

Caractérisation de nouveaux biomarqueurs de la Polyarthrite Rhumatoïde dans le tissu synovial, le liquide synovial et le sérum : Intérêt des protéines de la famille S100

Athan Baillet^{1&2}, Anne Dumolard¹, Laurent Grange^{1&2}, Sophie Leguen-Guegan¹, Philippe Gaudin^{1 &2} et Robert Juvin¹

¹ Clinique de Rhumatologie, Hôpital Sud, GRENOBLE.

² GREPI-TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, Hôpital A. Michallon, GRENOBLE.

OBJECTIFS : Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (PR) est souvent retardé par le manque de biomarqueur sensible et spécifique de cette maladie. La membrane synoviale étant un tissu clé dans la physiopathologie de cette pathologie, nous avons recherché l'existence de protéines spécifiques de la PR dans le tissu et le liquide synovial mais aussi dans le sérum de patients souffrant de PR mais aussi d'arthrose (OA) et de synovite non rhumatoïde par analyse protéomique.

MATERIELS ET METHODES : Le profil protéique du liquide synovial de 65 patients (30 PR, 17 OA, 18 synovites non rhumatoïde), ainsi que le profil protéique sérique de 31 patients (14 PR, 7 OA, et 10 synovites non rhumatoïde) a été étudié par SELDI-TOF (Surface Enhanced Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight). Les deux types d'échantillons ont été chargés sur 4 types de surfaces chromatographiques: Echange d'anions (Q10), échange de cations (CM10), affiné pour nickel (IMAC-Ni) et le Cuivre (IMAC-Cu). Après incubation et lavages le poids moléculaire des protéines liées à la surface est déterminé par spectrométrie de masse. Des coupes de membranes synoviales (10µm) de 30 patients (7 PR, 8 OA, 10 synovites non rhumatoïdes et 5 normales) ont été déposées directement sur différents types de surfaces : CM10, Q10 et H50 (surface hydrophobe). Après purification les biomarqueurs ont été séquencés et caractérisés par MALDI-TOF. L'analyse statistique de l'intensité des pics dans les différentes populations a été menée par un test U de Mann et Whitney.

RESULTATS : Parmi les 74 pics protéiques du liquide synovial dont l'intensité est statistiquement différente entre le groupe PR et OA et les 27 pics qui sont différemment exprimés dans le liquide synovial de PR et de synovite non rhumatoïde, les trois biomarqueurs les plus surexprimés dans le groupe PR sont des protéines dont le poids moléculaire est respectivement 10840 Da, 10440 Da et 13330 Da. Ils correspondent à trois membres de la famille S100, respectivement S100A8, S100A12 et S100A9. Leur expression est dix à quinze fois plus importante dans le liquide synovial de PR vs. OA (3.8 ± 3.3 vs. 0.23 ± 0.26 , $p = 3.5 \times 10^{-6}$ pour S100A9, 5.2 ± 4.3 vs. 0.5 ± 0.6 , $p = 2.6 \times 10^{-6}$ pour S100A8 et 3 ± 3.1 vs. 0.2 ± 0.2 , $p = 1.5 \times 10^{-6}$ S100A12). La protéine S100A8, offre une sensibilité de 91% et une spécificité de 75% pour le diagnostic de PR devant une arthrite inflammatoire (5.0 ± 4.4 vs. 1.25 ± 1.2 , $p = 0.002$). Dans la membrane synoviale la sensibilité et la spécificité de ce biomarqueur sont respectivement 86% et 89%. L'intensité moyenne de la protéine S100A12 dans le liquide synovial est de 2.65 ± 1.8 dans le groupe PR et 1.27 ± 0.7 dans le groupe arthrite non rhumatoïde offrant une sensibilité de 79% et une spécificité de 64% pour le diagnostic de PR.

CONCLUSION : L'analyse protéomique par SELDI TOF a permis de démontrer la surexpression dans le liquide synovial et la membrane synoviale de PR de protéines de la famille S100.

Mots clés en français : Biomarqueurs, Protéomique, Polyarthrite Rhumatoïde, Liquide synovial, Membrane synoviale.