

Compte-rendu du Conseil scientifique Cohorte ESPOIR

Mercredi 23 Juin 2010



Étaient présents : J. Benessiano, F. Berenbaum, P. Boumier, A. Constantin, Cl. Chartier (MSD), G. Chiochia, B. Combe, J-P Daures, Ph. Dieudé, M. Dougados, B. Fautrel, X. Mariette, O. Meyer, N. Rincheval, A-C Rat, N. Rincheval, A. Saraux, Ph. Ravaud, T. Schaefferbeke

Remarques générales

La mise à jour des données présentes dans la base a été faite par Nathalie Rincheval. Il a été rappelé que la date de mise à disposition des data résultant des projets ESPOIR sera de deux ans ½ après l'intégration dans la base. Les auteurs de nouveaux projets nécessitant la mise à disposition de data de moins de 2 ans ½ pourront les obtenir après accord écrit des auteurs du projet original sous embargo. (ceci est particulièrement vrai pour les résultats radiographiques à deux ans et certaines données génétiques).

Discussion des projets pour l'appel d'offres Juin 2010

1. Xavier Mariette : les bactéries de la cavité buccale : une des causes de la polyarthrite rhumatoïde ? Confirmation de l'hypothèse et effet d'un traitement local antiseptique. 1. recherche chez des patients de la cohorte ESPOIR atteints de polyarthrite récente d'un lien entre une immunisation contre une bactérie de la cavité buccale : Porphyromonas gingivalis (P gingivalis) et la polyarthrite rhumatoïde avec anti-CCP

- La discussion a porté sur la valeur du test ELISA anti-porphyromonas gingivalis utilisé par l'équipe de Rennes : sensibilité ? spécificité ?
- Quelle est la valeur d'un test positif sachant que 30% de la population générale semble être positif et que tout individu est porteur de Porphyromonas dans son tube digestif ?
- Le test utilisé dose-t-il les IgG totales ou y a-t-il intérêt à doser aussi les IgA ?
- La réponse interféron β au travers du dosage de 3 chimiokines traduit-elle seulement une infection à Porphyromonas gingivalis ? D'autres germes du tube digestif peuvent stimuler la production d'IFN β .
- De même de nombreux germes sont porteurs de PAD capables de citrulliner l'arginine. Se focaliser sur Porphyromonas gingivalis risque de méconnaître le rôle éventuel d'autres germes bactériens.

Réponse : projet accepté

Parrains : A. Cantagrel & Th. Schaefferbeke

2. Philippe Ravaud : les bactéries de la cavité buccale : une des causes de la polyarthrite rhumatoïde ? Confirmation de l'hypothèse et effet d'un traitement local antiseptique. 2. Evaluation de l'effet 'une intervention (détartrage + bains de bouche + dentifrice) pour réduire la charge bactérienne buccale sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde : un essai randomisé niché dans la cohorte ESPOIR.

Ce projet a donné lieu à de longues discussions, soulevant trois ordres de questions :

- a) de principe : peut-on proposer des protocoles « interventionnels » sur les malades de la cohorte, au risque
 - a. de dénaturer l'histoire naturelle d'une partie des PR incluses
 - b. de transgresser un principe édicté au départ à savoir que les patients peuvent entrer dans des protocoles thérapeutiques s'ils le désirent mais cela ne doit pas émaner d'une demande faite par un médecin des centres investigateurs de la cohorte ESPOIR ?

Dans ce cas, il est impératif d'avoir fait un courrier aux autres centres investigateurs pour les informer et s'assurer qu'ils n'y sont pas opposés. Il existe un risque de voir, par la suite, arriver d'autres demandes d'intervention sur les malades de la cohorte (semelles, supplémentation en vitamine D, etc...)

- b) éthiques : pour la majorité des membres, il s'agit d'un essai thérapeutique et à ce titre il est nécessaire d'obtenir un CCP et une information des patients. S'il s'agit bien d'un essai thérapeutique, JP Daures suggère d'effectuer une phase II préalablement à cette phase III. Cependant, les auteurs signalent qu'un CCP a été interrogé et ne considère pas que le passage devant un CCP soit nécessaire. Ce document sera à fournir.
- c) Méthodologiques : il ne s'agira plus de PR récentes puisque la majorité des patients ont 5 à 8 ans d'évolution. Une différence de 0,6 points du DAS28 sera difficile à observer chez des participants dont le DAS28 moyen à M48 est de $2,85 \pm 1,38$ (médiane 2,63 (0-8,03)). Il faudra peut-être sélectionner pour le tirage au sort parmi les patients ayant un DAS28 dans les quartiles supérieurs.

