



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

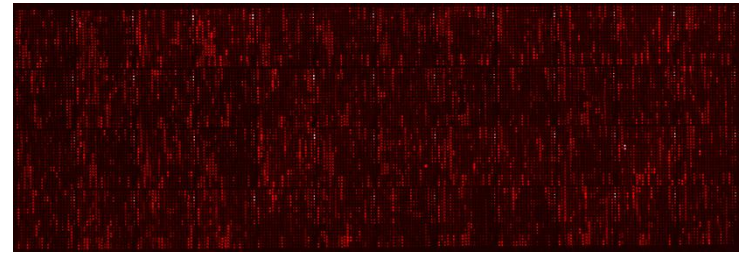
Laboratoire d'Immunogénétique de la Polyarthrite Rhumatoïde
INSERM UMR 1097

Sclérodermie (SSc) et Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

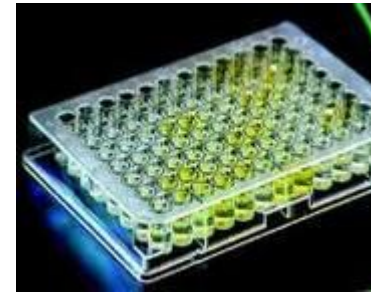
	SSc	PR
Prévalence mondiale	3 à 24 pour 100 000	0,5 à 1 pour 100
Prédominance des femmes	3-14 femmes/ 1 homme	3 femmes / 1 homme
caractéristiques	Atteinte vasculaire précoce excès de synthèse de collagène Fibrose tissulaire	Destruction des articulations
Principaux auto-anticorps	SSc cutanée limitée 65%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

Méthode d'identification de nouveaux auto-anticorps

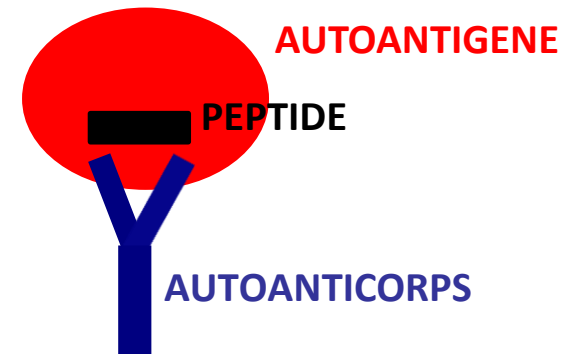
1. Identifier les autoantigènes reconnus : **Puces à protéine** contenant 8000 protéines humaines
Technique sensible mais coûteuse



