

Association entre spécificité fine des anticorps anti protéines citrullinées (ACPA) et caractéristiques cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ACPA positive

Guillaume Larid

▶ **To cite this version:**

Guillaume Larid. Association entre spécificité fine des anticorps anti protéines citrullinées (ACPA) et caractéristiques cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ACPA positive. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03019838

HAL Id: dumas-03019838

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019838

Submitted on 23 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Association entre spécificité fine des anticorps anti proteines citrullinées (ACPA) et caractéristiques cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ACPA positive.

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 27 Octobre 2020

Par Monsieur Guillaume LARID

Né le 24 janvier 1991 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ROUDIER Jean	**Président**
Madame le Docteur BALANDRAUD Nathalie	**Directeur**
Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre	**Assesseur**
Madame le Professeur PHAM Thao	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) VELY Frédéric	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges Surnombre
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert Surnombre
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
EBBO Mikael (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Jean Roudier,

Vous me faîtes l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour votre implication dans ce projet, votre enseignement, et la transmission de votre passion pour l'immunologie. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect, ma sincère considération, et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Nathalie Balandraud,

Tu me fais l'honneur de m'avoir fait confiance et d'avoir dirigé ce travail de thèse. Je te remercie pour ton implication sans faille dans ce travail, ton soutien, tes encouragements, ton aide précieuse, tes grandes connaissances transmises sans modération, et pour la transmission de ta passion pour la science qui est chevillée à toi. Tu trouveras ici tout l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre Lafforgue,

Vous me faîtes l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de siéger dans le jury. Je vous remercie pour votre enseignement et votre pédagogie tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et ma grande considération.

A Madame le Professeur Thao Pham,

Vous me faîtes l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger ma thèse. Je vous remercie pour votre engagement et votre confiance au cours de mon internat qui m'a permis d'obtenir le financement de mon master 2 d'immunologie et de m'impliquer dans mes premiers projets de recherche, pour votre pédagogie, et votre enseignement durant toutes ces années. Vous trouverez ici l'expression de ma gratitude, mon profond respect, et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Frédéric Vély,

Tu me fais l'honneur de siéger dans le jury de cette thèse. Je te remercie d'avoir accepté sans hésitation de participer au jury de ce travail d'immuno-rhumatologie. Je te remercie pour ces merveilleux mois passés au laboratoire de recherche, de ton accueil, de ta bonne humeur, ton enseignement de l'immunologie d'une grande pédagogie, ta passion pour la recherche transmise chaque jour, ton soutien et pour m'avoir permis de mettre mon premier pied dans le monde de la recherche en immunologie que je ne souhaite plus quitter désormais. J'espère pouvoir de nouveau travailler avec toi dans l'avenir. Tu trouveras ici l'expression de ma gratitude, mon profond respect, et ma sincère reconnaissance.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Guy Serre, directeur de l'Unité "Différenciation Epithéliale et Autoimmunité Rhumatoïde" UMR 1056 Inserm - Université de Toulouse. Je vous remercie d'avoir rendu possible ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueilli quelques jours au sein de votre unité de recherche à Toulouse pour l'apprentissage des techniques de dosage des ACPA, et pour votre implication dans ce projet. Soyez assuré de ma grande considération et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Eric Vivier, directeur du laboratoire « Innate lymphoid cells » au Centre d'Immunologie de Marseille Luminy. Je vous remercie pour votre accueil au sein du laboratoire de recherche, pour votre soutien, pour votre confiance, et pour votre enseignement tout au long de ces mois passés au sein de votre équipe. J'espère avoir l'honneur et le plaisir de collaborer avec votre équipe dans l'avenir. Vous trouverez ici l'expression de ma profonde considération, mon profond respect et de ma gratitude.

Aux membres de l'équipe de recherche du Professeur Serre qui ont contribué à la réalisation de ce travail : Mikael Pancarte, Géraldine Offer, et Cyril Clavel.

Aux membres du laboratoire INSERM « Arthrites auto-immunes » du Professeur Jean Roudier qui ont contribué à la réalisation de ce travail : Madame le Docteur Isabelle Auger et Marielle Martin.

A Christelle Piperoglou, ingénieur du laboratoire du Professeur Vivier, pour son enseignement précis des techniques de laboratoire, et pour sa confiance.

Aux membres du laboratoire de la Timone Enfant du Professeur Vivier pour leur accueil et leur transmission de leur connaissance : Catherine, Clémence, Isabelle, Anaïs, Marie Laure, et Josiane.

Aux médecins du Service de Rhumatologie-Médecine Interne du Centre Hospitalier d'Aix en Provence, qui m'ont accompagné lors de mes premiers pas d'interne, je ne vous remercierais jamais assez : Laetitia, Valéry et Jean Luc.

Aux médecins des services de Rhumatologie de l'hôpital Sainte Marguerite pour leur accueil, leur disponibilité, et la transmission de leur savoir : Sophie, Marie-Caroline, Emmanuel, et Guillaume.

Aux médecins chefs du service de Médecine Interne de l'HIA LAVERAN qui m'ont accueilli avec bienveillance au sein de leur service, et pour la transmission de leur savoir : Messieurs les Docteurs Sylvain Molinier et Bernard Chaudier.

Aux médecins du service de Médecine Interne et Immunologie Clinique de l'hôpital de la Conception pour leur accueil, leur enseignement, et la transmission de leur savoir : Monsieur le Professeur Gilles Kaplanski, Madame le Docteur Karin

Mazodier, Messieurs les Docteurs Rodolphe Jean, Vincent Roumieu, et Pierre André Jarrot.

A Madame le Professeur Françoise Debiais et Madame le Professeur Elisabeth GERVAIS pour leur bienveillance et leur accueil au sein du service de rhumatologie du CHU de Poitiers. Je vous remercie de me faire l'honneur de me permettre d'occuper un poste de Chef de Clinique Assistant dans votre service à partir de novembre 2020.

Aux médecins du service de Rhumatologie du Professeur Debiais pour leur accueil, et la transmission de leurs connaissances : Géraldine, Rachel, Alexis, Lucie, et Justine.

Au docteur Bernard Maurin, mon médecin généraliste pendant mes 25 premières années. Je vous remercie de m'avoir donné l'envie de faire ce beau métier de médecin.

Au docteur Christophe Bain, mon maître de stage de médecine générale en cinquième année de médecine. Merci pour m'avoir accueilli au cabinet et m'avoir appris les bases de la médecine générale, cette si belle et difficile spécialité.

Aux docteurs Benoit Thomachot et Laurent Heyries

A mes co-internes du service de Rhumatologie d'Aix en Provence : Romain et Léa

A mes co-internes du service de Neurologie du Professeur Pelletier, que de bons souvenirs, de fous rires, et surtout de belles amitiés depuis **:** Sébastien B., Sébastien V, Sébastien S., Matthieu, et Marie

A mes co-internes de rhumatologie dans le service du Professeur Lafforgue (également tous présents dans le service de neurologie d'ailleurs) : Loukianos, Antoine, et Sonia

A mes co-internes de rhumatologie dans le service du Professeur Roudier : Lucas (dire que je t'ai connu externe et que finalement tu auras passé ta thèse avant moi), et Victor

A mes binômes de TD au cours de l'année de master 2 : Louise, Pierre Louis, et Clémence

A mes co-internes du « semestre » de 7 mois de médecine interne dans le service du Professeur KAPLANSKI : Jean Baptiste, Marie D., Marie K., Alice, et Anaelle.

A mes co-internes du « semestre » de 5 mois dans le service de Rhumatologie du Professeur DEBIAIS au CHU de Poitiers : Armelle, Benjamin, Elisabeth, Arnaud, Gwendolen, Manon, et Estelle.

A mes co-internes de Rhumatologie que j'ai croisé au cours de toutes ces années : Martin, Damien (que j'ai également connu comme externe et qui aura aussi passé sa thèse avant moi), Douglas, Emilie, Julie, Caroline, Thomas, Clothilde, Lisa, Justin

Aux amis rencontrés au cours des études de médecine ou avant : Alexandra, Félix, Kim, Hugo, Adeline, Manon, Marylise, Jonas, Florian, Thierry, Stéphane

A mes amis rencontrés pendant les cours de danse : Carole, Yvan, Coralie, Caroline, Sarah, Fanny, Audrey.

A Mathieu Bernard, mon enseignant de golf qui m'a permis de découvrir et apprécier ce si beau sport qui m'a permis de m'aérer l'esprit et de ne pas craquer quand j'en avais tant besoin.

A Anne Marie, qui a suivi mes études m'a soutenu depuis le début.

A ma belle-mère et mon beau père pour m'avoir accueilli. Merci également pour ce séjour à Madagascar pendant cette drôle de période.

A ceux que j'aurais omis de citer, je m'en excuse, et je vous remercie évidemment aussi. Je ne vous oublie pas.

Impossible de terminer ces remerciements sans parler d'eux :

A ma famille : Maman, Mamie, David, Tonton, Tatie, Alexandre. Votre soutien et votre amour m'ont permis de tenir toutes ces années. Merci d'être là pour moi dans les bons comme les moins bons moments, de me soutenir, de m'encourager, de m'aider à surmonter les obstacles quand ils se présentent, et de vaincre mes doutes parfois si forts. Sans vous, je ne suis rien. Je vous aime. A mon regretté grand-père que je n'oublie jamais, j'espère que tu aurais été fier de moi et de mon parcours. Je t'aime.

A Maeva, toi qui illumine ma vie depuis ce soir du 29 décembre 2016 à l'Opéra devant la Chauve-Souris de Johann Strauss II. Tu es la plus merveilleuse, la plus belle, et la plus extraordinaire des femmes. Je suis si chanceux et si heureux que nous nous soyons rencontrés. Merci pour ton soutien sans faille, tes encouragements, ton amour, ta présence à mes côtés. Merci de me supporter. Toute une vie de bonheur ensemble nous attend. Tu es la femme de ma vie. Maeva, Je t'aime.

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique auto-immun le plus sévère. Sa prévalence est comprise entre 0,5 et 1,1% en Amérique du Nord et en Europe du Nord, et entre 0,3 et 0,7% en Europe du Sud [1].

La PR se présente comme une polyarthrite bilatérale et symétrique des petites articulations. Des manifestations extra-articulaires telles que les nodules rhumatoïdes, une atteinte pulmonaire, ou encore une vascularite peuvent aussi être présentes [2].

La PR est précédée par l'apparition d'anticorps anti protéines citrullinées (ACPAs). La citrulline est un acide aminé neutre résultat d'une modification post-traductionnelle d'une arginine par des enzymes appelées Peptidyl Arginine Déiminases (PADs).

Dans la PR ACPA-positive, le risque génétique est principalement porté par les molécules HLA-DR porteuses de l'épitope partagé (EP) encodées dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'EP (un motif de cinq acides aminés compris entre les positions 70 et 74 de la chaîne HLA-DRB1) est présent chez approximativement 70% des patients atteints d'une PR ACPA-positive [3,4]. Les différentes combinaisons d'allèles HLA-DR (génotypes) confèrent des risques relatifs différents de développer une PR ACPA-positive, les plus hauts risques correspondant aux génotypes encodant deux copies de l'épitope partagé [5].

Les ACPA présents chez les patients atteints de PR reconnaissent des épitopes citrullinés sur de nombreuses protéines [6]. Un antigène citrulliné majeur exprimé dans les articulations des patients atteints de PR est le fibrinogène, dont les chaînes alpha et bêta sont toutes deux reconnues par les ACPA [7]. Les ACPA sont susceptibles de jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie [8].

La découverte des ACPA a conduit au développement de tests diagnostiques basés sur des peptides citrullinés cyclisés synthétiques (CCP) [9]. Depuis, différentes générations de tests anti-CCP ont été commercialisés [10]. Compte tenu de leur importance, les ACPA ont été intégrés dans les critères de classification ACR/EULAR 2010 de la PR [11].

Outre les tests anti-CCP, la recherche d'anticorps anti-fibrinogène humain citrulliné (AhFibA) peut être utilisée pour le diagnostic sérologique des PR débutantes [12].

Cinq peptides issus du fibrinogène citrulliné (Fib-cit) portent la quasi-intégralité des épitopes reconnus par les sérums des patients atteints de PR ACPA-positive. Ces épitopes immunodominants sont portés par les peptides β60–74cit, α36–50cit, α621–635cit, α501–515cit et α171–185cit [7,13,14].

La majorité des études publiées analysent la reconnaissance de 3 (β60–74cit, α36–50cit, et α621–635cit) parmi les 5 épitopes majeurs et étudient des PR récentes définies par les critères ACR de 1987 [15] et non les critères ACR/EULAR de 2010.

L'objectif primaire de ce travail était d'étudier si, dans une cohorte de 184 patients atteints de PR ACPA-positive répondant aux critères ACR/EULAR 2010, un terrain génétique HLA-DR particulier ou des caractéristiques cliniques particulières étaient associées avec la présence d'anticorps dirigés contre les épitopes des 5 peptides majeurs du Fib-cit β60–74cit, α36–50cit, α621–635cit, α501–515cit et α171–185cit.

Matériels et méthodes

Patients

Nous avons réalisé une étude prospective sur 184 patients suivis dans le service de rhumatologie de l'hôpital Sainte Marguerite à Marseille. Les patients inclus étaient considérés comme atteints de PR-ACPA positive sur la base de résultats de tests anti-CCP2 obtenus antérieurement avec des tests commerciaux divers et remplissaient les critères ACR/EULAR 2010. Les patients traités par rituximab ont été exclus de l'étude compte tenu de son effet potentiel sur les taux d'ACPA.