Une façon d'éviter le refus du conseil scientifique dans sa forme actuelle serait de se conformer aux référentiels de soins courants d'hygiène bucco-dentaires valables pour la population générale. Il faudra donc vérifier que l'utilisation de la LISTERINE n'est pas en désaccord avec les référentiels. Enfin, il sera indispensable que les patients tirés au sort dans le groupe ne bénéficiant pas des conseils stomatologiques, puissent secondairement en bénéficier après la fin de la période de un an de l'essai.

Réponse : Non acceptation sous sa forme actuelle. A resoumettre dès que possible dans une forme modifiée (sans attendre le prochain appel d'offres).

3. Pierre Le Blay : Impact de l'initiation précoce d'un anti-TNF sur l'évolution radiographique et fonctionnelle à moyen terme chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic.

- Le nombre de patients sous anti-TNF α à 6 mois est de n=10 et à 12 mois n=52. L'absence de calcul préalable de la taille de l'échantillon rend le projet impossible à réaliser dans sa forme actuelle.
- Certains aspects ont déjà fait l'objet d'une analyse dans le projet de Cécile Escalas. Prendre contact avec elle.
- Le projet détaillé soumis est non finalisé, certains chapitres n'ont pas été rédigés.
- Il apparaît indispensable de calculer le « sample size » et d'écrire clairement les objectifs.

Réponse : refus dans sa forme actuelle. A resoumettre

4. Xavier Le Loët : Prédiction chez les patients atteints de polyarthrite débutante de la cohorte ESPOIR d'un risque de progression structurale à un an

- Le projet actuel réécrit a été jugé très amélioré par rapport à la première version.
- La principale critique porte sur le critère principal à savoir un « delta Sharp » score de 5 points. Sachant que les PR d'ESPOIR ont peu détruit et qu'il sera difficile de construire une matrice avec un nombre très faible d'individus ayant un delta Sharp de 5 points. Par ailleurs, le nombre de sujets sous anti-TNF α est très faible à 6 mois (n=10) et 1 an (n=52) et aucun n'a un delta Sharp de 5 points. Il est donc suggéré d'utiliser plutôt un delta Sharp de 1, 3 et 5 points (stratifier la progression radiographique) et sans doute étendre à 2 ans pour avoir suffisamment d'individus ayant bénéficié d'au moins 6 mois de thérapeutique par anti-TNF α .
- Certains ont émis des doutes sur l'intérêt des matrices dans la cohorte ESPOIR avec à la clé un énorme travail statistique pour un espoir de publication assez ténu. Une matrice intégrant le méthotrexate plutôt que les anti-TNF α aurait plus de sens.
- Enfin la matrice qui sortira ne sera valable que pour les malades de ESPOIR et ne pourra pas être utilisée pour une autre cohorte.

Réponse : projet accepté... mais certaines modifications pourraient bonifier l'étude.

Parrains : A. Saraux & F. Guillemin

5. Thierry Schaefferbeke : Etude du polymorphisme des gènes intervenant dans le métabolisme et l'activité du méthotrexate dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (cohorte ESPOIR) : valeur prédictive de réponse thérapeutique à 6 mois et de la tolérance du traitement (étude METEOR 2)

- Il s'agit de la fusion de deux projets de pharmacogénétique initialement proposés par l'auteur d'une part et A. Cantagrel d'autre part.

