



Groupe Francophone de  
Recherche sur la Sclérodermie



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

# Développer de nouveaux outils pour le diagnostic de la Sclérodermie et de la Polyarthrite Rhumatoïde

Fanny Arnoux, PhD student

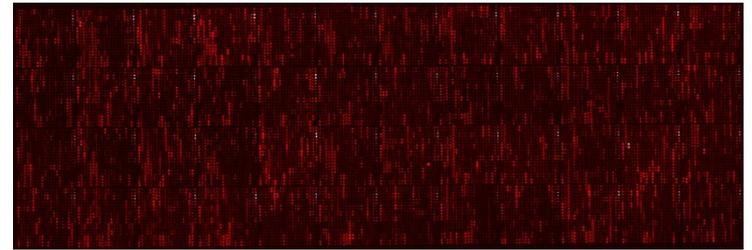
Laboratoire d'Immunogénétique de la Polyarthrite Rhumatoïde  
INSERM UMR 1097

# Sclérodermie (SSc) et Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

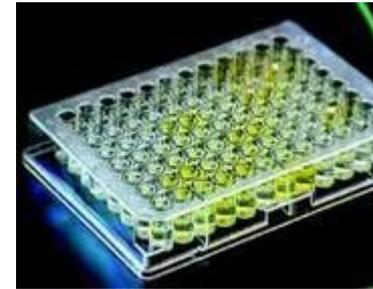
	<b>SSc</b>	<b>PR</b>
<b>Prévalence mondiale</b>	3 à 24 pour 100 000	0,5 à 1 pour 100
<b>Prédominance des femmes</b>	3-14 femmes/ 1 homme	3 femmes / 1 homme
<b>caractéristiques</b>	Atteinte vasculaire précoce excès de synthèse de collagène Fibrose tissulaire	Destruction des articulations
<b>Principaux auto-anticorps</b>	SSc cutanée limitée 65% ACA SSc cutanée diffuse 40% ATA	ACPA 60% des patients
<b>Problème posé</b>	<b>Difficulté de diagnostic des patients SSc sans ACA/ATA</b> <b>30% = <u>Ab négatifs</u></b>	<b>Difficulté de diagnostic des patients PR sans ACPA</b> <b>30%</b> <b>Difficulté de diagnostic des PR débutantes</b>

# Méthode d'identification de nouveaux auto-anticorps

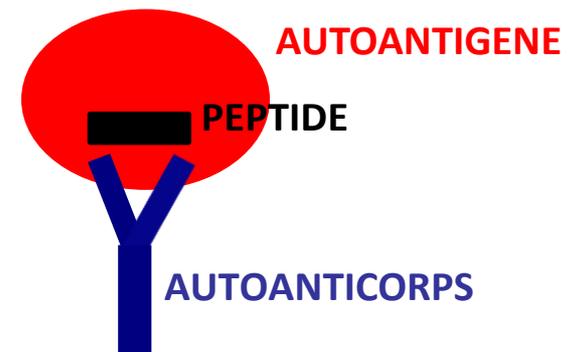
1. Identifier les autoantigènes reconnus : **Puces à protéine** contenant 8000 protéines humaines  
**Technique sensible mais coûteuse**



2. Valider sur plus de patients et de contrôles : **ELISA** (technique de détection classique)



3. Définir les peptides reconnus au sein des autoantigènes : **cartographie épitopique**  
Protéine découpée en peptides de 20 aa chevauchants sur 10 aa



# Découverte de 3 nouveaux auto-antigènes

- **THEX1** (Three prime Histone mRNA EXonuclease 1) est une 3'-5' exoribonucléase impliquée dans la dégradation des ARN messagers des histones : auto-antigène des **patients SSc Ab négatifs**
- **WIBG** (within BGCN homolog Drosophila) est une ribonucléoprotéine impliquée dans l'épissage des ARN messagers : auto-antigène des **PR débutantes** (de moins d'un an d'évolution)
- **BRAF** (v raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1 catalytic domain) est une sérine thréonine kinase impliquée dans la voie d'activation des MAP kinases, qui intervient dans l'inflammation : auto-antigène des **PR qui n'ont pas d'ACPA**

