

PRÉ-PR : QUAND Y PENSEZ? QUE FAIRE ?

CONCEPT, FACTEURS DE RISQUE ET STRATÉGIES DE PRÉVENTION ?

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Pr. Carine SALLIOT

Rhumatologie, Hôpital d'Orléans

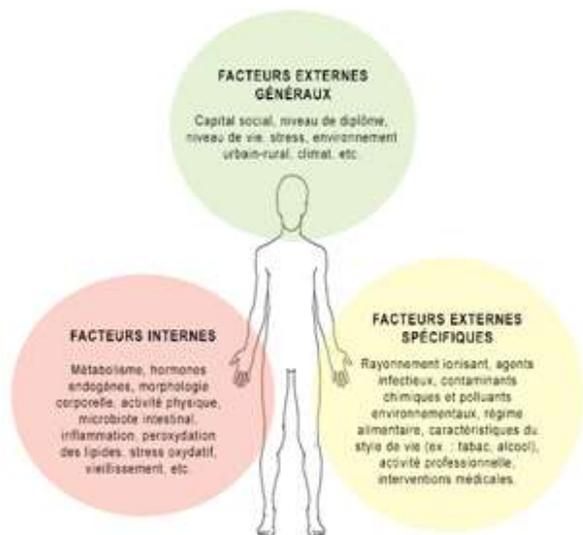
Equipe « Exposome et Hérité », INSERM 1018, Université Paris
Saclay

LIENS D'INTERÊT

Interventions ponctuelles : Novartis, Pfizer, Galapagos, Roche-Chugai.

**PRÉ-PR : FACTEURS DE RISQUE ET
CONCEPT**

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

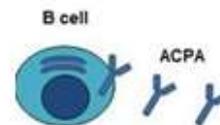


EXPOSOME

GENETIQUE

HLA-DRB1
Epitope partagé

AUTOIMMUNITE



ACPA

PR



Klareskog et al. Arthritis Rheum 2006

Editorial

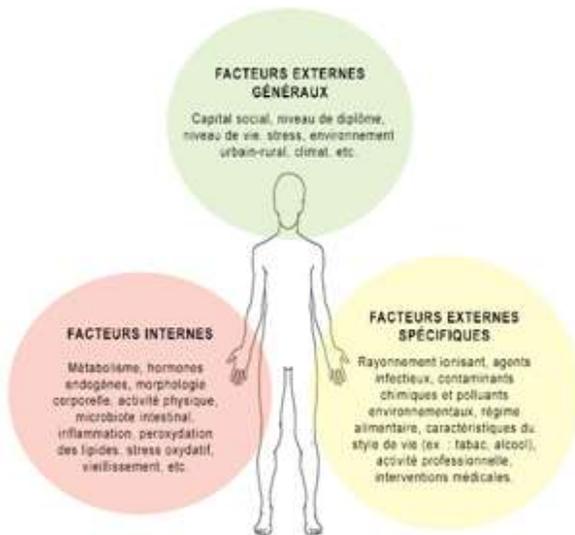
Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology

Christopher Paul Wild

Molecular Epidemiology Unit, Centre for Epidemiology and Biostatistics, Leeds Institute of Genetics, Health and Therapeutics, Faculty of Medicine and Health, University of Leeds, Leeds, United Kingdom

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE



EXPOSOME

Editorial

Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology

Christopher Paul Wild

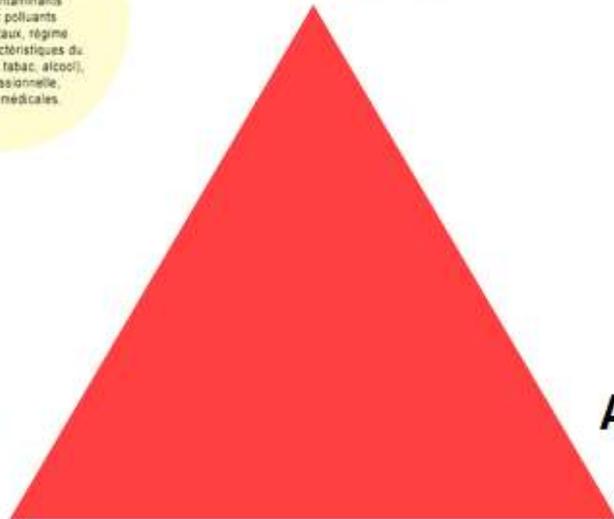
Molecular Epidemiology Unit, Centre for Epidemiology and Therapeutics, Faculty of Medicine and Health, University of Exeter

