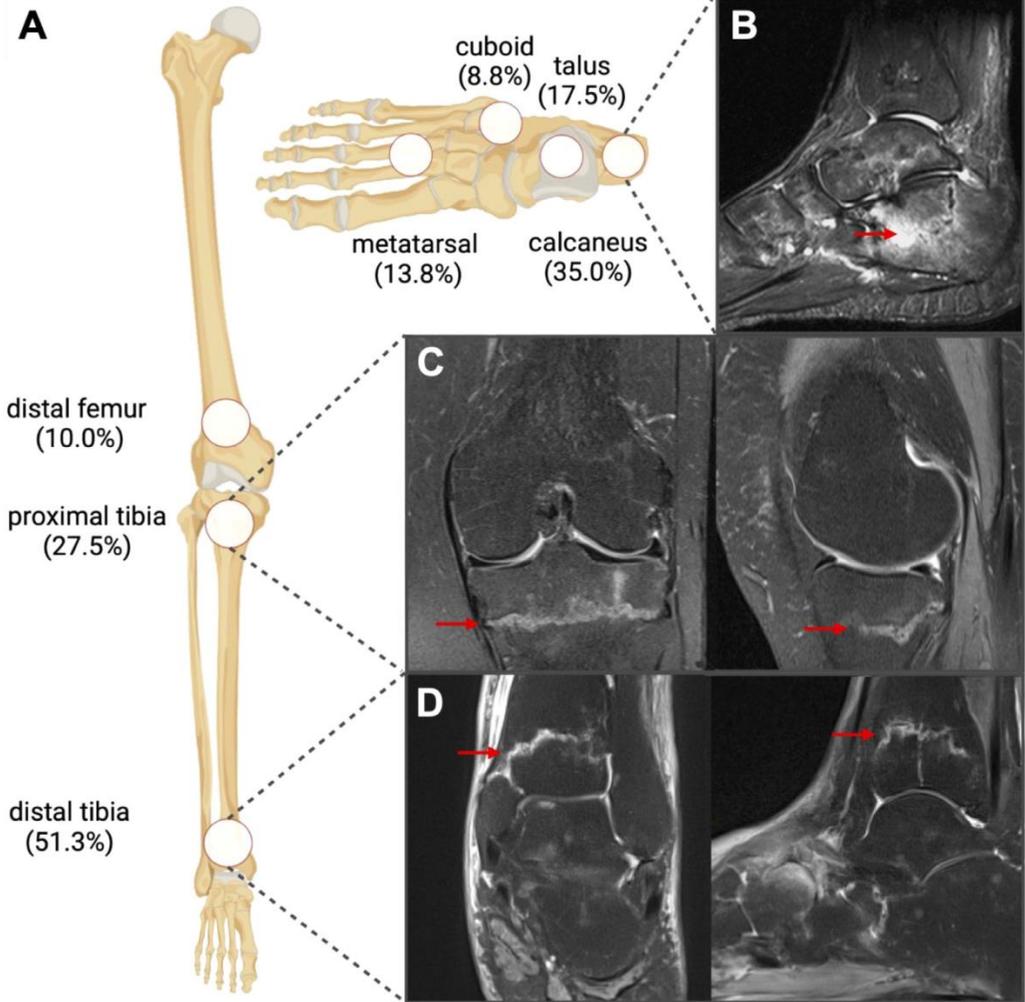
<i>Women, n (%)</i>	26/30 (87)
<i>Age (years) mean \pm SD</i>	61 \pm 10
<i>Underlying disease, n (%):</i>	
• Rheumatoid arthritis	18 (60)
• Psoriasis	9 (30)
• Other	3 (10)
<i>Duration of underlying disease (in year) \pm SD</i>	16 \pm 10

<i>MTX osteopathy features</i>	
<i>Fracture location n (%)</i>	
• Lower limb	30 (100)
<i>Fracture location n (%)</i>	
• Distal tibia	16 (53)
• Proximal Tibia	8 (27)
• Metatarsal bones	3 (10)
<i>Clinical presentation n (%)</i>	
• Mechanical pain	20 (67)
• Swelling	14 (47)
<i>MTX-treatment</i>	
• Mean duration of treatment (years) \pm SD	7.1 \pm 4.8
• Cumulative MTX doses (grams) \pm SD	5.4 \pm 4.4
• Oral way n (%)	10 (33)
• Subcutaneous way n (%)	7 (23)