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**

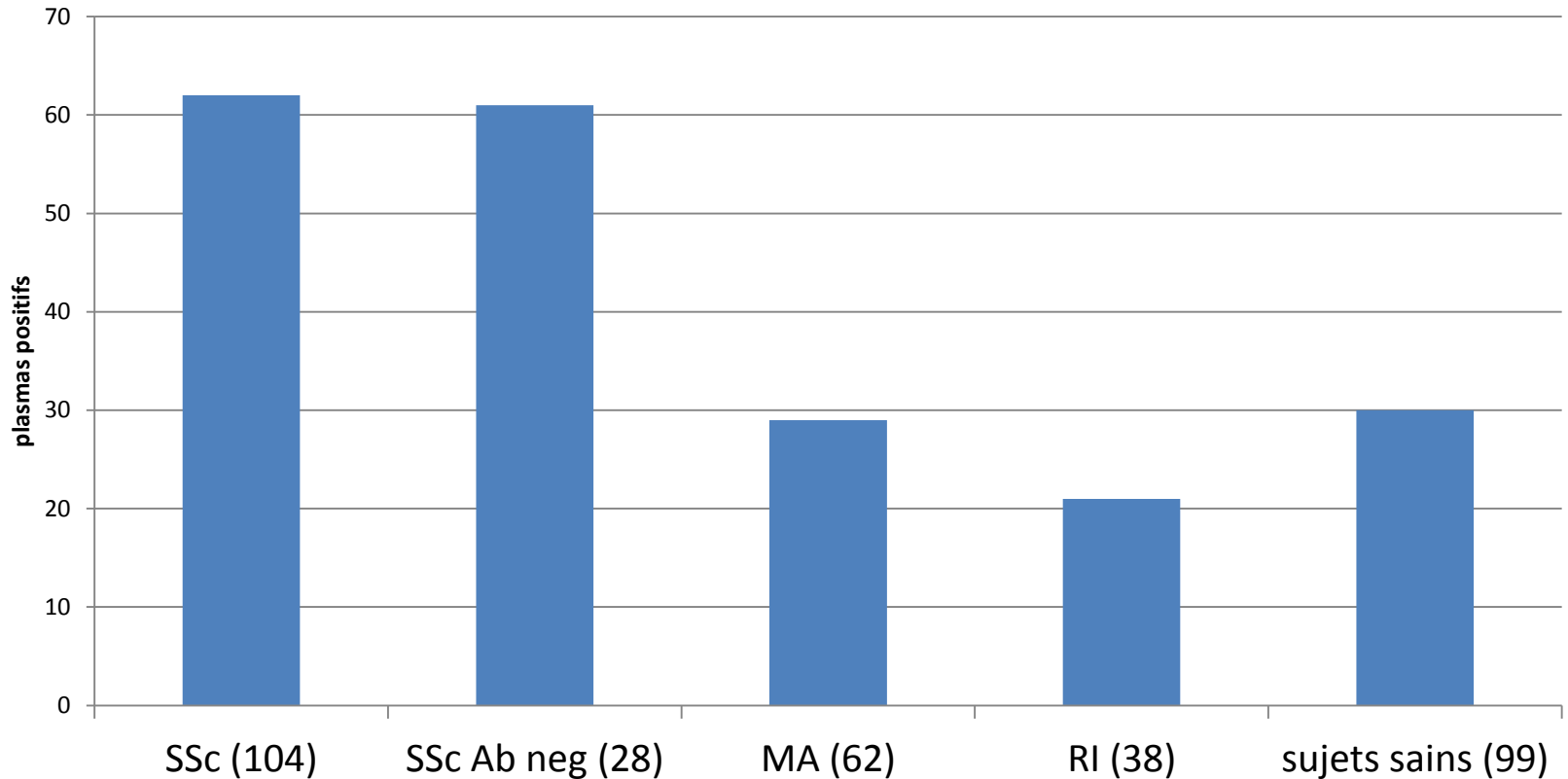
Etat de la question

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

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