Les caractéristiques des patients suivantes ont été collectées dans leurs dossiers médicaux : présence de nodules rhumatoïdes, tabagisme, âge au diagnostic, génotype HLA-DR, présence de facteurs rhumatoïdes, activité de la maladie et caractère érosif de la maladie.

- L'activité de la maladie a été évaluée par le Disease Activity Score calculé avec la valeur de la protéine C réactive (DAS28-CRP) le jour du prélèvement.
- La réponse au traitement a été évaluée en accord avec les critères de réponse au traitement de l'EULAR. Les patients étaient considérés comme ayant une bonne réponse si leur DAS28 était ≤3.2 et avait décru de >1.2 [16]. En accord avec la mise à jour de 2019 des recommandations de traitements de la polyarthrite rhumatoïde de l'EULAR, le temps maximal pour atteindre la cible du traitement a été fixé à 6 mois avant de conclure à un échec du traitement [17].
- Les antécédents personnels d'accident vasculaire cérébral non fatal, d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque ont été définis comme événement cardiovasculaire majeur.
- Les patients étaient classés comme fumeurs (actifs ou sevrés) et non-fumeurs.
- L'atteinte pulmonaire a été diagnostiquée par les médecins radiologues à partir des scanners pulmonaires des patients. Il est à noter que seuls quelques patients avaient bénéficié d'un scanner thoracique.
- Le caractère érosif de la PR était défini selon la définition EULAR d'une PR érosive [18].

- Le syndrome sec oculaire était défini par un test de Schirmer < 5 mm/5 min, ou un Ocular Staining Score > 5. La sécheresse buccale était définie par un flux salivaire non stimulé < 0,1 mL/min.
- L'ostéoporose était définie soit par un antécédent personnel de fracture ostéoporotique, ou par une mesure de densité minérale osseuse avec un T-score inférieur à – 2.5 sur au moins un des deux sites.

Echantillons

Un prélèvement sanguin unique a été réalisé chez les patients à partir duquel le plasma a été isolé. Les échantillons ont été stockés à -80°C. Les tests AhFibA et de fine spécificité des ACPA contre les peptides du fibrinogène ont été analysés et les anti-CCP2 ont été ré-analysés avec un même test chez l'ensemble des patients.

Ethique

Tous les patients ont donné leur consentement écrit pour cette étude. Les données des patients ont été pseudo-anonymisées. La collection d'échantillons a été approuvée par le comité d'éthique sous le numéro DC-2008-327. Cette étude a été déclarée à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) sous le numéro PADS19-332.

Dosage des ACPA et des Facteurs rhumatoïdes

Pour l'ensemble des tests d'ACPA, nous avons utilisé un seuil de positivité (N) correspondant à une spécificité diagnostique à 95%.

Les dosages anti-CCP2 ont été réalisés en utilisant le kit ELISA CCPlus® IMMUNOSCAN (Euro Diagnostica, Arnhem, Pays Bas) selon les recommandations du fabriquant. Les titres d'anticorps exprimés en unités arbitraires (AU/mL) ont été considérés comme positifs au-delà de 25 AU/mL.

Les auto-anticorps IgG anti-fibrinogène humain citrulliné ont été détectés par un test ELISA précédemment décrit (AhFibA). Les titres d'anticorps au-delà de 0,056 ont été considérés positifs [7,19].

Les dosages de facteurs rhumatoïdes (FR) IgM ont été analysés par le kit ELISA Facteur Rhumatoïde IgM (ORGENTEC, Mainz, Allemagne) et considérés comme positifs au-delà de 20 UI/mL.

Dosage des anticorps dirigés contre les peptides du Fib-cit

Les peptides dont les séquences sont citées ci-après ont été synthétisés avec soit des arginines (R) pour les peptides contrôles soit des citrullines (R) dans les peptides cibles, et utilisés dans les tests d'ELISA :

- β60–74: RPAPPPISGGGYRAR
- α36–50: GPRVVERHQSACKDS
- α621–635: RGHAKSRPVRGIHTS
- α501–515: biotine-ahx*-SGIGTLDGFRHRHPD
- α171–185: biotine-ahx*-VDIDIKIRSCRGSCS

*: ahx : acide amino-hexanoïque

Les auto-anticorps IgG dirigés contre les peptides citrullinés dérivés du fibrinogène β60–74cit, α36–50cit, et α621–635cit ont été testés par ELISA selon une méthode décrite précédemment où les peptides sont adsorbés passivement sur des plaques de microtitration [7,19]. Les auto-anticorps IgG dirigés contre les peptides α501–515cit et α171–185cit ont été testés par ELISA avec des peptides biotinylés fixés sur de l'avidine. Brièvement, les plaques (Maxisorp; NUNC, VWR International, Fontenay-sous-Bois, France) ont été incubées durant la nuit avec de l'Avidine à 5 µg/mL. Après lavage avec du PBS 0,1% Tween-20 (PBS-T), les peptides biotinylés ont été incubés 1 heure à 1 µg/mL dans du PBS 2% BSA (PBS-BSA). Après 3 lavages, les plaques ont été incubées pendant une heure avec le plasma des patients dilué au 1/100 dans du PBS-BSA et lavées 3 fois avec du PBS-T. Un anticorps de chèvre anti-IgG humaine conjugué à de la peroxydase (Southern Biotechnology) dilué au 1/2500 dans du PBS-BDA a été incubé pendant 1 h et, après 3 lavages, la réactivité a été révélée par de l'ortho-phenylenediamine dihydrochloride et du peroxyde d'hydrogène dans un tampon citraté à pH 5. La réaction a été stoppée par de l'H_2SO_4 après 5 min et la densité optique (DO) a été lue à 492 nm. Toutes les étapes ont été réalisées à température ambiante d'environ 20°C [7]. La réactivité anticorps spécifique a été définie par la différence de DO entre les peptides

citrullinés et contrôles non citrullinés. Les variations inter-manipulations ont été corrigées par une analyse par régression linéaire en utilisant un peptide et un plasma de référence testés sur chaque plaque. Les ΔOD inférieures à la valeur seuil de 0,25 étaient considérées comme négatives. Les patients avec une ΔOD supérieure à la valeur seuil étaient divisés en 3 groupes égaux avec des titres faibles, moyens, ou élevés. Les patients des groupes titres moyens et élevés étaient considérés ensemble comme ayant un haut niveau de réactivité.

Analyse statistique

Les études d'association ont été réalisées grâce à des tables de contingence en utilisant le test du Chi2 et le test exact de Fisher quand le test Chi2 n'était pas utilisable. Le test de Pearson a été utilisé pour déterminer la significativité des corrélations de titres entre anti-CCP2, AhFibA, et anticorps dirigés contre les peptides.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel PRISM pour Windows (GraphPad Software, San Diego, Californie, USA). Le seuil de significativité était fixé à $p \leq 0,95$. Nous avons considérés que les valeurs $p \leq 0,09$ représentaient une tendance vers la significativité compte tenu du faible effectif de notre cohorte.

Résultats

Description clinique de la population (Tableau 1)

Les caractéristiques cliniques des 184 patients atteints de PR ACPA-positive sont montrées dans le tableau 1.

Profil sérologique des 184 patients atteints PR ACPA-positive (Tableau 2, Figure 1)

Les caractéristiques biologiques des 184 patients atteints de PR ACPA-positive recrutés sont montrées dans le tableau 2. Après ré-analyse avec un même test de référence, 98,51% des patients étaient porteurs d'anticorps anti-CCP2. Par ailleurs, 83,23% étaient positifs au test AhFibA, et 69,98% avaient des FR IgM.

- **Parmi les peptides du Fib-cit,**
    - 76,13% des patients reconnaissaient le peptide biotine-α171–185cit.
    - 67,10% reconnaissaient le peptide biotine-α501–515cit.
    - 58,06 % reconnaissaient le peptide β60–74cit.
    - 45,16% reconnaissaient le peptide α621–635cit.
    - 14,84% reconnaissaient le peptide α36–50cit.
- **Profil de reconnaissance épitopique des ACPA chez 20 patients tirés au hasard** (Figure 1)

  Une analyse des profils de reconnaissance des épitopes par les ACPA a été réalisée chez 20 patients tirés au sort et met en évidence que :
    - 19% des patients reconnaissent les 4 peptides β60–74cit, α501–515cit, α621–635cit, et α171–185cit.
    - 15% des patients reconnaissent les 3 peptides β60–74cit, α501–515cit, et α171–185cit.
    - 4% des patients seulement reconnaissent α171-185cit.

Corrélations entre les titres des anti-CCP2 et des anticorps anti peptides du Fib-cit (Figure 2)

Les titres d'anti-CCP2 et AhFibA sont fortement correlés (r_s: 0,7037; p = $5,69x10^{-29}$ Pearson)

Les titres d'anti-CCP2 et des anticorps anti-peptides du Fib-cit sont fortement corrélés pour 4 des 5 peptides:

- β60–74cit (r_s: 0,5162; p = 5,43x10^{-14}, Pearson)
- α621-635cit (r_s: 0,2703; p = 0,0002, Pearson)
- α501–515cit (r_s: 0,2979; p = 3,82x10^{-5}, Pearson)
- α171-185cit (r_s: 0,6473 ; p = 2,41x10^{-23}, Pearson)

En revanche, il n'y a pas de corrélation des titres d'anti-CCP2 et des anticorps anti-α36–50cit (r_s: 0,0078; p = 0,916, Pearson).

Terrain génétique HLA-DRB1

Parmi les 184 patients atteints de PR ACPA-positive, 155 ont été génotypés pour HLA-DRB1.
Leurs caractéristiques cliniques n'étaient pas différentes de celles de l'ensemble des 184 patients (voir Tableaux supplémentaires 1 et 2).
67,1% des patients étaient porteurs de l'EP (49% des patients exprimaient une copie de l'EP et 18,1% en exprimaient deux copies).

Statut HLA-DR et caractéristiques cliniques

44/155 patients expriment HLA-DRB1*0401 parmi lesquels 11 ont des nodules rhumatoïdes, 111/155 patients n'expriment pas HLA-DRB1*0401 parmi lesquels 19 ont des nodules rhumatoïdes (Chi2, OR = 2,15 [0,91 – 5,25]; p = 0,081). Ainsi, HLA-DRB1*04:01 est associé à la présence de nodules rhumatoïdes. Les autres caractéristiques cliniques n'étaient associées à aucun allèle HLA-DRB1.

HLA-DRB1 et reconnaissance des peptides du Fib-cit (Tableau 3)

1/ Effet dose de l'EP sur le nombre de peptides du Fib-cit reconnus

Les patients porteurs de deux copies de l'EP reconnaissent plus de 3 peptides du Fib-cit (OR = 3,02 [1,12 – 8,74]; p = 0,034).

2/ Allèles HLA-DRB1 et spécificité épitopiques envers les peptides du Fib-cit

HLA-DRB1*0401 était associé à la présence d'anticorps dirigés contre α501-515cit (OR = 5,52 [2,00 – 13,64]; p=0,0003), ainsi qu'avec l'absence d'anticorps dirigés contre α621-625cit (OR=0,46 [0,23 – 0,95]; p=0,036).

Spécificité épitopique des anticorps dirigés contre les peptides du Fib-cit et caractéristiques cliniques (Tableau 4 et Tableau supplémentaire 3)

1/ Reconnaissance de multiples peptides

42 des 184 patients reconnaissent plus de 3 peptides du Fib-cit. Les 142 patients restants reconnaissent 3 peptides du Fib-cit ou moins. Les patients qui reconnaissent plus de 3 peptides du Fib-cit présentent une meilleure réponse aux anti-TNF-alpha (OR = 2,93 [1,16 – 7,48]; p = 0,025) et ont une PR non érosive (OR = 0,45 [0,19 – 1,04]; p = 0,051)**.**

2/ La reconnaissance des épitopes portés par le peptide α501–515cit est associée à la présence de FR et de nodules rhumatoïdes (Tableau 4)

30/180 patients ont des nodules rhumatoïdes et 130 n'en ont pas. Les données sont manquantes pour 20 patients.

- Une réactivité envers α501–515cit présente une tendance à une association avec les nodules rhumatoïdes (OR= 2,32 [0,95 – 5,80], p = 0,08).
- Un haut niveau de réactivité envers α501–515cit est associé avec la présence de nodules rhumatoïdes. 79/184 patients ont un haut niveau de réactivité envers α501–515cit parmi lesquels 18 patients ont des nodules rhumatoïdes. 61/184 patients n'avaient pas de haut niveau de réactivité envers α501–515cit parmi lesquels seulement 6 patients ont des nodules rhumatoïdes (OR=2,71 [1,00 – 7,16], p= 0,044).
- Les anticorps anti-α501–515cit sont associés avec la présence de FR (OR=2,31 [1,10 – 4,78], p= 0,026).

Discussion

Nous avons étudié les associations entre le terrain génétique HLA-DR, les spécificités des ACPA pour des épitopes portés par le fibrinogène citrulliné, et les caractéristiques cliniques de 184 patients atteints de PR ACPA-positive remplissant les critères ACR-EULAR 2010.
Les caractéristiques cliniques et biologiques de la population atteinte de PR étudiée étaient classiques [5].