- Les SNPs ont été groupés et ne sont plus redondants (n=67)
- L'ADN est déjà chez KBiosciences qui dispose d'une quantité suffisante pour 18000 SNPs (1,5 ng/SNP au prix de 0,11 euros /ADN/SNP soit environ 100 euros pour 1 SNP appliqué à l'ensemble de la cohorte).
- Devant l'absence de cohorte de confirmation prévue dans le projet, T. Schaeverbeke a fait état de deux séries de malades PR ayant fait l'objet d'une étude analogue : 200 PR bordelaises ; 200 PR du Pays basque Espagnol

Réponse : projet accepté en l'état

Parrains : B. Combe & Ph. Dieudé

6. Adeline Ruysen-Witrand : Facteur influençant la maintenance thérapeutique au premier traitement de fond à deux ans dans une cohorte nationale de polyarthrites rhumatoïdes débutantes

- Projet jugé redondant avec le projet APOGEE dont il n'est qu'un des trois aspects abordés par APOGEE
- Projet également redondant avec le travail effectué par Cécile Escalas
- Il est recommandé à Adeline Ruysen-Witrand de se rapprocher de Cécile Escalas pour voir ensemble ce qui a déjà été fait et accepté et qu'elles mettent en commun leurs données.

Réponse : refus dans sa forme actuelle A resoumettre.

7. Arnaud Constantin : étude de validation de la valeur pronostique à une classification alternative des allèles du locus HLA DRB1 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde débutante

Aucune critique majeure n'a été formulée pour un projet ne demandant aucun matériel biologique.

Réponse : projet accepté

Parrains : C. Micelli & Ph. Dieudé

Suivi des projets en cours

- D'une manière générale les auteurs de projet interrogés, soit par leurs parrains, soit par le Président du Conseil scientifique, ont répondu de l'état d'avancement de leur travail en fournissant :
 - Les présentations faites en congrès
 - Les articles soumis, refusés, acceptés, en révision et publiés.

- L'annexe (1) résume les notations obtenues par les différents projets de l'appel d'offres Juin 2010 par les trois rapporteurs (2 internes au Conseil scientifique et le troisième est un rapporteur extérieur).
- L'annexe (2) rassemble l'état actuel des différents projets avec les mises à jour de Juin 2010.
- L'annexe (3) rassemble les titres et journaux scientifiques où sont parus les travaux de la cohorte ESPOIR.
- Il est rappelé que tout travail portant sur la cohorte ESPOIR doit être adressé au moins 3 semaines avant d'être soumis à la rédaction d'un journal scientifique à B. Combe et O. Meyer pour vérification de la « conformité » selon les règles du Conseil scientifique ESPOIR.
- Tout abstract de congrès accepté ou toute publication acceptée doivent être envoyés également à B. Combe et O. Meyer pour être répertoriés (format PDF).

Consensus méthodologique

1. Nouveaux critères de classification EULAR/ACR 2010

- Doivent être (enfin) publiés simultanément dans ACR et ARD cet été
- Toute étude faite sur la cohorte ESPOIR à partir de 2010 doit utiliser cet outil de classification à M0 en priorité (mais une partie du travail peut aussi consister à effectuer les mêmes calculs à partir de la classification ACR 1987)
- Les auteurs ne doivent pas eux-mêmes recalculer le nombre de critères. Ce chiffre sera fourni dans la base de données et tout le monde devra utiliser ce chiffre.
- Il existe dans la cohorte ESPOIR des discordances paradoxales à M0 avec 53 patients qui répondent aux critères 1987 et ne répondent pas aux critères 2010 réputés pour être plus sensibles.

A M0

ACR EULAR 2010	Non	Oui
ACR 1987		
Non	117	115
Oui	53	526

Au total 643 (79%) concordants et 168 (21%) discordants.

Il a été décidé d'analyser ligne par ligne ces différents critères 1987 et 2010 pour expliciter ces discordances. B. Fautrel a accepté d'écrire un abstrat pour l'ACR 2010 (dead line le 28/6/2010) et d'étudier concordances et validités externes pour l'EULAR 2011 (il est probable que le nombre de sujets répondant aux critères 2010 est d'emblée élevé et n'augmente pas à M12 et M24, contrairement à celui des sujets répondant aux critères 1987 qui part de plus bas et va rejoindre à M24 le chiffre de ceux répondant aux critères 2010).

2. Lecture de radiographies

- Trois lecteurs ont produit leurs données dans la base ESPOIR :
 - M0 Valérie Devauchelle
 - M0, M6, M12 Cédric Lukas
 - M0 (M12), M24, M36 Gabriel Tobon

Avec la même méthodologie et en l'absence d'aveugle de la chronologie.