Imagerie dans la littérature



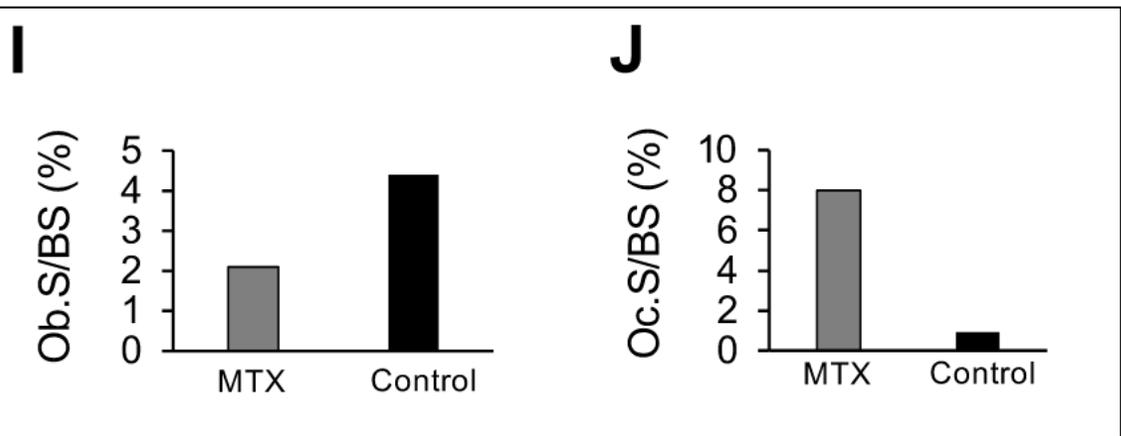
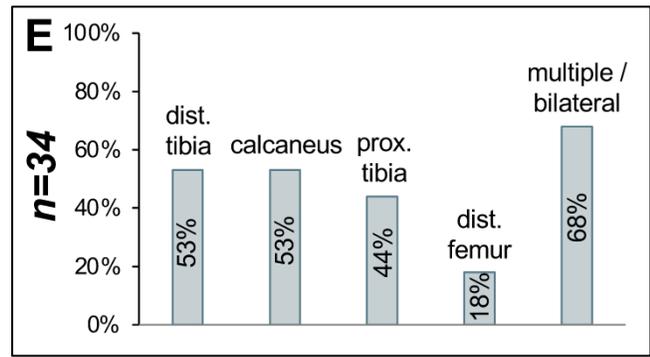
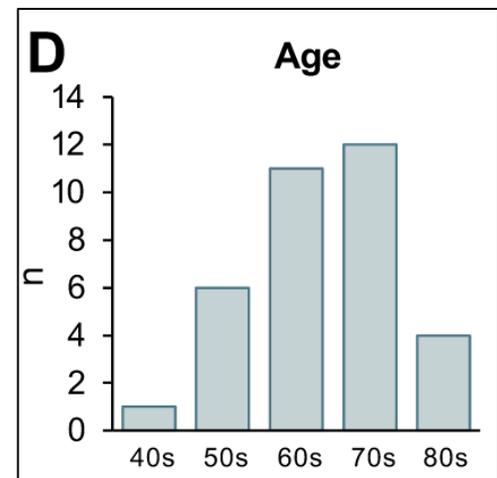
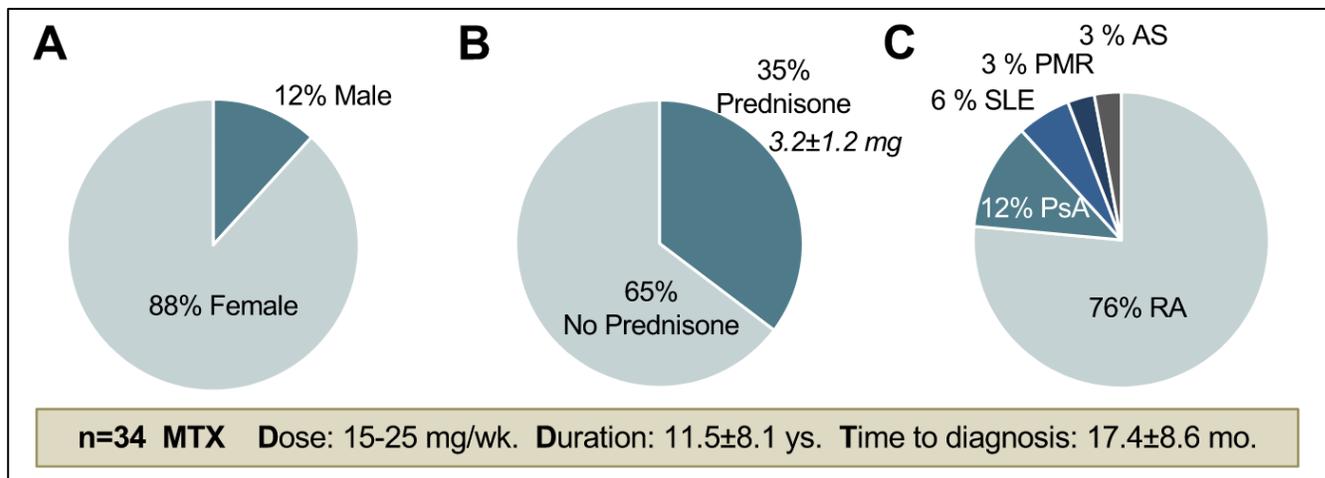
Review récente avec résultats concordants