L'analyse des spécificités épitopiques des ACPA dans nos 184 plasmas montrent en partie des différences avec celles décrites dans les études pilotes, en particulier pour le peptide α36-50cit, ainsi que pour les peptides α501–515cit et α171-185cit qui furent utilisés biotinylés dans la présente étude :

- 58% ont des anticorps anti-β60–74cit versus 70% des patients dans les études pilotes.
- 15% ont des anticorps anti-α36-50cit versus 60% des patients dans les études pilotes.
- 45% ont des anticorps anti-α621-635cit versus 50% des patients dans les études pilotes.
- 67% ont des anticorps anti-α501–515cit versus 45% des patients dans les études pilotes.
- 76% ont des anticorps anti-α171-185cit versus 45 % des patients dans les études pilotes.

Pour les deux peptides α501–515cit et α171-185cit, la différence résulte de la différence de sensibilité des tests ELISA utilisés. En effet, dans les études pilotes [7], les peptides étaient adsorbés sur des plaques de polystyrène alors que dans cette étude, les peptides sous une forme biotinylée ont été liés à de l'avidine adsorbée sur les plaques d'ELISA. Un tel accroissement de la sensibilité des dosages est bien connue et a déjà été démontrée pour les peptides citrullinés [20].

Dans un premier temps, nous avons analysé les associations entre des spécificités épitopiques multiples et les caractéristiques cliniques.

La reconnaissance de multiples peptides (> 3) n'étaient pas associées à la présence d'une PR érosive alors que les données publiées montrent une association entre la présence d'érosions et de hauts niveaux d'ACPA [21,22].

La reconnaissance de multiples peptides (> 3) était associée à une meilleure réponse aux anti-TNF-alpha. Sur ce point, les données de la littérature sont contradictoires. En effet, la présence d'ACPA a été décrite comme associée à la fois à une moins bonne réponse [23], comme sans influence sur la réponse [24], ou bien encore comme associée à une meilleure réponse [25]. Cette meilleure réponse aux anti-TNF-alpha observée chez nos patients reconnaissant de multiples peptides pourraient expliquer la prédominance de PR non érosives. En effet, les traitements anti-TNF-alpha ont été décrits comme limitant la progression radiographique des patients atteints de PR [26].

En ce qui concerne les lésions pulmonaires, celles-ci ne furent pas étudiées compte tenu du nombre limité de patients ayant bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique dans cette étude, rendant cette analyse trop peu robuste.

Par la suite, nous avons analysés les associations entre les reconnaissances des peptides du Fib-cit, le terrain génétique HLA, et les caractéristiques cliniques des patients.

Nous avons trouvé que :
1/ HLA-DRB1*0401 était associé à la présence d'anticorps anti-α501–515cit.
2/ Les nodules rhumatoïdes sont associés à HLA-DRB1*0401.
3/ Un haut niveau de réactivité envers α501–515cit était associé à la présence de nodules rhumatoïdes et de facteurs rhumatoïdes.

1/ HLA-DRB1*0401 était associé à la présence d'anticorps anti-α501–515cit.
En effet, 44/155 patients exprimaient HLA-DRB1*0401 parmi lesquels 76 avaient des anticorps anti-α501-515cit, et 111/155 patients n'exprimaient pas HLA-DRB1*0401 parmi lesquels 65 avaient des anticorps anti-α501-515cit (OR = 5,52 [2,00-13,64] ; p = 0,0003) (Tableau 3).

Lorsque l'on s'intéresse au développement d'une réponse anticorps IgG, les molécules HLA-DR interviennent dans la présentation antigénique de peptides à des lymphocytes T follicular helper (Tfh) qui apportent un signal d'aide aux lymphocytes B présentant une IgM de surface de spécificité donnée. Or, la spécificité de la réponse anticorps est basée sur la spécificité de l'IgM de surface de la cellule B, et non pas au peptide antigénique présenté par HLA-DR.
Ainsi, l'association d'HLA-DRB1*0401 avec la présence d'anticorps anti-α501-515cit n'indiquent pas que cet allèle associé à la PR est capable de choisir entre différents épitopes B. En revanche, cela suggère que la présence d'HLA-DRB1*0401 pourrait contribuer à apporter un signal d'aide aux cellules B spécifiques du peptide α501-515cit du Fib-cit que les autres allèles HLA-DRB1 ne peuvent fournir.
Ceci suggère donc une efficacité toute particulière d'HLA-DRB1*0401 en tant que présentateur de peptide apprêté ce qui permet en retour le développement d'une réponse Tfh plus efficace. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que les molécules HLA-DR encodées par HLA-DRB1*0401 ont été démontrées comme suivant un raccourci du réticulum endoplasmique aux lysosomes permettant une association avec des peptides antigéniques mieux apprêtés [27,28].

2/ Les nodules rhumatoïdes sont associés à HLA-DRB1*0401.

En effet, 44/155 patients expriment HLA-DRB1*0401 parmi lesquels 11 ont des nodules rhumatoïdes, et 111/155 patients n'expriment pas HLA-DRB1*0401 parmi lesquels 19 ont des nodules rhumatoïdes (OR = 2,15 [0,91 – 5,25] ; p = 0,081).
L'association d'HLA-DRB1*0401 avec la présence de nodules rhumatoïdes est bien connue et classique [22,29].

3/ Un haut niveau de réactivité envers α501–515cit était associé à la présence de nodules rhumatoïdes et de facteurs rhumatoïdes.

En effet, 79/184 patients ont un haut niveau de réactivité envers α501–515cit, parmi lesquels 18 patients ont des nodules rhumatoïdes, et 61/184 patients n'ont pas de haut niveau de réactivité envers α501–515cit, parmi lesquels 6 patients ont des nodules rhumatoïdes (OR=2,71 [1,00 – 7,16], p= 0,044). D'autre part, la présence d'anticorps anti-α501–515cit est également associée à la présence de facteurs rhumatoïdes (OR=2,31 [1,10 –4,78], p= 0,026).

Il est intéressant de noter que l'analyse histologique des nodules rhumatoïdes démontre que leur centre nécrotique contient du fibrinogène ainsi que des IgG. Il a également été mis en évidence la présence au sein de ces centres nécrotiques de protéines citrullinées mais également d'IgM [30,31]. A la lumière de ces éléments immuno-histologiques, nos données suggèrent que les anticorps anti-α501–515cit formeraient des complexes immuns avec le Fib-cit et les facteurs rhumatoïdes, et ainsi être à l'origine des nodules rhumatoïdes.

En conclusion, nous avons analysé les spécificités épitopiques des ACPA en utilisant les cinq peptides majeurs du fibrinogène citrulliné et recherché si elles étaient associées avec des caractéristiques cliniques, biologiques, ou génétiques particulières. Notre principale découverte est l'association de la présence d'anticorps dirigés contre des épitopes portés par le peptide citrulliné α501–515 présent sur la chaîne alpha du fibrinogène avec HLA-DRB1*0401 ainsi qu'avec la présence de nodules rhumatoïdes. Cette spécificité épitopique inattendue des ACPA chez les patients porteurs de l'allèle HLA-DRB1*0401 pourrait être liée au trajet intra-cellulaire original d'HLA-DRB1*0401. L'association des anticorps anti-α501–515cit avec les nodules rhumatoïdes suggérerait que les anticorps anti-α501–515cit contribueraient particulièrement à la formation des complexes immuns à l'origine des nodules rhumatoïdes.

Références

1 Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2005;**4**:130–6. doi:10.1016/j.autrev.2004.09.002

2 Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2016;**388**:2023–38. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8

3 Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;**30**:1205–13. doi:10.1002/art.1780301102

4 de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Letters* 2011;**585**:3619–26. doi:10.1016/j.febslet.2011.03.035

5 Balandraud N, Picard C, Reviron D, *et al.* HLA-DRB1 Genotypes and the Risk of Developing Anti Citrullinated Protein Antibody (ACPA) Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE* 2013;**8**:e64108. doi:10.1371/journal.pone.0064108

6 Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, *et al.* Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;**101**:273–81. doi:10.1172/JCI1316

7 Sebbag M, Moinard N, Auger I, *et al.* Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins. *Eur J Immunol* 2006;**36**:2250–63. doi:10.1002/eji.200535790

8 England BR, Thiele GM, Mikuls TR. Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2017. doi:info:doi/10.1097/BOR.0000000000000356

9 Schellekens GA, Visser H, Hazes JMW, *et al.* The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. ;:9.

10 Ji M, Hur M, Moon H-W, *et al.* Comparison of second- and third-generation immunoassays for detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2018;**78**:477–82. doi:10.1080/00365513.2018.1499957

11 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010;**62**:2569–81. doi:10.1002/art.27584

12 Nogueira L, Sebbag M, Chapuy-Regaud S, *et al.* Autoantibodies to deiminated fibrinogen are the most efficient serological criterion for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*;**4**:38.

13 Nogueira L, Cornillet M, Singwe-Ngandeu M, *et al.* In Black Africans with rheumatoid arthritis, ACPA recognize citrullinated fibrinogen and the derived

peptides α36-50Cit38,42 and β60-74Cit60,72,74, like in Caucasians. *Clinical Immunology* 2014;**152**:58–64. doi:10.1016/j.clim.2014.02.011

14 Iobagiu C, Magyar A, Nogueira L, *et al.* The antigen specificity of the rheumatoid arthritis-associated ACPA directed to citrullinated fibrin is very closely restricted. *Journal of Autoimmunity* 2011;**37**:263–72. doi:10.1016/j.jaut.2011.07.003

15 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1988;**31**:315–24. doi:10.1002/art.1780310302

16 van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis and Rheumatism* 1998;**41**:1845–50. doi:10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K

17 Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;:annrheumdis-2019-216655. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655

18 van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, *et al.* EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:479–81. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202779

19 Chapuy-Regaud S, Nogueira L, Clavel C, *et al.* IgG subclass distribution of the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrin. *Clinical & Experimental Immunology* 2005;**139**:542–50. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02708.x

20 Cornillet M, Babos F, Magyar A, *et al.* Seropositivity and Antibody Profiling of Patients Are Dramatically Impacted by the Features of Peptides Used as Immunosorbents: A Lesson from Anti–Citrullinated Protein/Peptide Antibody. *JI* 2018;**201**:3211–7. doi:10.4049/jimmunol.1800330

21 Joo YB, Park Y-J, Park K-S, *et al.* Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;**38**:2423–32. doi:10.1007/s10067-019-04554-w

22 Scherer HU, van der Woude D, Willemze A, *et al.* Distinct ACPA fine specificities, formed under the influence of HLA shared epitope alleles, have no effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;**70**:1461–4. doi:10.1136/ard.2010.146506

23 Potter C, Hyrich KL, Tracey A, *et al.* Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or *PTPN22* susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:69–74. doi:10.1136/ard.2007.084715

24 Lv Q, Yin Y, Li X, *et al.* The Status of Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Are Not Associated with the Effect of Anti-TNFα Agent Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;**9**:e89442. doi:10.1371/journal.pone.0089442

25 Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, *et al.* Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:709–14. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207942

26 Murray E, Ellis A, Butylkova Y, *et al.* Systematic review and network meta-analysis: effect of biologics on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2018;**7**:959–74. doi:10.2217/cer-2017-0106

27 Auger I, Toussirot E, Roudier J. Molecular mechanisms involved in the association of HLA-DR4 and rheumatoid arthritis. *Immunol Res* 1997;**16**:121–6. doi:10.1007/BF02786328

28 Roth S, Willcox N, Rzepka R, *et al.* Major Differences in Antigen-Processing Correlate with a Single Arg ^{71} ↔Lys Substitution in HLA-DR Molecules Predisposing to Rheumatoid Arthritis and with Their Selective Interactions with 70-kDa Heat Shock Protein Chaperones. *J Immunol* 2002;**169**:3015–20. doi:10.4049/jimmunol.169.6.3015

29 Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;**89**:2033–9. doi:10.1172/JCI115814

30 Turunen S, Huhtakangas J, Nousiainen T, *et al.* Rheumatoid arthritis antigens homocitrulline and citrulline are generated by local myeloperoxidase and peptidyl arginine deiminases 2, 3 and 4 in rheumatoid nodule and synovial tissue. *Arthritis Res Ther* 2016;**18**:239. doi:10.1186/s13075-016-1140-9

31 Athanasou NA, Quinn J, Woods CG, *et al.* Immunohistology of rheumatoid nodules and rheumatoid synovium. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1988;**47**:398–403. doi:10.1136/ard.47.5.398

Figure 1 : Représentation schématique des différents profils de réactivité dirigés contre les peptides étudiés