- Il est rappelé à Gabriel Tobon qu'il doit se hâter de publier son travail de lecture car beaucoup de travaux ont pour critère principal les détériorations structurales à M24.
- La responsabilité inter-observateur a été faite : elle est très mauvaise, la variation du score de Sharp pouvant aller jusqu'à 40 points !
- La reproductibilité intra-observateur n'a pas encore été réalisée et devient urgente. Elle sera organisée par le centre de Montpellier en liaison avec A. Saraux.

3. Analyse des données thérapeutiques de la cohorte : problèmes méthodologiques

Philippe Ravaux questionné sur cet aspect de la cohorte ESPOIR ne peut pas apporter de réponse générale. Il préfère qu'une question précise sur un point de la prise en charge thérapeutique lui soit soumise, auquel cas il pourra étudier le meilleur scénario méthodologique et l'analyse statistique la plus adaptée pour traiter la question. Il précise que la méthodologie du « dynamic treatment regimen » appliquée au VIH ne peut pas s'appliquer à la PR où les résultats ne s'apprécient pas à 15 jours ou 1 mois, mais à beaucoup plus long terme. Cette méthodologie est donc inadaptée. Philippe Dieudé prend l'exemple d'une étude de génétique portant sur la valeur prédictive d'érosion à M24 d'un variant. Dans une telle analyse, quelle méthode utilisée peut tenir compte des différentes thérapeutiques utilisées par les patients ESPOIR ? Philippe Ravaux n'a pas de solution « toute faite » et a promis d'y réfléchir. Philippe Dieudé est chargé de lui rappeler cette mission « régulièrement ».

4. Aspects génétiques de la cohorte ESPOIR

- On rappelle que 30000 ng d'ADN ont été reçus par KBioscience permettant l'étude de 18000 SNPs (1,5 ng/SNP).
- La qualité du typage fait par KBioscience a été jugée excellente par Arnaud Constantin à propos des SNPs des gènes de métalloprotéases qu'il avait déjà étudiés mais voulait vérifier (97 à 98% de concordance).
- Philippe Dieudé devra s'informer auprès de KBioscience une fois par an de l'état du stock restant et fera figurer cette donnée dans un rapport annuel annexé au compte-rendu du Conseil scientifique.
- Les 4 équipes de génétique actuellement les plus impliquées (A. Constantin, Ph. Dieudé, G. Chiocchia, C. Miceli) ont décidé de se constituer une base de données pour la génétique afin d'éviter toute divergence au moment des publications de ces différentes équipes. Cette base sera fournie à Nathalie Rincheval.
- Il apparaît de plus en plus que la cohorte ESPOIR est surtout adaptée en tant qu'échantillon de réplification afin de valider des gènes d'intérêt détectés sur des grandes cohortes multicentriques et internationales de PR.
- Les annexes (3) et (4) regroupent les différents SNPs en cours d'étude ou déjà disponibles dans la base de Nathalie Rincheval.
- Aucun travail de génétique n'a encore actuellement été publié à partir d'ESPOIR sauf celui de J-E Gottenberg sur les marqueurs B

5. Méthodologie et analyse statistique

Il a été décidé de rajouter dans l'appel d'offres ESPOIR le nom et les coordonnées du méthodologiste et du statisticien associés au projet déposé afin de s'assurer de

l'adéquation de la méthodologie à la question posée et de la la validité du plan d'analyse statistique.

6. Appel à projets extérieurs

La cohorte ESPOIR est ouverte aux Collègues français et étrangers souhaitant travailler sur les données de la cohorte. A ce titre, il faudrait réfléchir à la façon de valoriser l'appel d'offres bi-annuel auprès des équipes étrangères habituées à travailler sur les cohortes. C'est probablement par les relations entretenues à l'EULAR ou à l'OMERACT par Maxime Dougados, Bernard Combe, Bruno Fautrel, Francis Guillemin et Francis Berenbaum que le message peut être passé. Tout autre proposition de promotion est bienvenue.