Cancer Epidemiology

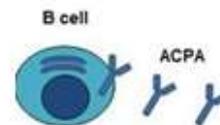
Part de la génétique ?
Part de l'environnement ?
Interaction entre les 2 ?

GENETIQUE

HLA-DRB1
Epitope partagé



AUTOIMMUNITE



ACPA

PR



Klareskog et al. Arthritis Rheum 2006

POIDS DE LA GÉNÉTIQUE VS. ENVIRONNEMENT

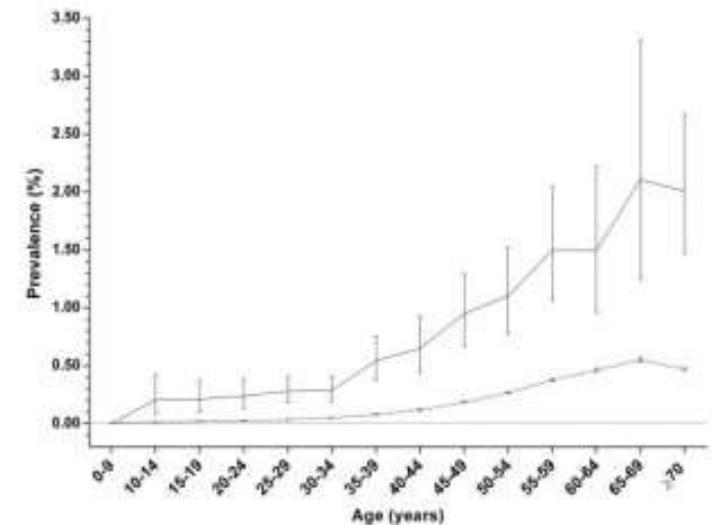
Risque relatif (RR) de PR / population générale

- Parent : x 4 à 5 fois
- Frère ou sœur : x 11

Porteurs de l'épitope partagé en population général

- ~33% de la population suisse
- ~21,3 % de sujets sains (données Pr P Dieudé)
- Vs. Prévalence de la maladie située entre 0,4 et 0,5 %

FIG. 1 RA prevalence in people with a family history and the general population



Individuals with a first-degree relative with RA (continuous line); general population (dashed line).

Le poids de l'environnement

Exposition(s) précoce(s)
Approche « vie entière »

Interaction gènes-environnement
Interaction environnement-environnement

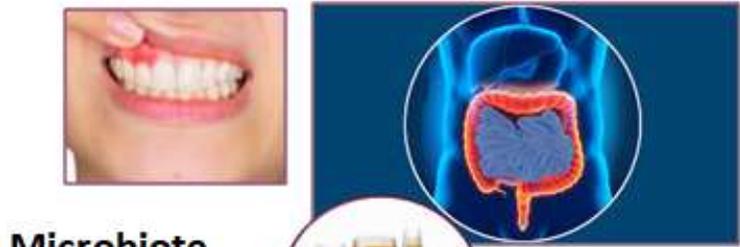


Expositions professionnelles
Silice
Pesticides ?
Pollution atmosphérique ?

EXPOSOME



GENETIQUE



Microbiote



Alimentation ?