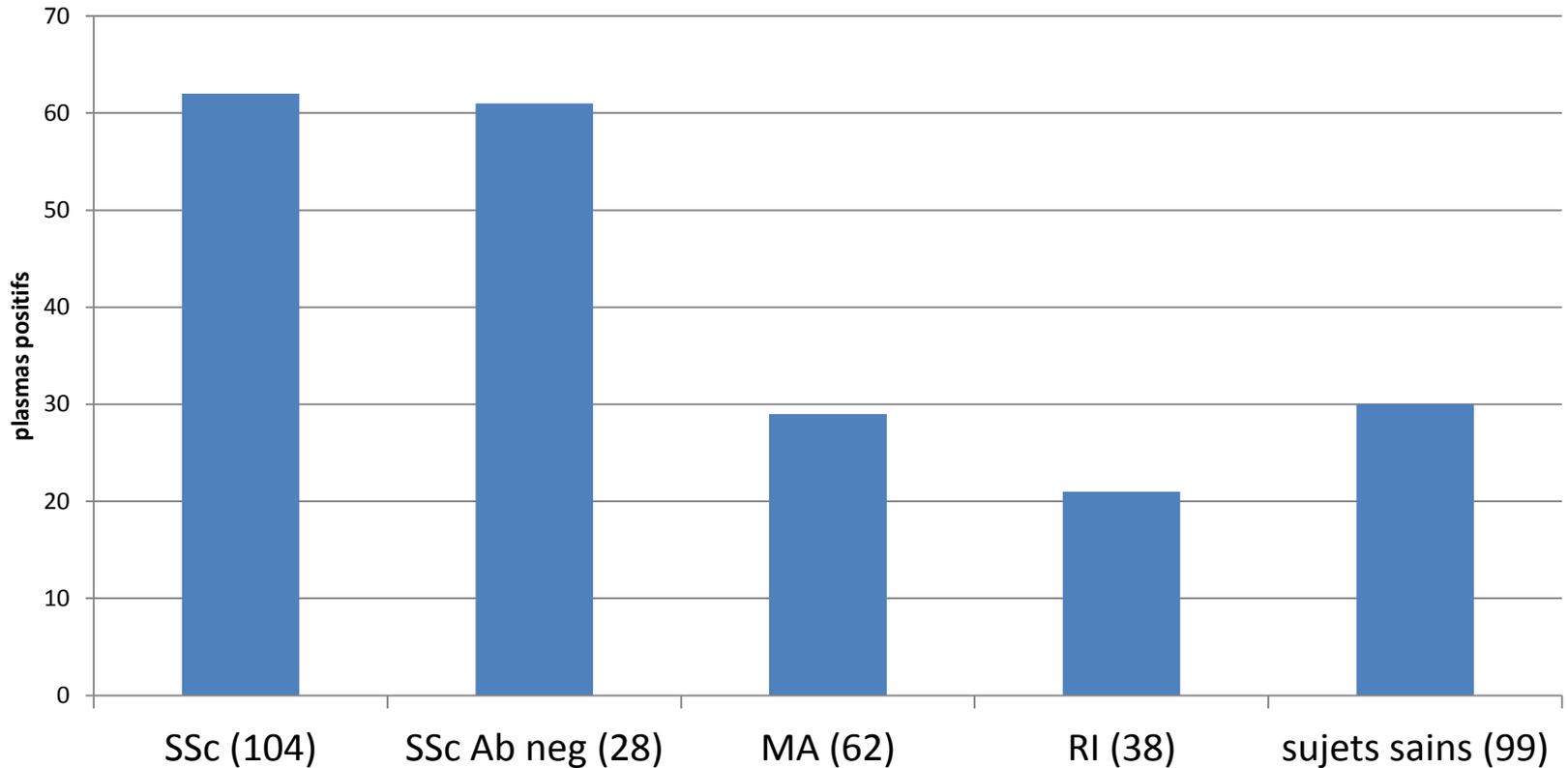
# Etat de la question

	<b>THEX1</b>	<b>WIBG</b>	<b>BRAF</b>
<b>1. Puce à protéines</b>	62% SSc Ab négatifs 0% des contrôles	33% PR débutantes 5% PR > 5ans 2% des contrôles	30% PR sans ACPA 5% des contrôles
<b>2. ELISA</b>	<b>Confirmé mais manque Ab neg et MA</b>	<b>Confirmé mais manque MA</b>	Confirmé
<b>3. Cartographie épitopique</b>	<b>À faire</b>	<b>À faire</b>	<b>P25 à confirmer sur plus de patients</b>