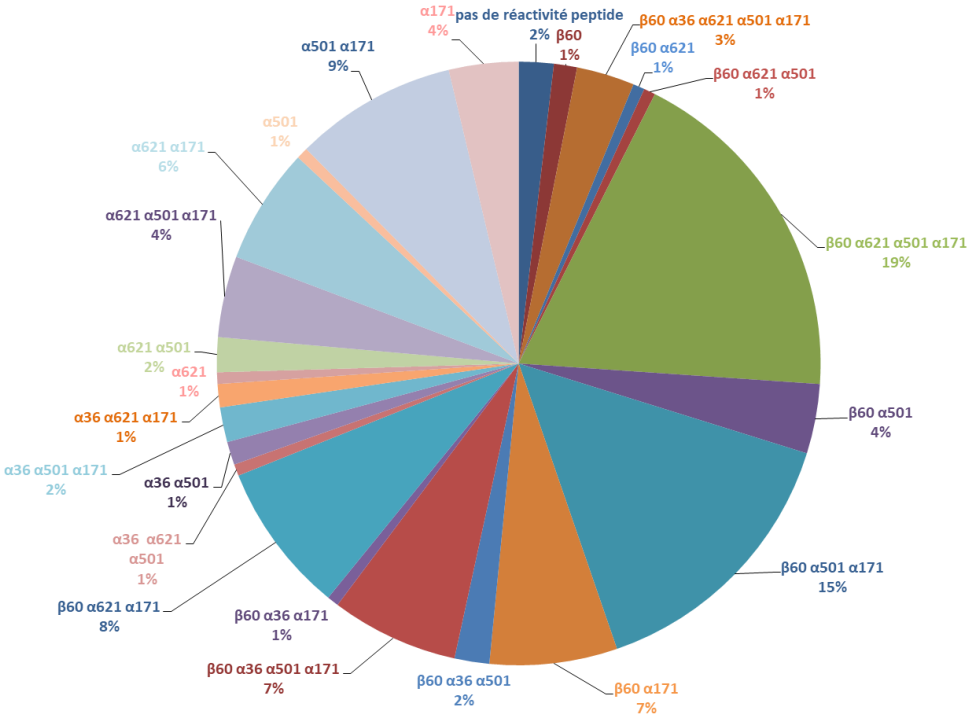
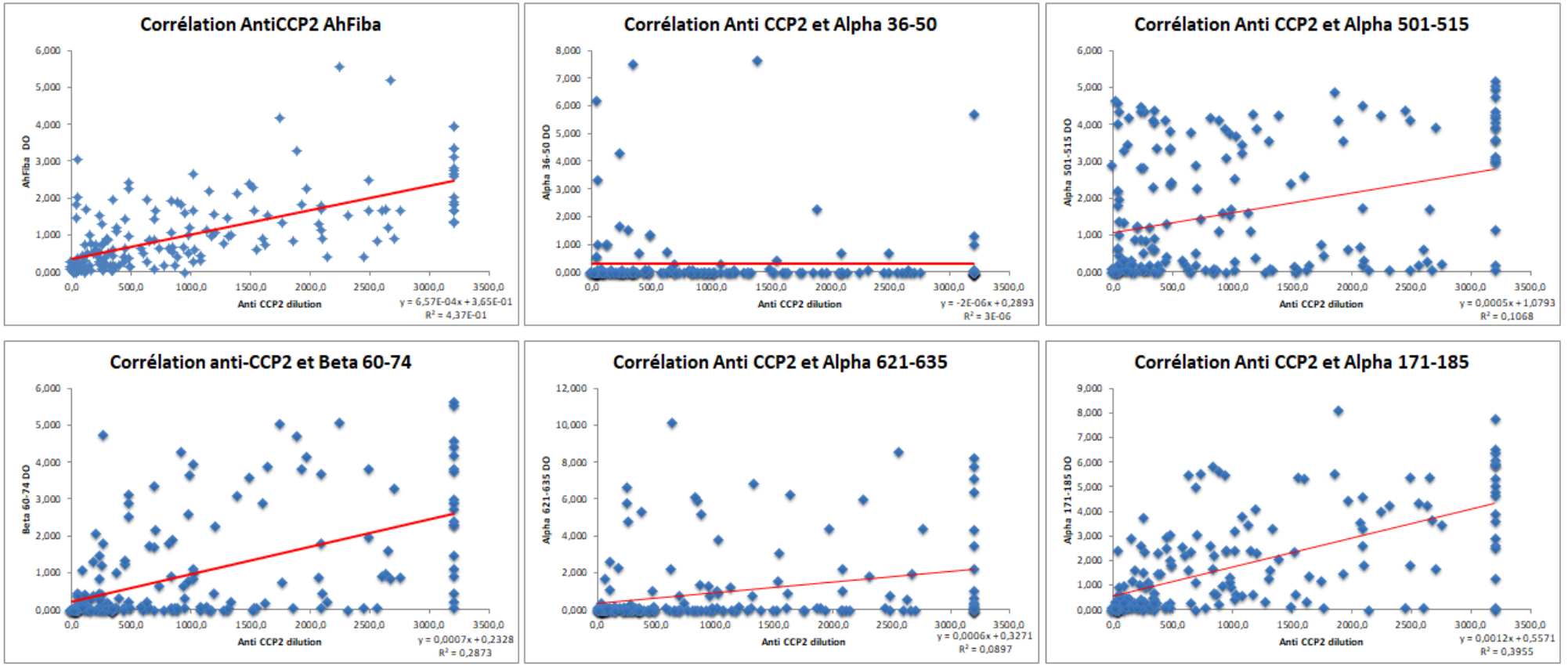


Figure 2 : Corrélation entre les titres d'anticorps anti CCP2 et les densités optiques des tests AhFibA et dirigés contre les différentes spécificités



DO : densité optique

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des 184 patients

Nombre de patients	184
Âge (années, moyenne)	62
Sexe féminin (%)	75,5
Délai diagnostique (moyenne, années)	0,9
Âge au diagnostic (moyenne, années)	46,4
Nodules rhumatoïdes	30/180 (16,6 %)
Tabagisme (actif ou sevré)	90/180 (50 %)
DAS28 à l'inclusion	2,44
Événement cardio-vasculaire majeur	15/180 (8,3 %)
Polyarthrite rhumatoïde érosive	64/180 (35,5 %)
Syndrome sec	11/167 (6,6 %)
Facteurs rhumatoïdes	121/161 (75%)

Traitement	Bonne réponse/Nombre de patients traités
Anti-TNF-alpha	90/137 (65,6 %)
Tocilizumab	37/53 (69,8 %)
Abatacept	24/46 (52,1 %)

Tableau 2: Réactivités AhFiba et envers les cinq peptides majeurs dérivés du fibrinogène citrulliné des 184 patients atteints de PR ACPA positive

	Négatifs	Positifs
AhFibA	27/184 (14,67 %)	157/184 (85,33%)
β60–74cit	76/184 (41,30 %)	108/184 (58,70%)
α36–50cit	157/184 (85,33 %)	27/184 (14,67%)
α621–635cit	103/184 (55,98%)	81/184 (44,02%)
α501–515cit	62/184 (33,70 %)	122/184 (66,3%)
α171–185cit	45/184 (24,46 %)	139/184 (75,54%)

Tableau 3: Association entre les spécificités épitopiques des ACPA et les allèles HLA-DRB1

		Epitope partagé N=104/155				HLA-DRB1*04:01 N=44/155				HLADRB1*04:04,*04:05, *04:08,*01 N=69/155				HLADRB1*10 :01 N=14/155			
		NON (n)	OUI (n)	Odds Ratio [IC 95%]	p	NON (n)	OUI (n)	Odds Ratio [IC 95%]	p	NON (n)	OUI (n)	Odds Ratio [IC 95%]	p	NON (n)	OUI (n)	Odds Ratio [IC 95%]	p
β60-74cit	NON (n)	25	40	1,54 [0,80 – 2,98]	0,21	49	16	1,38 [0,68 – 2,84]	0,37	37	28	1,11 [0,58 – 2,13]	0,76	61	4	1,91 [0,60 – 5,72]	0,29
	OUI (n)	26	64			62	28			49	41			80	10		
α36-50cit	NON (n)	45	88	1,36 [0,54 – 3,68]	0,54	95	38	0,93 [0,34 – 2,41]	0,90	77	56	1,99 [0,80 – 4,69]	0,14	120	13	0,44 [0,04 – 2,68]	0,42
	OUI (n)	6	16			16	6			9	13			21	1		
α621-635cit	NON (n)	23	62	0,55 [0,28 – 1,06]	**0,08**	55	30	0,46 [0,23 – 0,95]	**0,04**	45	40	0,80 [0,42 – 1,50]	0,48	79	6	1,70 [0,53 – 5,27]	0,34
	OUI (n)	28	42			56	14			41	29			62	8		
α501–515cit	NON (n)	23	28	2,23 [1,10 – 4,55]	**0,02**	46	5	5,52 [2,00 – 13,64]	**0,0003**	31	20	1,38 [0,71 – 2,77]	0,35	45	6	0,63 [0,19 – 1,97]	0,40
	OUI (n)	28	76			65	39			55	49			96	8		
α171–185cit	NON (n)	15	22	1,55 [0,74 – 3,28]	0,26	30	7	1,96 [0,78 – 5,00]	0,14	22	15	1,24 [0,60 – 2,71]	0,58	35	2	1,65 [0,41 – 7,81]	0,52
	OUI (n)	36	82			81	37			64	54			106	10		
Nombre de spécificités	≤3	42	77	1,63 [0,71 – 4,01]	0,25	85	34	0,96 [0,42 – 2,20]	0,92	69	50	1,54 [0,74 – 3,28]	0,25	111	8	2,78 [0,85 – 8,31]	0,07
	>3	9	27			26	10			17	19			30	6		

n = nombre ; IC = intervalle de confiance

Table 4 : Association des nodules rhumatoïdes et des facteurs rhumatoïdes avec les réactivItés envers les peptides

		Nodules rhumatoïdes (n = 30/180)				Facteur rhumatoïde (n = 122/161)			
		NON (n)	OUI (n)	Odds Ratio [IC 95%]	p	NON (n)	OUI (n)	Odds Ratio [IC 95%]	p
Facteur rhumatoïde (n=122/161)	NON (n)	35	3	**2,89 [0,88 – 9,52]**	**0,08**				
	OUI (n)	97	24						
β60-74cit	NON (n)	63	11	1,25 [0,55 – 2,69]	0,59	15	54	0,79 [0,37 – 1,68]	0,52
	OUI (n)	87	19			24	68		
α36-50cit	NON (n)	130	26	0,23 [0,33 – 2,89]	0,99	36	102	2,35 [0,70 – 7,83]	0,17
	OUI (n)	20	4			3	20		
α621-635cit	NON (n)	81	19	0,68 [0,32 – 1,53]	0,35	25	68	1,42 [0,66 – 2,88]	0,36
	OUI (n)	69	11			14	54		
α501–515cit**	NON (n)	55	6	**2,32 [0,95 – 5,80]**	**0,08****	18	33	**2,31 [1,10 – 4,78]**	**0,026**
	OUI (n)	95	24			21	89		
α171–185cit	NON (n)	37	7	1,08 [0,45 – 2,75]	0,88	11	30	1,21 [0,56 – 2,68]	0,65
	OUI (n)	113	23			28	92		
Nombre de spécificités	≤ 3	119	21	1,65 [0,69 – 3,78]	0,26	35	93	**2,73 [0,91 – 7,61]**	**0,07**
	> 3	31	9			4	29		

N = nombre de patients

** Un haut niveau de réactivité envers α501–515cit était significativement associé à la présence de nodules rhumatoïdes

79/184 patients ont un haut niveau de réactivité envers α501–515cit, parmi lesquels 18 patients ont nodules rhumatoïdes

61/184 patients n'ont pas un haut niveau de réactivité envers α501–515cit, parmi lesquels 6 patients ont des nodules rhumatoïdes.

OR = 2,71 [1,00 – 7,16], p= 0,044

Tableau supplémentaire 1 : Caractéristiques de la population génotypée pour HLA-DRB1

Nombre de patients	**155**
Age (années, moyenne)	61,781
Sexe féminin (%)	75,817
Délai diagnostique (moyenne, années)	1,013
Âge au diagnostic (moyenne, années)	46,68
Nodules rhumatoïdes	26/152 (17,11 %)
Tabagisme (actif ou sevré)	78/153 (50,98 %)
DAS28 à l'inclusion	2,49
Evénement cardiovasculaire majeur	15/152 (9,87 %)
Polyarthrite rhumatoïde érosive	52/152 (34,21 %)
Nombre moyen d'érosions	5,357
Ostéoporose	28/146 (19,18 %)
Syndrome sec	11/150 (7,33 %)
Traitement	Bons répondeurs / Nombre de patients traités
Anti-TNF-alpha	80/117 (68,4%)
Tocilizumab	27/41 (65,8%)
Abatacept	23/39 (58,9%)

Tableau supplémentaire 2 : Caractéristiques biologiques de la population génotypée

	Négatifs	Positifs
AhFibA	26/155 (16,77 %)	129/155 (83,23 %)
β60–74cit	65/155 (41,94 %)	90/155 (58,06 %)
α36–50cit	132/155 (85,16 %)	23/155 (14,84 %)
α621–635cit	85/155 (54,84 %)	70/155 (45,16 %)
α501–515cit	51/155 (32,90 %)	104/155 (67,10 %)
α171–185cit	37/155 (23,87 %)	118/155 (76,13 %)

Tableau supplémentaire 3 : Associations entre les caractéristiques cliniques et les spécificités épitopiques des ACPA