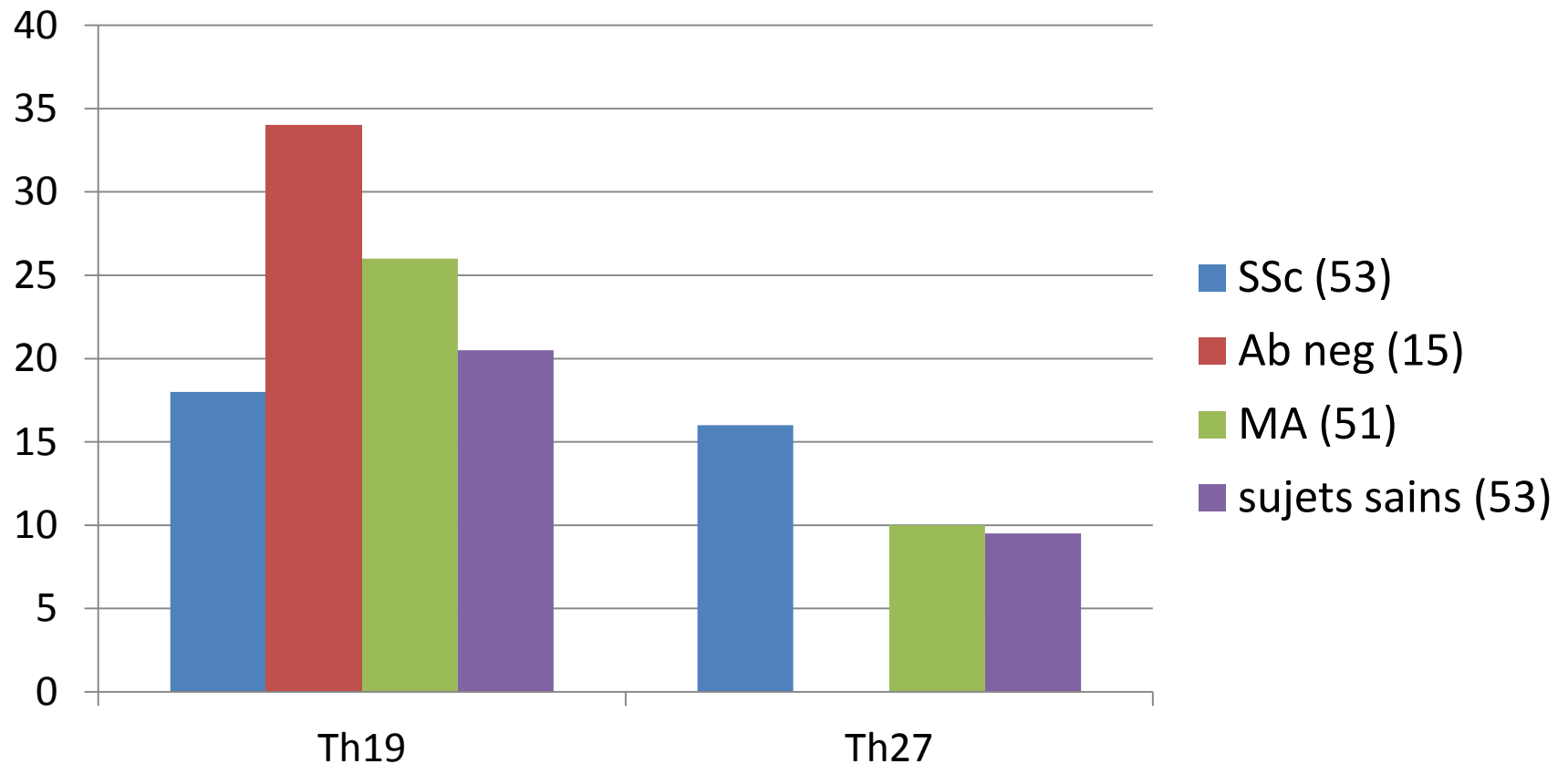
Résultats cartographie épitopique THEX1

	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

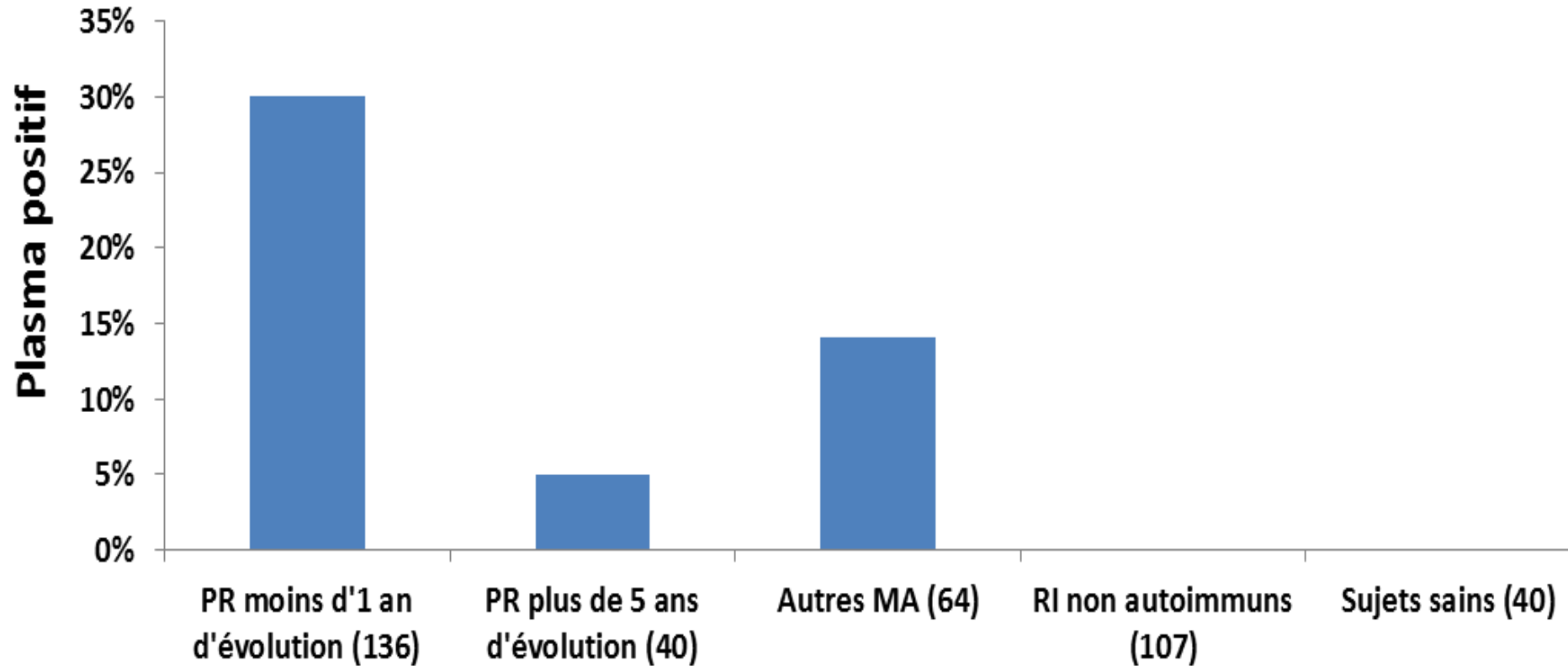