Ab neg : SSc sans ATA ni ACA

MA : maladies auto-immunes

# Résultats ELISA protéine THEX1



SSc : sclérodermies

SSc Ab neg : SSc sans ATA ni ACA

MA : autres maladies auto-immunes

RI : rhumatismes inflammatoires

**La protéine THEX1 est un bon marqueur de la SSc et des SSc Ab neg**

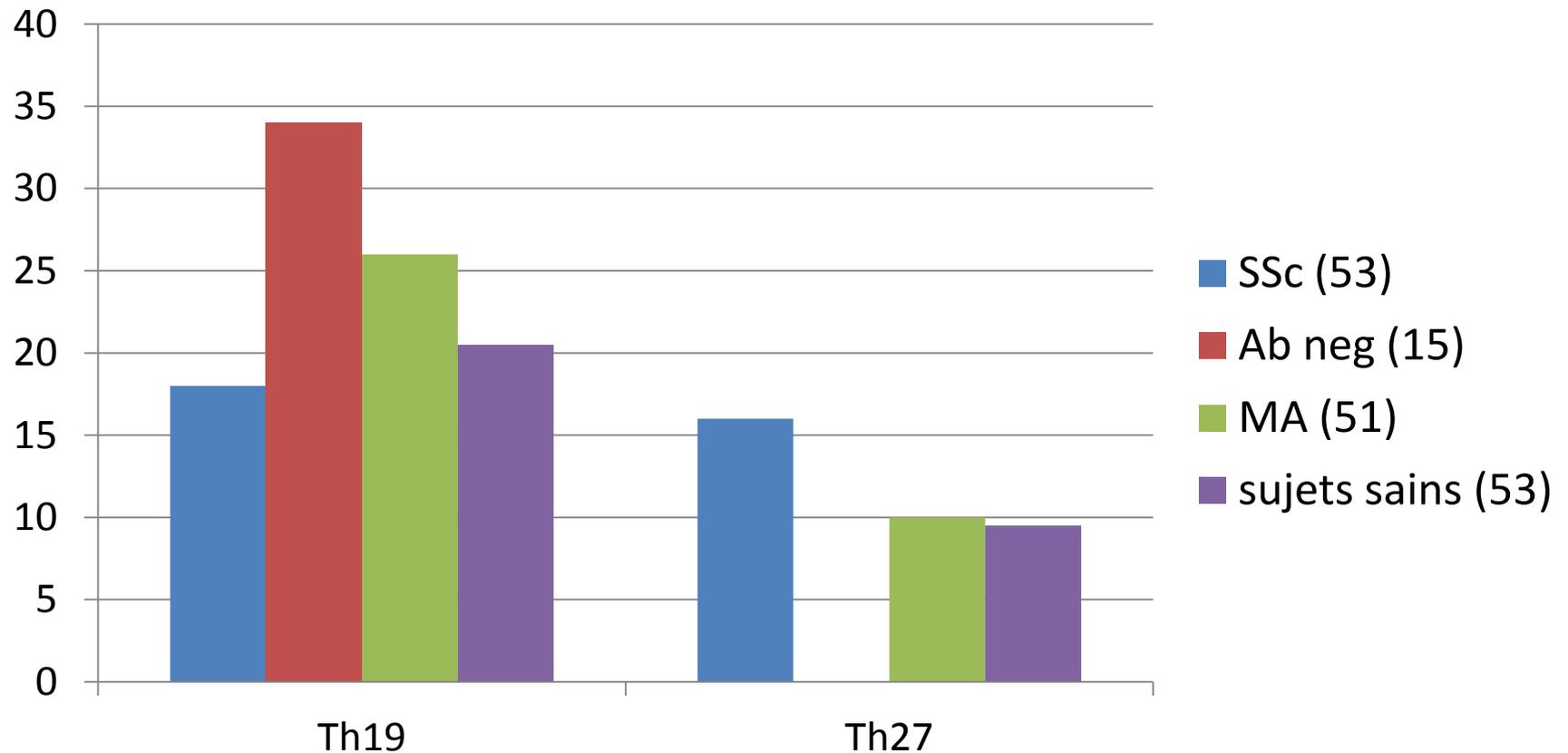
# Résultats cartographie épitopique THEX1