Calendrier de la prochaine réunion ESPOIR

Conseil scientifique : mercredi 8 décembre 2010 13h30 chez MSD

Retour des analyses des projets par les rapporteurs : lundi 15 Novembre 2010

Retour des projets : vendredi 15 Octobre 2010

Appel d'offres : lundi 15 Septembre 2010

Fait à Paris, le mercredi 30 Juin 2010

Olivier MEYER
Président du Conseil scientifique ESPOIR

Annexe 1 : Notations des différents projets de l'appel d'offres Juin 2010

	Demandeur	Thème	Rapporteurs	Excellence scientifique	Innovation	Adequation ESPOIR	Adéquation données	Méthodo	Qualité équipe	Budget	Recommandation	Valorisation à terme
1	X. Mariette (Kremlin Bicêtre)	Les bactéries de la cavité buccale : une des causes de la polyarthrite rhumatoïde ? Confirmation de l'hypothèse et effet d'un traitement local antiseptique. 1. Recherche chez des patients de la cohorte ESPOIR atteints de polyarthrite récente d'un lien entre une immunisation contre une bactérie de la cavité buccale : Porphyromonas gingivalis (P Gingivalis) et la polyarthrite rhumatoïde avec un anti-CCP	Interne 1 Interne 2 Externe	x 4 4	x 4 5	x 5 5	x x 5	x 3 5	x 5 5	x x 2	x x 4	x x OUI
2	X. Mariette (Kremlin Bicêtre)	Les bactéries de la cavité buccale : une des causes de la polyarthrite rhumatoïde ? Confirmation de l'hypothèse et effet d'un traitement local antiseptique. 2. Evaluation de l'effet d'une intervention (détartrage + bains de bouche + dentifrice) pour réduire la charge bactérienne buccale sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde : un essai randomisé niché dans la cohorte ESPOIR	Interne 1 Interne 2 Externe	x 5 3	x 5 5	x 5 5	x 5 5	x 4 5	x 5 5	x 5 0	x x 2	x x OUI
3	P. Le Blay (Montpellier)	Impact de l'initiation précoce d'un anti-TNF sur l'évolution radiographique et fonctionnelle à moyen terme chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde ayant d'emblée des facteurs de mauvais pronostic	Interne 1 Interne 2 Externe	2 4 3	4 4 2	4 5 4	5 5 NA	2 4 0	5 5 3	5 5 NA	3,5 4 1	NON NON NA
4	X. Le Loët (Rouen)	Prédiction chez les patients atteints de polyarthrite débutante de la cohorte ESPOIR d'un risque de progression structurale à un an.	Interne 1 Interne 2 Externe	4 3 5	4 5 5	5 5 5	5 5 5	4 3 5	5 5 5	4 5 5	4 4 5	OUI OUI OUI
5	Th. Schaefferbeke (Bordeaux)	Etude du polymorphisme des gènes intervenant dans le métabolisme et l'activité du méthotrexate dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (cohorte ESPOIR) : valeur prédictive de réponse thérapeutique à 6 mois et de la tolérance du traitement (étude METEOR 2)	Interne 1 Interne 2 Externe	4 2 5	4 4 5	5 2 5	4 4 5	5 1 5	5 4 5	3 x 5	4 2 5	OUI x OUI
6	A. Ruyssen-Witrand (Toulouse)	Facteur influençant la maintenance thérapeutique au premier traitement de fond à deux ans dans une cohorte nationale de polyarthrites rhumatoïdes débutantes	Interne 1 Interne 2 Externe	3 4 3	3 4 1	5 4 2	5 4 3	3 3 2	4 5 3	NA 5 (5)	3,5 4 2	NON NON ?
7	A. Constantin (Toulouse)	Etude de validation de la valeur pronostique d'une classification alternative des allèles du locus HLA DRB1 dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde débutante	Interne 1 Interne 2 Externe	4 4 5	3 4 2	5 5 4	5 5 5	3 4 NA	5 5 5	NA 5 NA	5 x 4	NA NON NA

Annexe 3 : Titres et journaux scientifiques où sont parus les travaux de la cohorte ESPOIR

1: [05-07] Fautrel B, Benhamou M, Foltz V, Rincheval N, Rat AC, Combe B, Berenbaum F, Bourgeois P, Guillemin F. Early referral to the rheumatologist for early arthritis patients: evidence for suboptimal care. Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):147-55.