Plus grosse cohorte publiée récemment

- Etude rétrospective
- 34 patients avec ostéopathie au méthotrexate (traitement > 3 ans)
- Bilan phosphocalcique, DMO et IRM, HR-pQCT (30/34), Cone Beam
- 4 biopsies osseuses
- 10 patients suivis avec HR-pQCT

Population de la plus grosse cohorte (publiée récemment)



- 61 % d'ostéoporose densitométrique
- 2 patients avec 25OH vit D <20, 10 < 30ng/ml
- Tb.N normal, diminution Tb.Th et cortical BMD
- ↑ ostéoclastes/↓ ostéoblastes (N et surface)

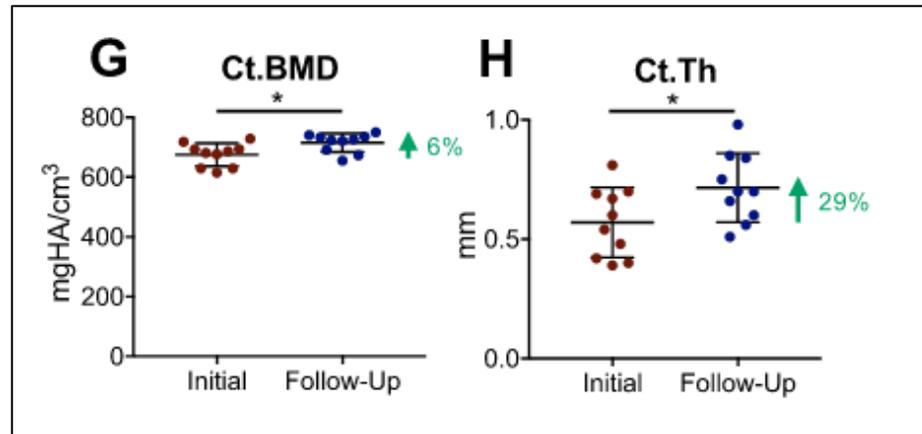
Suivi des patients

Table 1 BMD and corresponding *T*-scores assessed by DXA in the lumbar spine (LS) and hip of ten patients with follow-up measurements