	SSc										MA							Sujets Sains									
	SSc 1	SSc 2	SSc 3	SSc 4	SSc 5	SSc 6	SSc 7	SSc 8	SSc 9	SSc 10	MA 1	MA 2	MA 3	MA 4	MA 5	MA 6	MA 7	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8	S 9	
Th14																											
Th15																											
Th16																											
Th17																											
Th18																											
Th19	■					■				■	■	■		■							■		■				
Th20					■																						
Th21																											
Th22																											
Th23																											
Th24																											
Th25																											
Th26																											
Th27		■															■										
Th28																											
Th29																											

Deux peptides semblent intéressants : Th19 et Th27

→ À confirmer sur plus de patients

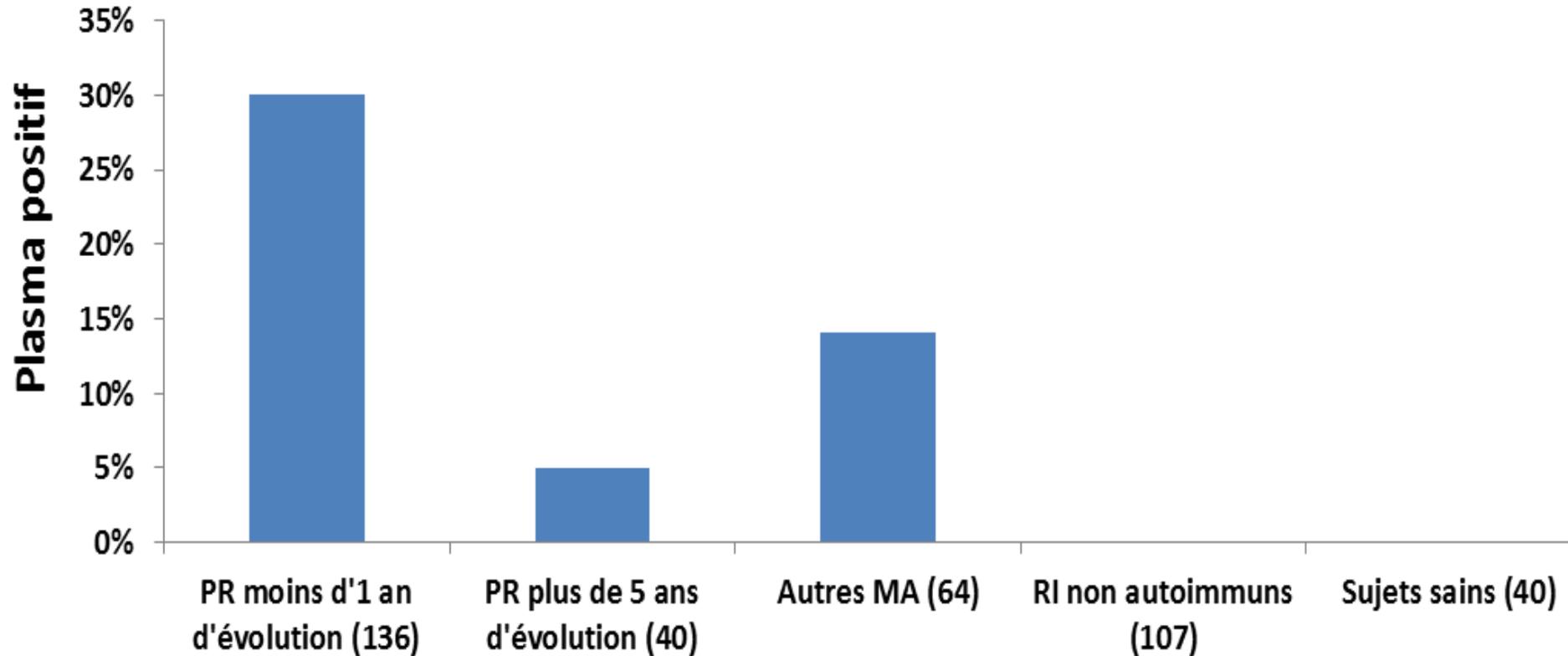
# Résultats cartographie épitopique THEX1