	Nodules rhumatoïdes (n = 30/180)		Bons répondeurs anti-TNF-alpha (n = 90/137)		Bonne réponse au tocilizumab (n =37/ 53)		Bonne réponse à l'abatacept (n = 24/46)		Facteurs rhumatoïdes (n = 121/161)		Polyarthrite rhumatoïde érosive (n = 64/180)		Tabagisme (actif ou sevré) (n = 90/180)	
	Odds Ratio [IC 95%]	p	Odds Ratio [IC 95%]	P	Odds Ratio [IC 95%]	p	Odds Ratio [IC 95%]	p	Odds Ratio [IC 95%]	p	Odds Ratio [IC 95%]	p	Odds Ratio [IC 95%]	p
Facteurs rhumatoïdes (n= 121/161)	**2,89 [0,88 – 9,52]**	**0,087**	1,13 [0,49 – 2,70]	ns	1,28 [0,35 – 4,81]	ns	0,66 [0,20 – 2,33]	ns			0,91 [0,44 – 1,87]	ns	**2,37 [1,10 – 4,78]**	**0,022**
Positivité β60-74cit	1,25 [0,55 – 2,69]	ns	1,22 [0,61 – 2,55]	ns	0,79 [0,23 – 2,53]	ns	0,68 [0,22 – 2,39]	ns	0,79 [0,37 – 1,68]	ns	1,03 [0,57 – 1,91]	ns	1,45 [0,80 – 2,67]	ns
Positivité α36-50cit	1,63 [0,61 – 4,64]	ns	1,96 [0,72 – 5,10]	ns	0,53 [0,13 – 2,34]	ns	4,20 [0,58 – 53,48]	ns	2,35 [0,70 – 7,83]	ns	0,67 [0,26 – 1,66]	ns	0,58 [0,25 – 1,31]	ns
Positivité α621-635cit	0,68 [0,32 – 1,53]	ns	1,54 [0,74 – 3,18]	ns	0,98 [0,33 – 3,15]	ns	**2,92 [0,84 – 9,82]**	**0.077**	1,42 [0,66 – 2,88]	ns	0,71 [0,38 – 1,35]	ns	1,26 [0,70 – 2,27]	ns
Positivité α501–515cit	**2,32 [0,95 – 5,80]**	**0,08****	1,03 [0,48 – 2,13]	ns	**0,23 [0,05 – 1,07]**	**0,065**	1,43 [0,41 – 5,38]	ns	**2,31 [1,10 – 4.78]**	**0,026**	0,97 [0,51 – 1,.79]	ns	1,16 [0,63 – 2,15]	ns
Positivité α171–185cit	1,08 [0,45 – 2,75]	ns	0,89 [0,38 – 2,09]	ns	1,21 [0,35 – 4,86]	ns	0,59 [0,17 – 2,15]	ns	1,21 [0,56 – 2,68]	ns	1,37 [0,66 – 2,77]	ns	1,44 [0,74 – 2,91]	ns
Nombre de spécificités > 3	1,65 [0,69 – 3,78]	ns	**2,93 [1,16 – 7,48]**	**0,025**	0,61 [0,16 – 2,16]	ns	**4,12 [0,90 – 21,06]**	**0.086**	**2,73 [0,91 – 7,61]**	**0,069**	**0,45 [0,19 – 1,04]**	**0,051**	1,56 [0,78 – 3,08]	ns

NS: non significatif. IC : intervalle de confiance. ** Pour un haut niveau de réactivité, les anticorps anti-**α501–515cit sont significativement associés à la présence de nodules rhumatoïdes**
OR =2,71 [1,00 – 7,16], p= 0,044

Annals of the
RHEUMATIC DISEASES
The Eular Journal

Association between HLA-DRB1*04:01, rheumatoid nodules and particular epitopes of citrullinated Fibrin in patients with RA

Journal:	*Annals of the Rheumatic Diseases*
Manuscript ID	annrheumdis-2020-219356
Article Type:	Extended report
Date Submitted by the Author:	20-Oct-2020
Complete List of Authors:	Larid, Guillaume; AP-HM, rheumatology Pancarte, Mikael; Toulouse 2 University, INSERM U1056 Offer, Geraldine; Toulouse 2 University, INSERM U1056 Clavel, Cyril; University of Toulouse - CNRS UMR5165, INSERM U1056, Laboratory of Epidermis Differentiation and Rheumatoid Autoimmunity; Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, Laboratory of Cell Biology and Cytology Martin, Marielle; Aix-Marseille-University, INSERM UMRs1097 auto immune arthritis Pradel, Vincent; AP-HM, Laboratoire de Santé Publique Auger, Isabelle; Aix-Marseille-University, INSERM UMRs1097 auto immune arthritis Lafforgue, Pierre; AP-HM, Rheumatology Serre, Guy; Toulouse 2 University, INSERM U1056 Roudier, Jean; AP-HM, Rheumatology ; Aix-Marseille-University, INSERM UMRs1097 Arthrites auto immunes Balandraud, Nathalie; AP-HM, Rheumatology ; Aix-Marseille-University, INSERM UMRs1097 Arthrites auto immunes
Keywords:	Arthritis, Rheumatoid, Anti-Citrullinated Protein Antibodies, Rheumatoid Factor, Polymorphism, Genetic

SCHOLARONE™
Manuscripts



I, the Submitting Author has the right to grant and does grant on behalf of all authors of the Work (as defined in the below author licence), an exclusive licence and/or a non-exclusive licence for contributions from authors who are: i) UK Crown employees; ii) where BMJ has agreed a CC-BY licence shall apply, and/or iii) in accordance with the terms applicable for US Federal Government officers or employees acting as part of their official duties; on a worldwide, perpetual, irrevocable, royalty-free basis to BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ") its licensees and where the relevant Journal is co-owned by BMJ to the co-owners of the Journal, to publish the Work in this journal and any other BMJ products and to exploit all rights, as set out in our licence.

The Submitting Author accepts and understands that any supply made under these terms is made by BMJ to the Submitting Author unless you are acting as an employee on behalf of your employer or a postgraduate student of an affiliated institution which is paying any applicable article publishing charge ("APC") for Open Access articles. Where the Submitting Author wishes to make the Work available on an Open Access basis (and intends to pay the relevant APC), the terms of reuse of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence – details of these licences and which Creative Commons licence will apply to this Work are set out in our licence referred to above.

Other than as permitted in any relevant BMJ Author's Self Archiving Policies, I confirm this Work has not been accepted for publication elsewhere, is not being considered for publication elsewhere and does not duplicate material already published. I confirm all authors consent to publication of this Work and authorise the granting of this licence.

Confidential: For Review Only

Association between HLA-DRB1*04:01, rheumatoid nodules and particular epitopes of citrullinated fibrin in patients with RA

Guillaume LARID[1], Mikael PANCARTE[2], Géraldine OFFER[2], Cyril CLAVEL[2], Marielle MARTIN[3], Vincent PRADEL[4], Isabelle AUGER[3], Pierre LAFFORGUE[1], Jean ROUDIER[1, 3], Guy SERRE[2], Nathalie BALANDRAUD[1, 3*]

[1] Rhumatologie, IML, AP-HM, 270 Boulevard de Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France

[2] UMR 1056 Inserm - Université de Toulouse Hôpital Purpan Place du Dr Baylac - TSA 40031 31059 Toulouse, France

[3] Aix Marseille Université, INSERM UMRs 1097, Arthrites autoimmunes, 163 Avenue de Luminy, 13288 Marseille, France

[4] CEIP de Marseille (PACA-Corse, Centre Associé), Laboratoire de Santé Publique, Faculté de Médecine, Marseille, France

*Corresponding author : Nathalie Balandraud: Nathalie.balandraud@ap-hm.fr

Confidential: For Review Only

Abstract

Objectives: Rheumatoid arthritis (RA) is associated with HLA-DRB1 genes encoding the shared epitope (SE), a 5 amino acid motive. RA is preceded by the emergence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs). Citrullin is a neutral amino acid resulting from post translational modification of arginin by Peptidyl Arginyl Deiminases (PADs). ACPA recognize epitopes from citrullinated human fibrinogen (Fib-cit) and can be specifically detected also with the AhFibA assay. Five peptides derived from Fib-cit together present almost all of the epitopes recognized by patients with ACPA-positive RA: β60–74cit, α36–50cit, α621–635cit, α501–515cit and α171–185cit. Our objective was to study whether clinical characteristics and HLA-DRB1 genetic background were associated with a specific reactivity against these epitopes.

Methods: 184 ACPA positive RA patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR criteria were studied. Patients characteristics, including HLA-DRB1 genotype, were collected from their medical files. Anti-CCP2, AhFibA, and antibodies against the five major Fib-cit peptides were analyzed using ELISA assays.

Results: Anti-α505-515cit antibodies were associated with HLA-DRB1*04:01 (OR = 5.52 [2.00 – 13.64]; p = 0.0003). High level anti-α505-515cit antibodies were significantly associated with rheumatoid nodules (OR = 2.71 [1.00 – 7.16], p= 0.044).

Conclusion: These findings highlight the role played by the HLA-DRB1*04:01 molecule and its rapid intracellular route into the lysosomes, enabling original antigen processing. Immune complexes containing anti-α501–515cit antibodies and rheumatoid factors might be involved in the development of rheumatoid nodules on the HLA-DRB1*04:01 background.

Key words ; ACPA, Rheumatoid arthritis, HLA-DRB1, AhFiba, α501–515cit

Key messages:

We analyzed whether the epitopic specificities of ACPAs were associated with particular HLA-DR alleles or clinical features in 184 patients with ACPA positive RA. Anti-fibrinogen α501–515cit antibodies are associated with HLA-DRB1*0401 and with rheumatoid nodules.

Confidential: For Review Only

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is the most severe type of chronic autoimmune arthritis. Its prevalence ranges from 0.5% to 1.1% in North America and northern Europe, and between 0.3 and 0.7% in southern Europe[1].

RA features symmetrical bilateral polyarthritis of the small joints. Extra-articular manifestations such as rheumatoid nodules, lung damage, or vasculitis can also be present[2].

RA is preceded by the emergence of anti citrullinated protein antibodies (ACPAs). Citrullin is a neutral amino acid resulting from post translational modification of arginin by Peptidyl Arginyl Deiminases (PADs).

In anti-citrullinated protein (ACPA) positive RA, the genetic risk is mostly carried by shared epitope (SE) positive HLA-DR molecules encoded in the major histocompatibility complex (MHC). The SE (a five amino acids motif encompassing positions 70 to 74 of the HLA-DRB1 chain) is present in approximately 70% of patients with ACPA-positive RA [3,4]. Different combinations of HLA-DR alleles (genotypes) confer different relative risks of developing ACPA-positive RA, with highest risks for genotypes encoding two copies of the SE [5].

ACPA present in patients with RA recognize citrullinated epitopes on numerous proteins [6]. A major citrullinated antigen expressed in the rheumatoid joint is Fibrin and both its alpha and beta chain are recognized by ACPA [7]. ACPA are likely to play a role in the pathophysiology of the disease [8].

The discovery of ACPA led to the development of diagnostic tests based on synthetic cyclic citrullinated peptides (CCP) [9]. Since then different generations of anti-CCP tests have been commercialised [10]. ACPAs have become one of the 2010 American College of Rheumatology (ACR)/EULAR RA classification criteria [11].

Besides anti-CCP tests, anti-human citrullinated fibrinogen antibodies (AhFibA) can be used for the serological diagnosis of early RA [12].

Five peptides from citrullinated fibrinogen (Fib-cit) together present almost all of the epitopes recognised by patient's sera with ACPA-positive RA. These immunodominant epitopes are borne by the peptides β60–74cit$_{60,72,74}$, α36–50cit$_{38,42}$, α621–635cit$_{621,627,630}$, α501–515cit$_{510,512}$ and α171–185cit$_{178,181}$[7,13,14].

Confidential: For Review Only

Most published studies analyse the recognition of 3 (β60–74cit, α36–50cit, α621–635cit) out of the 5 major epitopes and study early RA defined by the 1987 ACR criteria[15] not the 2010 ACR/EULAR criteria.

The primary objective of this work was to study whether, in a cohort of 184 patients with ACPA-positive RA fulfilling the 2010 ACR/EULAR criteria, a particular HLA-DR background or original clinical patterns were associated with antibodies to the epitopes from the 5 major Fib-cit peptides β60–74cit, α36–50cit, α621–635cit, α501–515cit and α171–185cit.

Confidential: For Review Only

Material and methods

Patients

We carried out a prospective study on 184 patients followed at the rheumatology department of Sainte Marguerite Hospital in Marseille. Patients included were considered ACPA-positive RA based on previous anti-CCP2 results obtained with various commercial assays and fulfilled the 2010 ACR/EULAR criteria. Patients treated with rituximab were excluded due to its potential effect on ACPA levels.

Patient characteristics were collected from their medical files: presence of rheumatoid nodules, smoking habits, age at diagnosis, HLA-DR genotype, rheumatoid factors (RF), activity and erosive characteristics of the disease.

- Disease activity was measured using the Disease Activity Score calculated with the level of C-reactive protein (DAS28-CRP) on the day of the sample.
- Treatment response was evaluated according to according to the EULAR response criteria. Patients are considered to have shown a good response if their DAS28 is ≤3.2 and has decreased by >1.2 [16]. According to the 2019 update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis, the time needed to achieve treatment target has been set at 6 months before concluding to treatment failure [17].
- Patient personal history of a cerebrovascular accident, myocardial infarction or heart failure was defined as a major cardiovascular event.
- Patients were classed as smokers (active or previous smokers) or non-smokers.
- Lung damage was diagnosed by radiologists from CT chest scans. It should be noted that only some of the patients had had a CT chest scan.
- Erosive RA was defined according to the EULAR definition of erosive RA [18].
- Dry eye syndrome was defined as a Schrimer's test value $\leq$ 5 mm/5 min, or an Ocular Staining Score $\geq$ 5. Dry mouth was defined as an unstimulated salivary flow rate of $\leq$ 0,1 mL/min.
- Osteoporosis was defined either by personal history of an osteoporosis fracture, or by bone mineral density with a T-score below – 2,5 for at least one of the testing sites.

Confidential: For Review Only

Samples

Patients gave a single blood sample from which plasma was isolated. Samples were stored at -80°C. AhFibA and ACPA fine specificities to Fibrinogen peptides were assayed and anti-CCP2 were re-assayed with a same test in all patients.