Pat.	Time interval (yr.)	MTX	Specific therapy	CC	BMD LS			<i>T</i> -score LS			BMD hip			<i>T</i> -score hip		
					Initial	Follow-up	Change (%)	Initial	Follow-up	Change (SD)	Initial	Follow-up	Change (%)	Initial	Follow-up	Change (SD)
1	1.5	DIS	DATA	++	1.027	1.012	-1.5	-1.3	-1.3	±0.0	0.810	0.831	+2.6	-1.4	-1.2	+0.2
2	2.3	CON	DATA	+	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0.671	0.660	-1.6	-3.2	-3.6	-0.4
3	4.0	DIS	DATA	+	0.869	0.957	+10.1	-2.8	-2.0	+0.8	0.675	0.686	+1.6	-2.7	-2.6	+0.1
4	4.0	DIS	DATA	++	1.121	1.054	-6.0	-0.8	-0.9	-0.1	0.689	0.717	+4.1	-2.6	-2.2	+0.4
5	3.8	DIS	DATA	++	0.709	0.788	+11.1	-3.8	-2.4	+1.4	0.717	0.726	+1.3	-2.4	0.1	+2.5
6	1.6	DIS	no	++	0.713	0.764	+7.2	-4.0	-3.6	+0.4	0.609	0.580	-4.8	-3.3	-3.5	-0.2
7	1.0	DIS	DATA	++	0.950	0.962	+1.3	-1.8	-1.7	+0.1	0.784	0.797	+1.7	-1.6	-1.5	+0.1
8	1.6	DIS	no	+	0.743	0.785	+5.7	-3.5	-3.3	+0.2	0.660	0.689	+4.4	-2.7	-2.4	+0.3
9	1.0	DIS	DATA	+	1.028	1.078	+4.9	-1.1	-0.7	+0.4	0.779	0.864	+10.9	-1.8	-1.1	+0.7
10	5.0	CON	TPT→D'mab	+	0.988	0.961	-2.7	-1.8	-1.8	±0.0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Changes are presented as percent (%) or standard deviation (SD)

Yr. years, *DIS* discontinued, *CON* continued, *DATA* denosumab and teriparatide, *D'mab* denosumab, *TPT* teriparatide, *CC* clinical course (+/+ major/minor clinical improvement), *n/a* not available due to previous orthopedic surgery such as spondylolysis or hip replacement



Conclusion et messages à retenir

- Y penser devant douleurs de **membres inférieurs**, plutôt **mécaniques**, non expliqué par le rhumatisme
- Intérêt **scintigraphie ou IRM** centrées, **Radiographie** mise en défaut
- Traitement **peu standardisé** :
 - Souvent arrêt MTX et BP
 - Bi thérapeutique : Tériparatide et Denosumab

Projet et perspectives

- Projet rétrospectif multicentrique au sein du GRIO
- **But : décrire la pathologie sur une grande cohorte de malade**
- Inclusion des cas suspects : la présentation clinique et des caractéristiques en imagerie, en l'absence de diagnostic différentiel retenu
- Intégration des données démographiques, biologiques, densitométriques, données du suivi

Protocole envisagé

- Envoi lettre de **non opposition** aux patients identifiés
- Recueil **standardisé** (proposition des données sur excel, transmis si inclusion)
- Envoi **des dossiers par mail** : francois.robin@chu-rennes.fr
- Recueil des cas en rétrospectif avec **deadline 01/2024**
- Essai de suivi (recueil DMO et évaluation clinique)

Merci de votre attention

Physiopathologie évoquée

Modèles cellulaires

MC3T3 : Diminution dose-dépendante de l'expression de Ph alcaline, diminution dose dépendante de la minéralisation à J21

Cellules humaines : Diminution de la résistance aux contraintes mécaniques

Physiopathologie évoquée

Modèles animaux

Augmentation du recrutement ostéoclastique et diminution de l'activité ostéoblastique pour injection intra-péritonéale pendant 16 semaines, avec objectif de $0,6 \mu\text{M} \pm 0,1$, ostéopénie axiale et périphérique

Apoptose ostéocytaire et chondrocytaire, diminution de la quantité osseuse (primary et secondary spongiosa), diminution de l'épaisseur de la plaque de croissance

Effet persistant de diminution du volume osseux, de l'activité ostéoblastique et de l'augmentation de l'activité ostéoclastique après arrêt du traitement (170 jours)

Réduction de la formation osseuse, diminution de la fonction ostéoblastique, augmentation de la formation et de la fonction ostéoclastique. Efficacité de l'acide folinique pour protéger la croissance osseuse.

Augmentation de la résorption osseuse par augmentation du $\text{TNF}\alpha$ et de $\text{NF-}\kappa\text{B}$, augmentation RANKL

Augmentation de l'apoptose des ostéocytes, diminution de la taille des dendrites

Augmentation de la vitesse du remodelage osseux

Diminution de la voie Wnt avec augmentation de l'expression des antagonistes (Dkk1 et sFRP-1)

Physiopathologie évoquée

Cohorte

- Pas de diminution de la DMO, sauf si associé à une corticothérapie ≥ 5 mg/jour