Aucun des deux peptides n'est spécifique des patients SSc ou SSc  
Ab neg

→ La protéine THEX1 reste le meilleur marqueur des patients SSc  
et Ab neg

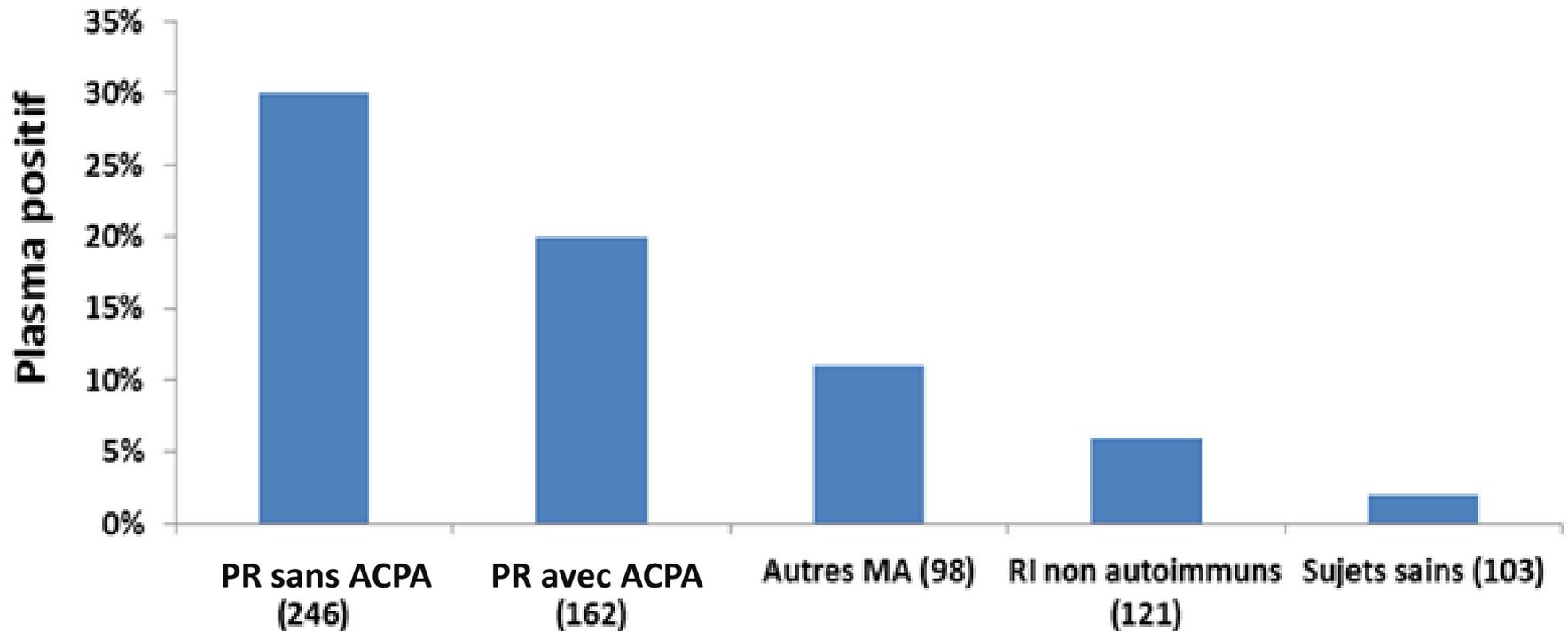
# Résultats ELISA protéine WIBG



La protéine WIBG identifie **30% des PR débutantes** versus 4% des contrôles ( $p < 10^{-7}$ , 136 PR débutantes versus 211 contrôles)



## Résultats cartographie épitopique de BRAF : le peptide P25



Ce peptide identifie **30% des PR qui n'ont pas d'ACPA** versus 6% des contrôles ( $p < 10^{-7}$ , 246 PR sans ACPA versus 322 contrôles).

## Conclusions

- ✓ **THEX1** est un bon marqueur identifiant les patients SSc Ab négatifs
- 2012: EP11028: Method diagnostic of Scleroderma.
  
- ✓ **le peptide P25 de BRAF** est un bon marqueur des PR sans ACPA

# Conclusions

- ✓ **WIBG** est un bon marqueur identifiant les PR débutantes, ainsi que **le peptide P22**
- 2011: EP11305584.2: Method for the diagnosis of early rheumatoid arthritis.

Charpin et al. *Arthritis Research & Therapy* 2013, **15**:R78  
<http://arthritis-research.com/content/15/4/R78>