Ethics

All patients gave informed written consent for this study. Patient data was pseudo-anonymized. Sample collection was approved by the ethics committee under the number DC-2008-327. This study was declared to the Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) under the number PADS19-332.

ACPA testing

For all these ACPA tests, we used the positivity threshold (N) corresponding to 95% diagnostic specificity.

Plasma anti-CCP2 assays were performed using the ELISA CCPlus® IMMUNOSCAN kit (Euro Diagnostica, Arnhem, The Netherlands) according to the manufacturer's recommendations. Antibody titres expressed in arbitrary units (AU/mL) were considered positive above 25 AU/mL.

Anti-human citrullinated fibrinogen IgG autoantibodies were detected with a previously described ELISA (AhFibA). Antibody titres above 0.056 were considered positive [7,19].

IgM Rheumatoid Factor (RF) was assayed with the RF ELISA from Orgentec and considered positive if >20 UI/mL.

Antibodies to Fib-cit peptides

Peptides with the following sequences were synthetized with either arginines (R) in control peptides or citrullines (R) in target peptides, and used as immunosorbents:

- β60–74: RPAPPPISGGGYRAR
- α36–50: GPRVVERHQSACKDS
- α621–635: RGHAKSRPVRGIHTS
- α501–515: biotin-ahx*-SGIGTLDGFRHRHPD
- α171–185: biotin-ahx*-VDIDIKIRSCRGSCS

*: ahx : aminohexanoic acid

Confidential: For Review Only

IgG autoantibodies to the Fibrin-derived citrullinated peptides α36–50cit, β60–74cit, α621-635cit were tested by ELISA according to a previously described method where peptides are passively adsorbed on microtitration plates [7,19]. IgG autoantibodies to the peptides α501–515cit and α171-185cit were tested by ELISA with biotinylated peptides fixed on Avidin. Briefly, plates (Maxisorp; NUNC, VWR International, Fontenay-sous-Bois, France) were incubated overnight with Avidin at 5 µg/mL. After washing with PBS 0.1% Tween-20 (PBS-T) biotinylated peptides were incubated for 1 hour at 1µg/mL in PBS 2% BSA (PBS-BSA). After 3 washings the plates were incubated for 1 hour with patient plasma diluted to 1/100 in PBS-BSA then washed 3 times in PBS-T. A peroxidase-conjugated goat anti-human IgG antibody (Southern Biotechnology) diluted to 1/2500 in PBS-BSA was incubated for 1h and, after 3 washings, reactivity was revealed by ortho-phenylenediamine dihydrochloride and hydrogen peroxide in a citrate buffer at pH 5. The reaction was stopped after 5min with H_2SO_4 and optical density (OD) read at 492 nm. All the steps were performed at room temperature around 20°C [7]. The specific antibody reactivity was defined as the OD difference between the citrullinated and non-citrullinated control peptide. Interassay variations were corrected by linear regression analysis using reference peptide and plasma, tested on each plate. ΔOD below the cut-off value of 0.25 were considered negative. Patients with ΔOD over the cut-off value were divided into 3 equal groups with weak, medium or high titres, and patients from the medium and high titre groups, considered together to have a "high level" reactivity.

Statistical analysis

Association studies were carried out with contingency tables using the Chi2 test and Fisher's exact test when Chi2 was not applicable. Pearson's test was used to determine significance of the titre correlations between anti-CCP2, AhFibA, and antibodies to the peptides.

Statistical analysis was carried out using PRISM software for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA). The significance threshold was set at $p \leq 0.05$. We considered that $p \leq 0.09$ was a tendency towards significance given the small numbers in our cohort.

Confidential: For Review Only

Results

Clinical description of the population (Table 1)

The clinical characteristics of the 184 patients with ACPA-positive RA are shown in Table 1.

Serological profile of the 184 patients with ACPA positive RA (Table 2, Figure 1)

The biological characteristics of the 184 patients recruited as ACPA-positive RA based on their anti-CCP2 status are shown in Table 2. When re-assayed with a same reference assay, 98.51% of patients had anti-CCP2. On the other hand, 83.23% had AhFibA, and 69.98% had IgM RF.

- **Among the Fib-cit peptides,**
  - 76.13% of patients recognized biotin-α171–185cit.
  - 67.10% recognised biotin-α501–515cit.
  - 58.06 % recognised β60–74cit.
  - 45.16% recognised α621–635cit.
  - 14.84% recognised α36–50cit.
- **Epitope recognition profile of ACPA in 20 random RA patients** (Figure 1)

  Analysis of epitope recognition was performed in 20 randomly chosen patients:
  - 19% of patients recognized the 4 peptides β60–74cit, α501–515cit, α621–635cit, and α171–185cit.
  - 15% of patients recognized the 3 peptides β60–74cit, α501–515cit, and α171–185cit.
  - 4% of patients only recognised α171-185cit.

Correlations of the titres of anti-CCP2 and anti-Fib-cit peptides antibodies (Figure 2)

Anti-CCP2 and AhFibA titres are strongly correlated (r_s: 0.7037; p = 5.69×10^{-29} Pearson's)

Anti-CCP2 and anti-Fib-cit peptides titres are strongly correlated for 4 of the 5 peptides:

- β60–74cit (r_s: 0.5162; p = 5.43×10^{-14}, Pearson's)
- α621-635cit (r_s: 0.2703; p = 0.0002, Pearson's)
- α501–515cit (r_s: 0.2979; p = 3.82×10^{-5}, Pearson's)
- α171-185cit (r_s: 0.6473 ; p = 2.41×10^{-23}, Pearson's)

Confidential: For Review Only

By contrast there is no correlation of anti-CCP2 titres and anti-α36–50cit titres (r_s: 0.0078; p = 0.916).

HLA-DRB1 background

Among the 184 patients with ACPA-positive RA, 155 were genotyped for HLA-DRB1. Their clinical characteristics were not different from those in the total 184 patients (see supplementary Tables 1 and 2).

67.1% of patients were SE positive (49% of patients expressed one copy of the SE, 18.1% expressed two copies).

HLA-DR status and clinical characteristics

44/155 patients expressed HLA-DRB1*0401 of whom 11 had rheumatoid nodules, 111/155 patients did not express HLA-DRB1*0401 of whom 19 had rheumatoid nodules (Chi2, OR = 2.15 [0.91 – 5.25]; p = 0.081). Thus, HLA-DRB1*04:01 was associated with rheumatoid nodules. Other clinical characteristics were not associated with any HLA-DRB1 allele.

HLA-DRB1 and recognition of Fib-cit peptides (Table 3)

1/ SE dose effect on the number of Fib-cit peptides recognized

Patients with two copies of the SE recognized more than 3 Fib-cit peptides (OR = 3.02 [1.12 – 8.74]; p = 0.034)

2/ HLA-DRB1 alleles and Fib-cit epitope specificity

HLA-DRB1*0401 was associated with antibodies to α501-515 (OR = 5.52 [2.00 – 13.64]; p=0.0003), and with absence of antibodies to α621-625 (OR=0.46 [0.23 – 0.95]; p=0.036).

Epitope specificity of anti-Fib-cit antibodies and clinical characteristics (Table 4 and supplementary Table 3)

1/ Multiple peptide recognition

42 of 184 patients recognized more than 3 Fib-cit peptides. The 142 remaining patients recognized 3 Fib-cit peptides or less. Patients who recognized more than 3

Confidential. For Review Only

Fib-cit peptides showed better responses to TNF-alpha inhibitors (OR = 2.93 [1.16 – 7.48]; p = 0.025) and had non erosive RA (OR = 0.45 [0.19 – 1.04]; p = 0.051).

2/ Recognition of the α501–515 epitope was associated with RF and rheumatoid nodules (Table 4)

30/180 patients had and 130 had not rheumatoid nodules, data being unknown for 20 patients.

- Reactivity against α501–515cit tended to be associated with rheumatoid nodules (OR= 2.32 [0.95 -5.80], p = 0.08).
- High level reactivity against α501–515cit was associated with rheumatoid nodules. 79/184 patients had high level reactivity against α501–515cit, among them 18 patients had rheumatoid nodules, 61/184 patients had not high level reactivity against α501–515cit, of whom only 6 patients had rheumatoid nodules (OR=2.71 [1.00 – 7.16], p= 0.044).
- Anti α501–515cit antibodies were associated with RF (OR=2.31 [1.10 – 4.78], p= 0.026).

Confidential: For Review Only

Discussion

We studied the association between HLA-DR background, specificity of ACPAs to epitope borne by citrullinated Fibrinogen and clinical characteristics in 184 patients with ACPA-positive RA fulfilling the ACR/EULAR 2010 criteria.

The clinical and biological characteristics of the RA population studied were classical [5].

Analysis of ACPA epitope specificities in our 184 plasmas partly differed from those described in pilot studies mainly for the peptide α36-50cit and for α501–515cit and α171-185cit used biotinylated in the present study :

- 58% had anti-β60–74cit antibodies versus 70% of patients in pilot studies.
- 15% had anti-α36-50cit antibodies versus 60% of patients in pilot studies.
- 45% had anti-α621-635cit antibodies versus 50% of patients in pilot studies.
- 67% had anti-α501–515cit antibodies versus 45% of patients in pilot studies.
- 76% had anti-α171-185cit antibodies versus 45 % of patients in pilot studies.

For the 2 peptides α501–515cit and α171-185cit the difference results from the sensitivity of the ELISAs used. In the pilot study [7], the peptides were adsorbed on polystyrene plates whereas in this study the biotinylated peptides were linked on avidin-coated ELISA plates. Such an an enhancement of the sensitivity is well known and was already demonstrated for citrullinated peptides [20].

We first analysed association between multiple peptide recognition and clinical characteristics.

Multiple peptide recognition (> 3) was not associated with erosive arthritis, although data showed association between erosions and high level of ACPA [21,22].

Multiple peptide recognition (> 3) was associated with a better response to TNF-alpha inhibitors although contradictory data was found in literature : indeed the presence of ACPA has been associated either with a reduced response [23], no effect [24] or a better response [25]. A better response to TNF-alpha inhibitors may explain the less erosive pattern observed in our patients with multiple peptide recognition. Indeed, TNF-alpha inhibitors limit radiographic progression in patients with RA [26].

Pulmonary lesions were not studied here because few patients had a chest computerized tomography-scan in this study.

Confidential: For Review Only

We then analyzed association between Fib-cit peptides and HLA background and clinical characteristics.

We found that:

1/ HLA-DRB1*0401 was associated with anti-α501–515cit antibodies.

2/ Rheumatoid nodules were associated with HLA-DRB1*0401.

3/"High level" anti-α501–515cit antibodies were associated with rheumatoid nodules and rheumatoid factors.

1/ HLA-DRB1*0401 was associated with anti-α501–515cit antibodies.

Indeed, 44/155 patients expressed HLA-DRB1*0401 of whom 76 had anti-α501-515cit antibodies, 111/155 patients did not express HLA-DRB1*0401 of whom 65 had anti-α501-515cit, OR = 5.52 [2.00-13.64] ; p = 0.0003 (Table 3).

In the development of IgG antibody responses, HLA-DR molecules intervene by presenting antigenic peptides to T follicular helper (Tfh) lymphocytes that provide help to B lymphocytes with surface IgM of a given specificity. Specificity of the antibody response relies on the IgM molecule on the B lymphocyte, not on the antigenic peptide presented by-HLA-DR.

Thus, association of HLA-DRB1*0401 with anti-α501-515cit antibodies does not indicate that this RA-associated allele is capable to choose between different B cell epitopes. Rather it suggests that HLA-DRB1*0401 can provide help to B lymphocytes specific for α501-515cit Fib-cit peptide and that others HLA-DR alleles can't. This suggests special efficacy of HLA-DRB1*0401 as a peptide processor and presentator which in turn allows the development of a more efficient Tfh response. HLA-DR molecules encoded by HLA-DRB1*0401 have been shown to undergo a shortcut from endoplasmic reticulum to lysosomes which allows association with better processed antigenic peptide [27,28].

2/ HLA-DRB1*0401 was associated with rheumatoid nodules

Indeed, 44/155 patients expressed HLA-DRB1*0401 of whom 11 had rheumatoid nodules, 111/155 patients did not express HLA-DRB1*0401 of whom 19 had rheumatoid nodules (OR = 2.15 [0.91 – 5.25] ; p = 0.081). Association of HLA-DRBA*0401 with rheumatoid nodules is classical [22,29].

Confidential. For Review Only

3/ "High level" anti-α501-515cit antibodies were associated with rheumatoid nodules

Indeed, 79/184 patients had high level reactivity against α501–515cit, among them 18 patients had rheumatoid nodules, 61/184 patients had not high level reactivity against α501–515cit, of whom 6 patients had rheumatoid nodules (OR=2.71 [1.00 – 7.16], p= 0.044). Anti α501–515cit antibodies were also associated with RF (OR=2.31 [1.10 – 4.78], p= 0.026). Rheumatoid nodules contain Fibrinogen and IgG. Their necrotic centre contains citrullinated proteins and IgM rheumatoid factor [30,31]. So, our data suggests that anti- α501–515cit antibodies might form immune complexes with Fib-cit and rheumatoid factors and be at the origin of rheumatoid nodules.