2: [05-06] Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, Gandjbakch F, Pensec VD, Cyteval C, Miquel A, Benhamou M, Banal F, Le Loet X, Cantagrel A, Bourgeois P, Fautrel B. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec;48(12):1515-9.

3: [07-02] Salliot C, Bombardier C, Saraux A, Combe B, Dougados M. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLA-DRB1 *01 and/or *04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19740903.

4: [05-08] Gottenberg JE, Miceli-Richard C, Ducot B, Goupille P, Combe B, Mariette X. Markers of B-lymphocyte activation are elevated in patients with early rheumatoid arthritis and correlated with disease activity in the ESPOIR cohort. *Arthritis. Res Ther*. 2009;11(4):R114.

5: [06-02] Guennoc X, Narbonne V, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Dougados M, Daurès JP, Saraux A. Is screening for hepatitis B and hepatitis C useful in patients with recent-onset polyarthritis? The ESPOIR cohort study. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1407-13.

6: [04-03] Lukas C, Guillemin F, Landewé R, van der Heijde D, Logeart I, Fautrel B, Daurès JP, Combe B; ESPOIR cohort. Factors determining a DMARD initiation in early inflammatory arthritis patients. The ESPOIR cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):84-91.

7: [06-06] Benhamou M, Rincheval N, Roy C, Foltz V, Rozenberg S, Sibilia J, Schaefferbeke T, Bourgeois P, Ravaud P, Fautrel B. The gap between practice and guidelines in the choice of first-line disease modifying antirheumatic drug in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):934-42.

8: [04-02] ESPOIR cohort, Devauchelle-Pensec V, Josseaume T, Samjee I, Dougados M, Combe B, Saraux A. Ability of oblique foot radiographs to detect erosions in early arthritis: results in the ESPOIR cohort. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1729-34.

9: Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès JP, Dougados M, Fardellone P, Fautrel B, Flipo RM, Goupille P, Guillemin F, Le Loet X, Logeart I, Mariette X, Meyer O, Ravaud P, Rincheval N, Saraux A, Schaefferbeke T, Sibilia J. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):440-5.

10: Combe B. The French early arthritis registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S123-8.

Annexe 4 : Liste des différents SNPs en cours d'étude et disponibles dans la base de Nathalie Rincheval

Liste et dates de disponibilité des données issues des études scientifiques ESPOIR

Etude	Données issues des études ESPOIR	Date de disponibilité
SERUMS		
▪ Etude Centralisée	FR IgM, FR IgA, Anti-ccp, CRP à M0	
▪ Etude P. Nicaise	anti-MCV et AhFiba	
▪ Etude J-E Gottenberg	Lambda, Kappa, BAFF	
▪ Etude J-E Gottenberg	Cytokines (IL-1Ra, IL-6, IL-10, MCP-1, IL-4, IL-17, INFg, TNFa, IL-1b, IL-2)	
▪ Etude M. Dougados	M0 à M36 Anti-CCP (Elecsys) CCPlus (Eurodiagnostica) RF IgA (Inova)	
▪ Etude G. Chiocchia	FADD	
▪ Etude A. Saraux	VHC Ag-Hbs	
GENETIQUE		
▪ Etude A. Constantin	mmp1 et mmp3, diplotype	
▪ Etude P. Dieudé	rs1061622 rs2476601 rs222798 rs11568821 rs2240340 rs922996 rs3087456 CTLA46230CT60 BANK1-rs10516487 BANK1-rs3733197 IRF5-rs3757385 IRF5-rs2004640 IRF5-rs10954213 STAT4-rs7574865 TNFSF4-rs10912580 TNFSF4-rs12039904 TNFSF4-rs2205960 TNFSF4-rs1234317 TNFSF4-rs844648 TRAF1-C5-rs10818488 TNFAIP3-rs10499194 TNFAIP3-rs6920220 PTPN22-rs2476601 NALP1-rs6502867	

