

L'UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES  
présente

## L'AVIS DE SOUTENANCE

Concernant **Madame Félicie COSTANTINO** qui est autorisé à présenter ses travaux en vue de l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches à l'Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines en :

**RHUMATOLOGIE**

**« Intérêt de la génomique fonctionnelle dans la spondyloarthrite : identification de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité et évaluation de leur intérêt pronostique et thérapeutique »**

**8 JUIN À 14H00**

Lien vers la soutenance : <https://uvsq-fr.zoom.us/j/95523789856?pwd=bj1VTjF1b0w4aHJwdlVMdFB2WVNOZz09>

**MEMBRES DU JURY :**

Docteur Florence Apparailly, INSERM U1183, Rapporteur

Professeur Siamak Bahram, Université de Strasbourg, INSERM UMR S1109, Rapporteur

Professeur Elisabeth Petit-Teixeira, Université Evry Val d'Essonne, Rapporteur

Professeur Jérôme Avouac, Université Paris, INSERM U1016 UMR 8104, Examineur

Professeur Maxime Breban, UVSQ, Université Paris-Saclay, Tuteur

## « Intérêt de la génomique fonctionnelle dans la spondyloarthrite : identification de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité et évaluation de leur intérêt pronostique et thérapeutique »

Présenté par : **Félicie COSTANTINO**

**Résumé :** La spondyloarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique fréquent et invalidant à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie. Bien que de récents progrès aient eu lieu dans sa prise en charge, de nombreux points restent à améliorer afin notamment de raccourcir le délai diagnostique et d'identifier au mieux les patients ayant un pronostic péjoratif. Compte-tenu de la forte prédisposition génétique de cette maladie, l'utilisation de biomarqueurs génétiques est une piste prometteuse pour combler ces lacunes. Toutefois, une meilleure compréhension de l'architecture génétique de la maladie est indispensable à leur développement. En effet, même si plus de 50 facteurs de susceptibilité génétiques ont été identifiés dans la SpA, moins du tiers de la prédisposition génétique est expliquée à ce jour.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent mon parcours et mon projet de recherche qui a comme principal objectif de mieux comprendre l'architecture génétique de la SpA pour en améliorer la prise en charge, avec trois axes directeurs. Le premier vise à identifier de nouveaux facteurs génétiques de susceptibilité à la SpA grâce à une approche familiale et à l'utilisation des nouvelles technologies de séquençage haut-débit. Le deuxième cherche à comprendre les conséquences fonctionnelles des variants associés à la maladie et notamment leur caractère potentiellement régulateur. Il s'appuie sur une collaboration active avec l'équipe du Pr Knight à Oxford initiée durant mon année de mobilité. Le dernier axe concerne l'apport de la génomique au développement de marqueurs diagnostiques et pronostiques utilisables en pratique clinique. Les résultats déjà obtenus et les projets en cours ou en développement seront développés pour chacun de ces axes.

**Abstract:** Spondyloarthritis (SpA) is a common chronic inflammatory rheumatic disease with a major influence on quality of life. Although diagnosis, management of patients and treatment strategies are steadily improving, unmet needs persist in SpA, including performant diagnostic tools and identification of risk factors of poor outcome. Given the strong genetic background in SpA, diagnostic and prognostic genetic biomarkers could be of great interest. However a better understanding of the genetic architecture of the disease is critical for the development of such biomarkers. Indeed although more than 50 susceptibility loci have been identified in SpA, they explain only a minor fraction of disease predisposition (less than 30%).

My research activities aim at better understanding the genetic architecture of SpA to improve disease management, with three main axes. The first key objective is to identify new genetic factors of susceptibility thanks to a family-based approach using next-generation sequencing. The second axis is focused on functional consequences of SpA-associated variants, in particular on the identification of regulatory variants. This part of the project relies on an ongoing collaboration with Pr Knight's group at Oxford initiated during my mobility fellowship. The last axis is more translational and concerns the application of genomics to SpA management through diagnostic and prognostic biomarkers' development. For each research axis, results already obtained and projects in progress will be developed.