We analyzed the epitope specificity of ACPAs using five major citrullinated Fibrinogen peptides and checked whether they were associated with particular clinical, biological, or genetic patterns. Our main finding is the association of antibodies to epitopes borne by the citrullinated peptide α501–515 present on the alpha chain of fibrinogen, with HLA-DRB1*0401 and with rheumatoid nodules. This unexpected epitope specificity of ACPAs in HLA-DRB1*0401 patients may relate to the original intracellular route of HLA-DRB1*0401. The association of anti-α501–515cit antibodies with rheumatoid nodules may suggest that anti-α501–515cit particularly contributes to the immune complexes in rheumatoid nodules.

Author contributions. NB, GS, GL designed research and analysed data. MM, NB, IA collected samples. MP, GO, and CC tested and analysed fine specificities. VP performed statistical analysis. GL, NB, PL analysed patients files. GL, NB, JR wrote the manuscript. JR and GS corrected the manuscript.

Acknowledgments. This study was supported by INSERM. The authors would like to thank all physicians who participated in the diagnostics and therapy of the presented patients.

Competing interests

The authors declare no financial interests that could create a potential conflict of interest or the appearance of a conflict of interest regarding this work.

Confidential: For Review Only

References

1 Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2005;**4**:130–6. doi:10.1016/j.autrev.2004.09.002

2 Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2016;**388**:2023–38. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8

3 Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;**30**:1205–13. doi:10.1002/art.1780301102

4 de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Letters* 2011;**585**:3619–26. doi:10.1016/j.febslet.2011.03.035

5 Balandraud N, Picard C, Reviron D, *et al.* HLA-DRB1 Genotypes and the Risk of Developing Anti Citrullinated Protein Antibody (ACPA) Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE* 2013;**8**:e64108. doi:10.1371/journal.pone.0064108

6 Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, *et al.* Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;**101**:273–81. doi:10.1172/JCI1316

7 Sebbag M, Moinard N, Auger I, *et al.* Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins. *Eur J Immunol* 2006;**36**:2250–63. doi:10.1002/eji.200535790

8 England BR, Thiele GM, Mikuls TR. Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2017. doi:info:doi/10.1097/BOR.0000000000000356

9 Schellekens GA, Visser H, Hazes JMW, *et al.* The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. ;:9.

10 Ji M, Hur M, Moon H-W, *et al.* Comparison of second- and third-generation immunoassays for detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2018;**78**:477–82. doi:10.1080/00365513.2018.1499957

11 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010;**62**:2569–81. doi:10.1002/art.27584

12 Nogueira L, Sebbag M, Chapuy-Regaud S, *et al.* Autoantibodies to deiminated fibrinogen are the most efficient serological criterion for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*;**4**:38.

13 Iobagiu C, Magyar A, Nogueira L, *et al.* The antigen specificity of the rheumatoid arthritis-associated ACPA directed to citrullinated fibrin is very closely restricted. *Journal of Autoimmunity* 2011;**37**:263–72. doi:10.1016/j.jaut.2011.07.003

14 Nogueira L, Cornillet M, Singwe-Ngandeu M, *et al.* In Black Africans with rheumatoid arthritis, ACPA recognize citrullinated fibrinogen and the derived peptides α36-50Cit38,42 and β60-74Cit60,72,74, like in Caucasians. *Clinical Immunology* 2014;**152**:58–64. doi:10.1016/j.clim.2014.02.011

Confidential: For Review Only

15 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1988;**31**:315–24. doi:10.1002/art.1780310302

16 van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis and Rheumatism* 1998;**41**:1845–50. doi:10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K

17 Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;:annrheumdis-2019-216655. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655

18 van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, *et al.* EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:479–81. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202779

19 Chapuy-Regaud S, Nogueira L, Clavel C, *et al.* IgG subclass distribution of the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrin. *Clinical & Experimental Immunology* 2005;**139**:542–50. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02708.x

20 Cornillet M, Babos F, Magyar A, *et al.* Seropositivity and Antibody Profiling of Patients Are Dramatically Impacted by the Features of Peptides Used as Immunosorbents: A Lesson from Anti–Citrullinated Protein/Peptide Antibody. *JI* 2018;**201**:3211–7. doi:10.4049/jimmunol.1800330

21 Joo YB, Park Y-J, Park K-S, *et al.* Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;**38**:2423–32. doi:10.1007/s10067-019-04554-w

22 Scherer HU, van der Woude D, Willemze A, *et al.* Distinct ACPA fine specificities, formed under the influence of HLA shared epitope alleles, have no effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;**70**:1461–4. doi:10.1136/ard.2010.146506

23 Potter C, Hyrich KL, Tracey A, *et al.* Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or *PTPN22* susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:69–74. doi:10.1136/ard.2007.084715

24 Lv Q, Yin Y, Li X, *et al.* The Status of Rheumatoid Factor and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Are Not Associated with the Effect of Anti-TNFα Agent Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;**9**:e89442. doi:10.1371/journal.pone.0089442

25 Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, *et al.* Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:709–14. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207942

26 Murray E, Ellis A, Butylkova Y, *et al.* Systematic review and network meta-analysis: effect of biologics on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2018;**7**:959–74. doi:10.2217/cer-2017-0106

27 Auger I, Escola JM, Gorvel JP, *et al.* HLA-DR4 and HLA-DR10 motifs that carry susceptibility to rheumatoid arthritis bind 70-kD heat shock proteins. *Nat Med* 1996;**2**:306–10. doi:10.1038/nm0396-306

For peer review only - http://mc.manuscriptcentral.com/ard

28 Roth S, Willcox N, Rzepka R, *et al.* Major Differences in Antigen-Processing Correlate with a Single Arg ^{71} ↔Lys Substitution in HLA-DR Molecules Predisposing to Rheumatoid Arthritis and with Their Selective Interactions with 70-kDa Heat Shock Protein Chaperones. *J Immunol* 2002;**169**:3015–20. doi:10.4049/jimmunol.169.6.3015

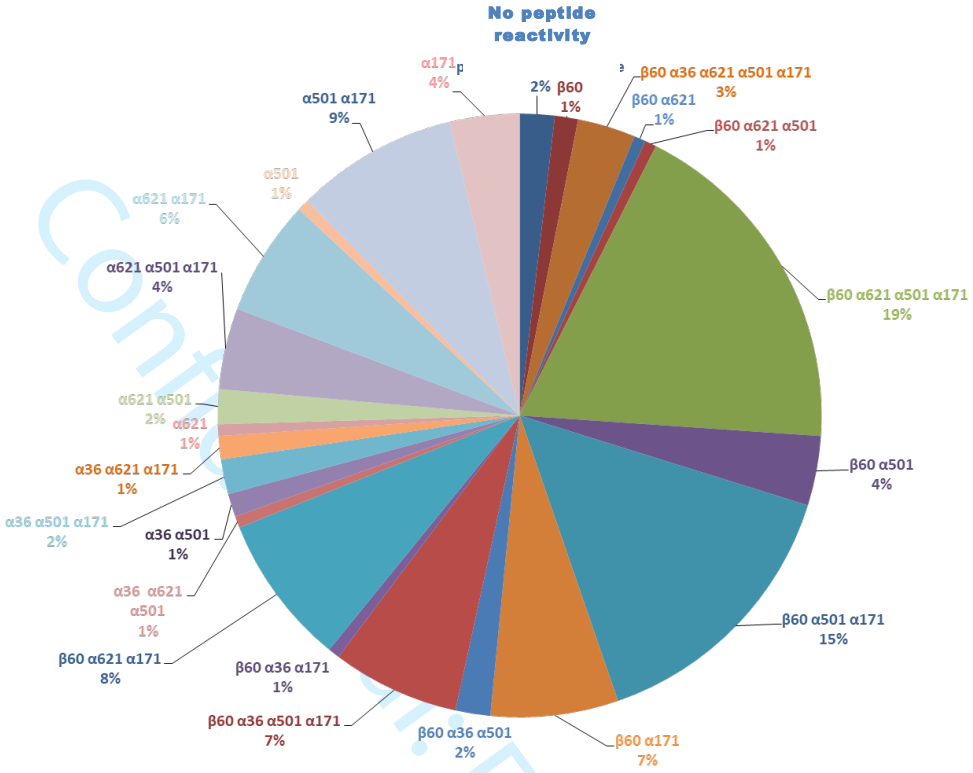
29 Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;**89**:2033–9. doi:10.1172/JCI115814

30 Turunen S, Huhtakangas J, Nousiainen T, *et al.* Rheumatoid arthritis antigens homocitrulline and citrulline are generated by local myeloperoxidase and peptidyl arginine deiminases 2, 3 and 4 in rheumatoid nodule and synovial tissue. *Arthritis Res Ther* 2016;**18**:239. doi:10.1186/s13075-016-1140-9

31 Athanasou NA, Quinn J, Woods CG, *et al.* Immunohistology of rheumatoid nodules and rheumatoid synovium. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1988;**47**:398–403. doi:10.1136/ard.47.5.398

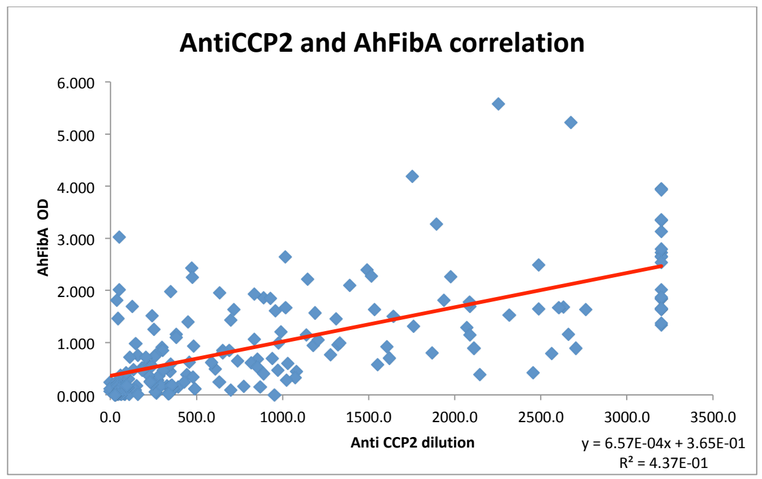
Confidential: For Review Only

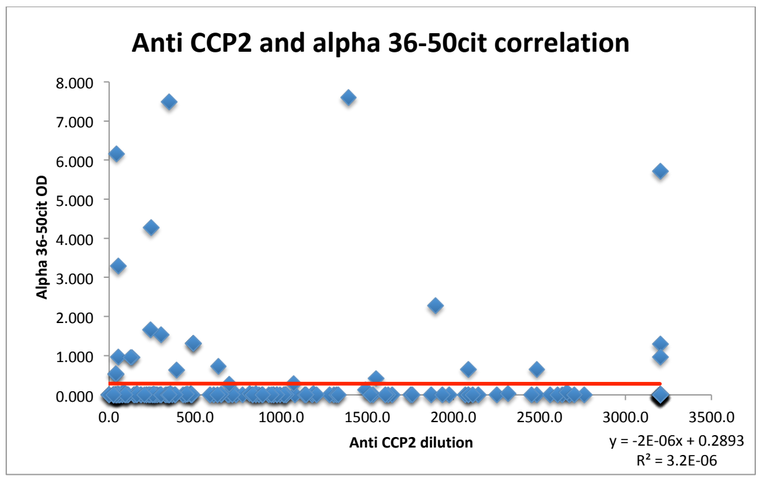
Figure 1 : Different profile of epitopic reactivity in a sample of 20 patients

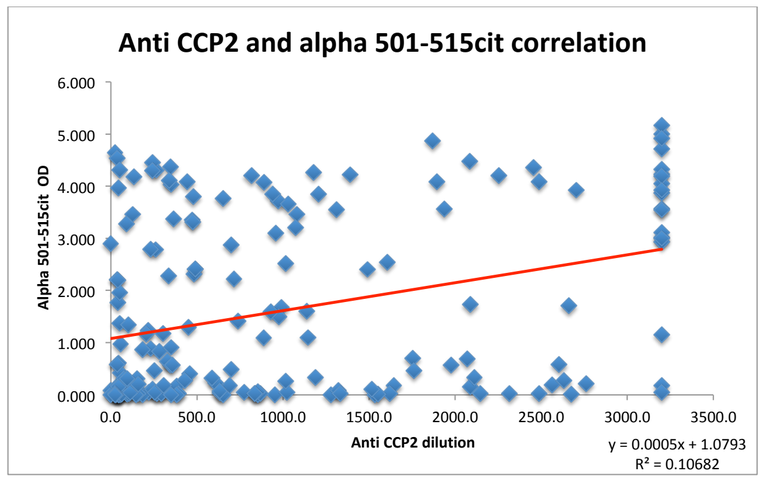


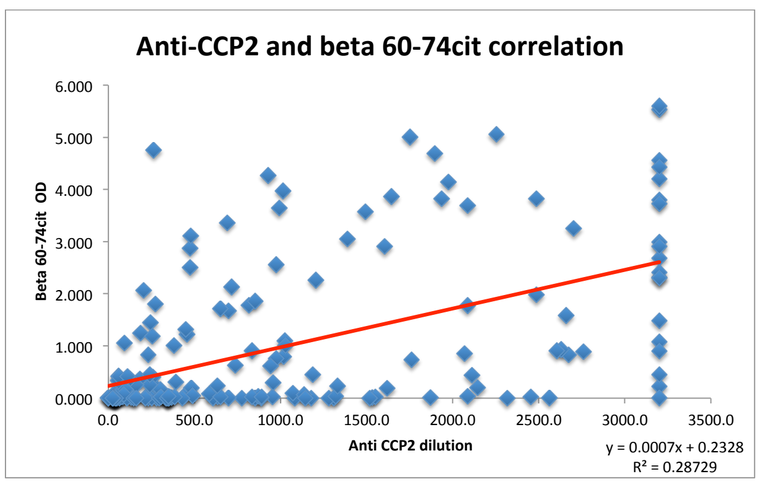
Confidential. For Review Only

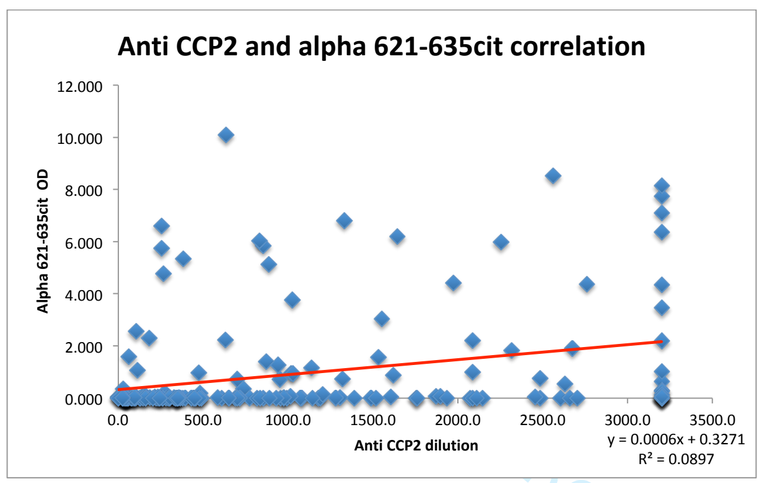
Figure 2 : Correlation between the ODs of anti peptide ELISA and AhFibA and the titers of anti CCP2 tests