Résultats cartographie épitopique THEX1



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

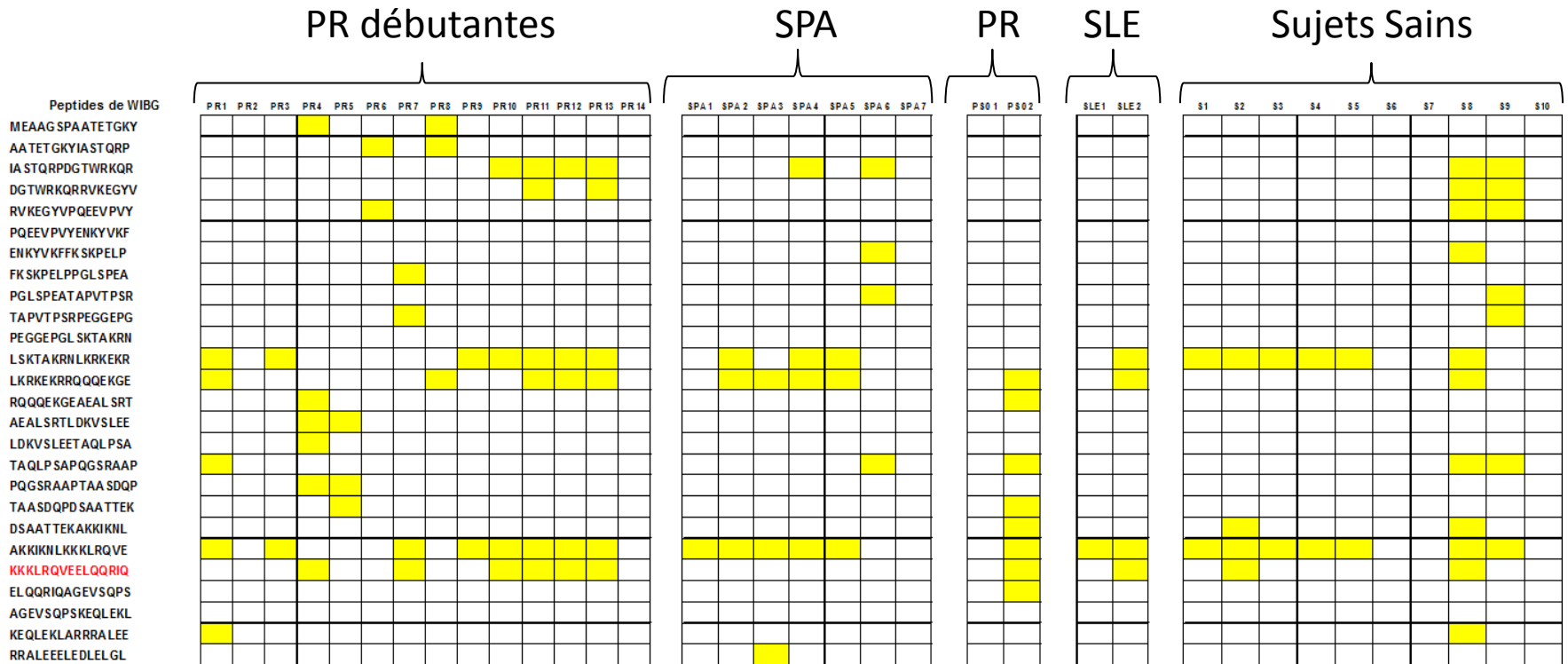
→ La protéine THEX1 reste le meilleur marqueur des patients SSc
et Ab neg