**RESEARCH ARTICLE**

**Open Access**

## New autoantibodies in early rheumatoid arthritis

Caroline Charpin<sup>1,2</sup>, Fanny Arnoux<sup>1</sup>, Marielle Martin<sup>1</sup>, Eric Toussirot<sup>3</sup>, Nathalie Lambert<sup>1</sup>, Nathalie Balandraud<sup>1,2</sup>, Daniel Wendling<sup>3</sup>, Elisabeth Diot<sup>4</sup>, Jean Roudier<sup>1,2</sup> and Isabelle Auger<sup>1\*</sup>

# Laboratoire d'Immunogénétique de la Polyarthrite Rhumatoïde INSERM UMR 1097



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille



Groupe Francophone de  
Recherche sur la Sclérodermie



**Marseille**: Sce de Rhumatologie, Sainte Marguerite, Nathalie Balandraud, Jean Roudier ; Sce Médecine Interne, La Conception, Laurent Chiche et Nathalie Bardin, Jean-Robert Harlé ; Sce Médecine Interne, Hôpital Nord, Brigitte Granel ; Centre d'Examen de la Santé CESAM 13, Rémi Didelot

**Besançon** : Sce Rhumatologie CHU Jean Minjoz, Eric Toussirot et Daniel Wendling.

**Toulouse** : UMR 5165, Léonor Nogueira et Guy Serre.

**Evry** : Laboratoire Européen de Recherche sur la PR, Elisabeth Petit et François Cornelis.

**Tours** : Sce Médecine Interne, CHU Bretonneau, Elisabeth Diot.

**Lille** : Sce Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, Eric Hachulla.

**Paris** : Sce Médecine Interne, Hôpital Saint-Antoine, Jean Cabane, Kiet Phong Tiev ; Sce Médecine Interne, Hôpital Saint-Louis, Dominique Farge Bancel