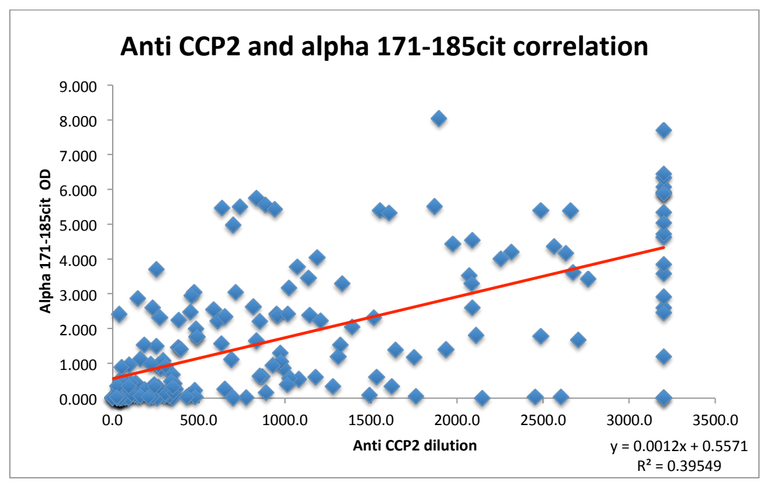












OD : optical density ; AhFibA : anti human fibrinogen antibodies ; anti CCP : anti cyclic citrullinated peptides

Positive correlation between anti CCP2 and AhFibA (r_s : 0,7037 ; p = 5,69x10^{-29}). Positive correlation between anti CCP2 and β60–74 (r_s : 0,5162 ; p = 5,43x10^{-14}), α621-635 (r_s : 0,2703 ; p = 0,0002), α501–515 (r_s : 0,2979 ; p = 3,82x10^{-5}), α171-185 (r_s : 0,6473 ; p = 2,41x10^{-23}).

No correlation between anti CCP2 and anti α36–50 (r_s : 0,0078 ; p = 0,916).

For Peer Review Only

Table 1: Clinical characteristics of patients

Number of patients	184
Age (years, mean)	62
Women (%)	75.5
Diagnostic delay (mean, years)	0.9
Age at diagnosis (mean, years)	46.4
Rheumatoid nodules	30/180 (16.6 %)
Smoker (active or previous)	90/180 (50 %)
DAS28 at inclusion	2.44
Major cardiovascular event	15/180 (8.3 %)
Erosive rheumatoid arthritis	64/180 (35.5 %)
Dry eye syndrome	11/167 (6.6 %)
Rheumatoid Factor	121/161 (75%)

Treatment	Good responders/ number treated
TNF-alpha inhibitors	90/137 (65.6 %)
Tocilizumab	37/53 (69.8 %)
Abatacept	24/46 (52.1 %)

For Peer Review Only

Table 2: AhFibA and five major citrullinated Fibrin peptides

	Negative	Positive
AhFibA	27/184 (14.67 %)	157/184 (85.33%)
β60–74cit	76/184 (41.30 %)	108/184 (58.70%)
α36–50cit	157/184 (85.33 %)	27/184 (14.67%)
α621–635cit	103/184 (55.98%)	81/184 (44.02%)
α501–515cit	62/184 (33.70 %)	122/184 (66.3%)
α171–185cit	45/184 (24.46 %)	139/184 (75.54%)

For Confidential: For Review Only

Table 3: Association between epitopic specificity of ACPAs and HLA-DRB1 alleles

		Shared Epitope N=104/155				HLA-DRB1*04:01 N=44/155				HLADRB1*04:04,*04:05, *04:08,*01 N=69/155				HLADRB1*10:01 N=14/155			
		NO (n)	YES (n)	Odds Ratio [CI 95%]	p	NO (n)	YES (n)	Odds Ratio [CI 95%]	p	NO (n)	YES (n)	Odds Ratio [CI 95%]	p	NO (n)	YES (n)	Odds Ratio [CI 95%]	p
β60-74cit	NO (n)	25	40	1.54 [0.80 – 2.98]	0.21	49	16	1.38 [0.68 – 2.84]	0.37	37	28	1.11 [0.58 – 2.13]	0.76	61	4	1.91 [0.60 – 5.72]	0.29
	YES (n)	26	64			62	28			49	41			80	10		
α36-50cit	NO (n)	45	88	1.36 [0.54 – 3.68]	0.54	95	38	0.93 [0.34 – 2.41]	0.90	77	56	1.99 [0.804 – 4.69]	0.14	120	13	0.44 [0.04 – 2.68]	0.42
	YES (n)	6	16			16	6			9	13			21	1		
α621-635cit	NO (n)	23	62	0.55 [0.28 – 1.06]	**0.08**	55	30	0.46 [0.23 – 0.95]	**0.04**	45	40	0.80 [0.42 – 1.50]	0.48	79	6	1.70 [0.53 – 5.27]	0.34
	YES (n)	28	42			56	14			41	29			62	8		
α501–515cit	NO (n)	23	28	2.23 [1.10 – 4.55]	**0.02**	46	5	5.52 [2.00 – 13.64]	**0.0003**	31	20	1.38 [0.71 – 2.77]	0.35	45	6	0.63 [0.19 – 1.97]	0.40
	YES (n)	28	76			65	39			55	49			96	8		
α171–185cit	NO (n)	15	22	1.55 [0.74 – 3.28]	0.26	30	7	1.96 [0.78 – 5.00]	0.14	22	15	1.24 [0.60 – 2.71]	0.58	35	2	1.65 [0.41 – 7.81]	0.52
	YES (n)	36	82			81	37			64	54			106	10		
Number of specificities	≤3	42	77	1.63 [0.71 – 4.01]	0.25	85	34	0.96 [0.42 – 2.20]	0.92	69	50	1.54 [0.74 – 3.28]	0.25	111	8	2.78 [0.85 – 8.31]	0.07
	>3	9	27			26	10			17	19			30	6		

N = number

Confidential: For Review Only

Table 4 : Rheumatoid nodules and Rheumatoid Factor association with peptide reactivity

		Rheumatoid Nodules (n = 30/180)				Rheumatoid Factor (n = 122/161)			
		NO (n)	YES (n)	Odds Ratio [CI 95%]	p	NO (n)	YES (n)	Odds Ratio [CI 95%]	p
Rheumatoid Factor (n=122/161)	NO (n)	35	3	**2.89 [0.88 – 9.52]**	**0.08**				
	YES (n)	97	24						
β60-74cit	NO (n)	63	11	1.25 [0.55 – 2.69]	0.59	15	54	0.79 [0.37 – 1.68]	0.52
	YES (n)	87	19			24	68		
α36-50cit	NO (n)	130	26	0.23 [0.33 – 2.89]	0.99	36	102	2.35 [0.70 – 7.83]	0.17
	YES (n)	20	4			3	20		
α621-635cit	NO (n)	81	19	0.68 [0.32 – 1.53]	0.35	25	68	1.42 [0.66 – 2.88]	0.36
	YES (n)	69	11			14	54		
α501–515cit**	NO (n)	55	6	**2.32 [0.95 – 5.80]**	**0.08****	18	33	**2.31 [1.10 – 4.78]**	**0.026**
	YES (n)	95	24			21	89		
α171–185cit	NO (n)	37	7	1.08 [0.45 – 2.75]	0.88	11	30	1.21 [0.56 – 2.68]	0.65
	YES (n)	113	23			28	92		
Number of specificity	≤ 3	119	21	1.65 [0.69 – 3.78]	0.26	35	93	**2.73 [0.91 – 7.61]**	**0.07**
	> 3	31	9			4	29		

N= number of patients
NS: not significant.
** High level anti-α501–515cit was significantly associated with rheumatoid nodules
79/184 patients had high level anti- α501–515cit, among them 18 patients had rheumatoid nodules,
61/184 patients did not have high level anti- α501–515cit, of whom 6 patients had rheumatoid nodules.
OR =2.71 [1.00 – 7.16], p= 0.044

Confidential: For Review Only

Supplementary table 1 : Clinical characteristics of the HLA-DRB1 genotyped population

Number of patients	155
Age (years, mean)	61.781
Women (%)	75.817
Diagnostic delay (mean, years)	1.013
Age at diagnosis (mean, years)	46.68
Rheumatoid nodules	26/152 (17.11 %)
Ever smoker	78/153 (50.98 %)
DAS28 at inclusion	2.49
Major cardiovascular event	15/152 (9.87 %)
Erosive rheumatoid arthritis	52/152 (34.21 %)
Mean number of erosions	5.357
Osteoporosis	28/146 (19.18 %)
Dry eye syndrom	11/150 (7.33 %)
treatment	good responders/ number treated
TNF alpha inhibitors	80/117 (68.4%)
Tocilizumab	27/41 (65.8%)
Abatacept good	23/39 (58.9%)

For Peer Review Only

Supplementary Table 2 : Biological characteristics and serological profile of the genotyped population

	Negative	Positive
AhFibA	26/155 (16.77 %)	129/155 (83.23 %)
β60–74cit	65/155 (41.94 %)	90/155 (58.06 %)
α36–50cit	132/155 (85.16 %)	23/155 (14.84 %)
α621–635cit	85/155 (54.84 %)	70/155 (45.16 %)
α501–515cit	51/155 (32.90 %)	104/155 (67.10 %)
α171–185cit	37/155 (23.87 %)	118/155 (76.13 %)

Confidential: For Review Only

Supplementary Table 3: Associations between clinical characteristics and ACPA epitopic specificities

	TNF-alpha inhibitors: good responders (n = 90/137)		**Tocilizumab: good responders (n =37/ 53)**		**Abatacept: good responders (n = 24/46)**		**Erosive rheumatoid arthritis (n = 64/180)**		**Smoker (active or previous) (n = 90/180)**	
	Odds Ratio [CI 95%]	p	Odds Ratio [CI 95%]	p	Odds Ratio [CI 95%]	p	Odds Ratio [CI 95%]	p	Odds Ratio [CI 95%]	p
Rheumatoid factors (n= 121/161)	1.13 [0.49 – 2.70]	ns	1.28 [0.35 – 4.81]	ns	0.66 [0.20 – 2.33]	ns	0.91 [0.44 – 1.87]	ns	**2.37 [1.10 – 4.78]**	**0.022**
Positivity β60-74cit	1.22 [0.61 – 2.55]	ns	0.79 [0.23 – 2.53]	ns	0.68 [0.22 – 2.39]	ns	1.03 [0.57 – 1.91]	ns	1.45 [0.80 – 2.67]	ns
Positivity α36-50cit	1.96 [0.72 – 5.10]	ns	0.53 [0.13 – 2.34]	ns	4.20 [0.58 – 53.48]	ns	0.67 [0.26 – 1.66]	ns	0.58 [0.25 – 1.31]	ns
Positivity α621-635cit	1.54 [0.74 – 3.18]	ns	0.98 [0.33 – 3.15]	ns	**2.92 [0.84 – 9.82]**	**0.077**	0.71 [0.38 – 1.35]	ns	1.26 [0.70 – 2.27]	ns
Positivity α501–515cit	1.03 [0.48 – 2.13]	ns	**0.23 [0.05 – 1.07]**	**0.065**	1.43 [0.41 – 5.38]	ns	0.97 [0.51 – 1.79]	ns	1.16 [0.63 – 2.15]	ns
Positivity α171–185cit	0.89 [0.38 – 2.09]	ns	1.21 [0.35 – 4.86]	ns	0.59 [0.17 – 2.15]	ns	1.37 [0.66 – 2.77]	ns	1.44 [0.74 – 2.91]	ns
Number of positivities	**2.93 [1.16 – 7.48]**	**0.025**	0.61 [0.16 – 2.16]	ns	**4.12 [0.90 – 21.06]**	**0.086**	**0.45 [0.19 – 1.04]**	**0.051**	1.56 [0.78 – 3.08]	ns

Confidential: For Review Only

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”