	NALP1-rs2670660 NALP1-rs8182352	
▪ Etude G. Chiocchia	rs372402 rs2327832 rs6679677 rs17561 rs3811058 rs2856836 rs10489629 rs1946518 rs30187 rs1800469 rs752637 rs7528684 rs3890745 rs3807306 rs6822844 rs11203366 rs6457617 rs2812378 rs10050860 rs1270942 rs7302230 rs2302009 rs1071583 rs10156091 rs1900287 rs2303138 rs6684865 rs3131379 rs7601754 rs8179673 rs10181656 rs2008527 rs2288876 rs4240671 rs4133032 rs3766379 rs2989727 rs6457620	
IMAGERIE		
	▪ IRM M0	
Lectures : V. Devauchelle : M0 C. Lukas : M0, M6, M12 G. Tobon : M0, M24, M36	▪ Radio (M0, M6, M12, M24, M36)	
F Etchepare T. Funck Brentano	▪ Echo (M0, M12, M24)	

ANNEXE 5 : POLYMORHISMES COMMUNS PROJETS Ph. DIEUDE vs PROJETS A. CONSTANTIN & G. CHIOCCHIA

Gène ou locus	rs number*	MAF dans la population caucasienne Européenne	Fonctionnel	Pathologie associée	Références	Projet Arnaud Constantin	Projet	Gilles
							Chiocchia	
IRF5	CGGGG indel	0.44	Augmentation de l'expression du transcrit	PR, LED, Sjögren, Sclérodemie systémique	(14-16)		Gène en commun mais pas les même SNPs	
	promoter	0.36						
	rs3757385	0.49						
	rs2004640	0.40						
STAT4	rs10954213	0.25	inconnu		(8-10, 18, 19)	x	x	
	rs3024866	0.20						
	rs7574865	0.20						
NALP1	rs3821236	0.43	Modification site facteur de transcription (rs2670660&rs8182352)	Vitiligo, thyroïdite autoimmunes	(31, 32)			
	rs2670660	0.26						
	rs6502867	0.43						
TNFSF4	rs8182352	0.25	Haplotype :augmentation de l'expression du transcrit	LED	(33)			
	rs10912580	0.24						
	rs12039904	0.23						
	rs2205960	0.25						
	rs1234317	0.43						
	rs844648	0.44						
TRAF1-C5	rs844644	0.36	inconnu	PR	(13)	x	Pas le même SNP	
	rs10818488	0.22						
TNFAIP3, locus 6q23	rs6920220	0.22	inconnu	PR	(28)	x	x	
	rs10516487	0.32						
BANK1	rs3733197	0.34	Modification de l'expression du transcrit	LED	(34)			
	rs17266594	0.29						
	rs13277113	0.32						
BLK	rs13277113	0.32	Diminue l'expression du transcrit	LED	(35)			
	rs17266594	0.17						
ITGAM	rs9888739	0.13	Inconnu	LED	(35, 36)			
	rs4810485	0.24						
CD40	rs4810485	0.24	Inconnu	PR	(25)		x	
	rs1883832	0.22						
	rs1883832	0.22	Modification séquence protéique	Thyroïdite AI	(37)	x		

TNFSF14	rs373890745	0.32	inconnu	PR	(25)	
CCL21	rs2812378	0.34	inconnu	PR	(25)	x
CTLA4	rs3087243	0,46				x
PDCD1	rs11568821	0,46				
PDCD1	rs2227981	0,2				
PADI4	rs2240340	0,37				x
RANKL	rs922996	0.43			Pas le même SNP	
MHC2TA	rs3087456	0.25				x
PTPN22	rs2476601	0.14				x
TNFR2 (TNFSFR1B)	rs1061622	0.25				x

Variant communs

Génotypage déjà réalisé : data dans la base ESPOIR en cours d'analyse...

**AUTRES POLYMORHISMES COMMUNS AUX
PROJETS A CONSTANTIN & G. CHIOCCIA**

Gene	Rs number	Projet G. Chioccia	Projet A. Constantin
IL-1A	<i>rs3783526</i> <i>rs1800587</i> <i>rs1894399</i> <i>rs2856836</i>	x	x
IL-23R	<i>rs10489629</i> <i>rs10889677</i>	x	x
IL-2RA	<i>rs2104286</i>	x	x
MIF	<i>rs755622</i>	x	x
TGFB1		Pas les mêmes SNPS	