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 WIBG

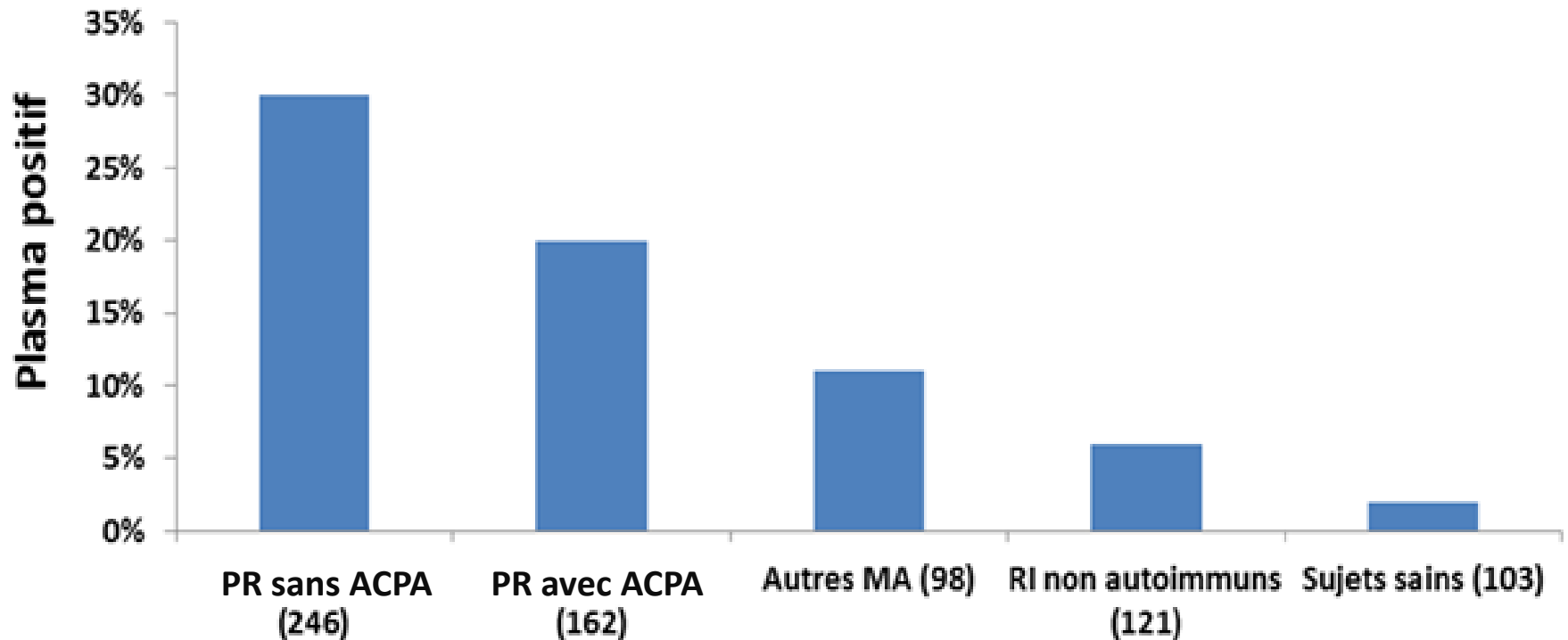


Fixation des autoanticorps

- PR: polyarthrite rhumatoïde
- SPA: spondylarthrite ankylosante
- PSO: rhumatisme psoriasique
- SLE: lupus
- S: sujets sains

le peptide P22, identifie 43% des PR débutantes versus 19% des 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^{1,2}, Fanny Arnoux¹, Marielle Martin¹, Eric Toussirot³, Nathalie Lambert¹, Nathalie Balandraud^{1,2}, Daniel Wendling³, Elisabeth Diot⁴, Jean Roudier^{1,2} and Isabelle Auger^{1*}

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