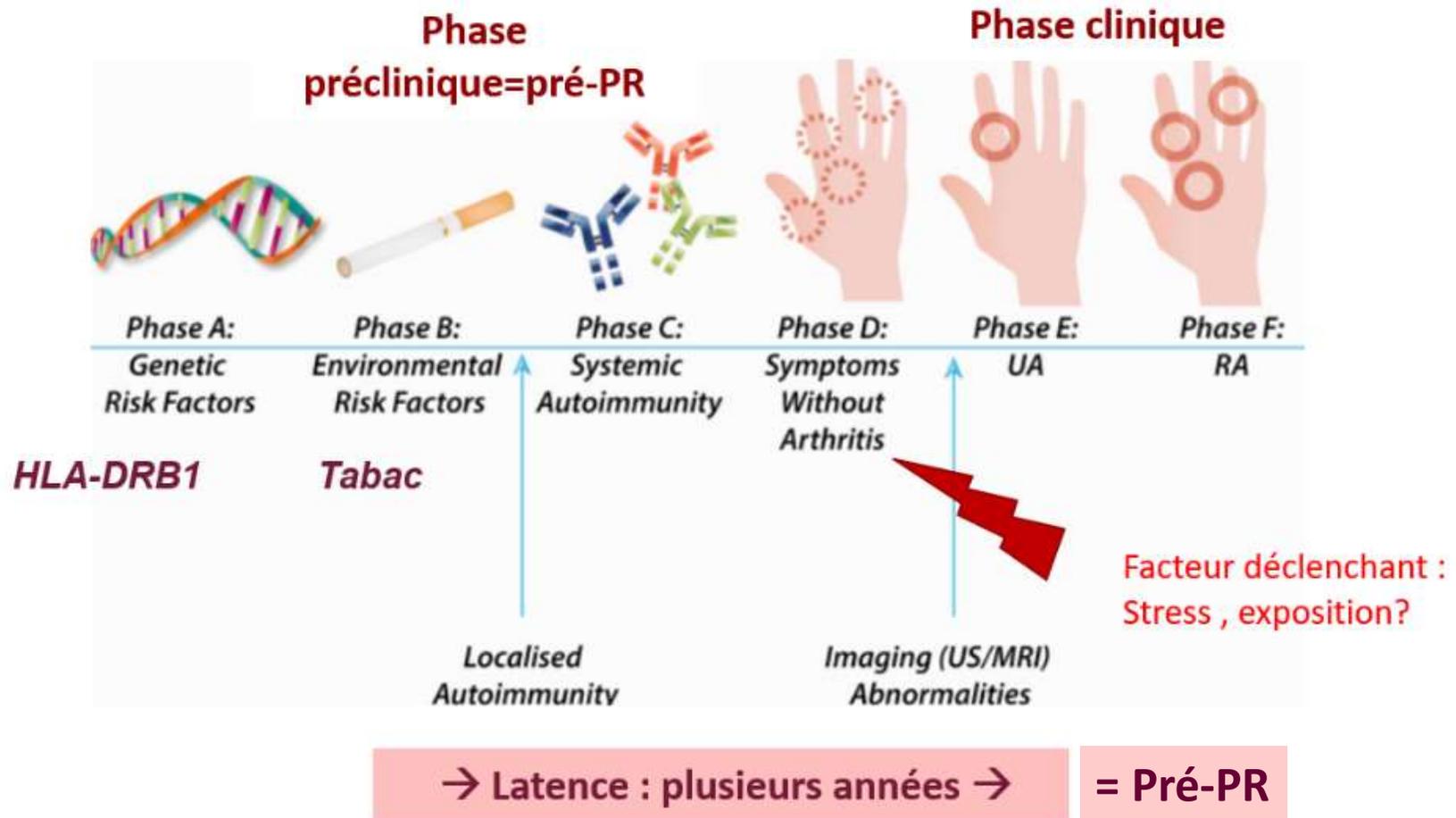
AUTOIMMUNITE



Salliot et al *Nutrients* 2022
Salliot et al. *Rheumatology* 2021
Salliot et al. *JBS* 2022
Ascione et al. *Rheumatology* 2023

Salliot, et al. *J. Clin. Med.* 2020
Nguyen et al, *Rheumatology* 2020
Nguyen et al. *AR* 2021
Nguyen et al. *Nutrients* 2022

HISTOIRE NATURELLE DE LA PR

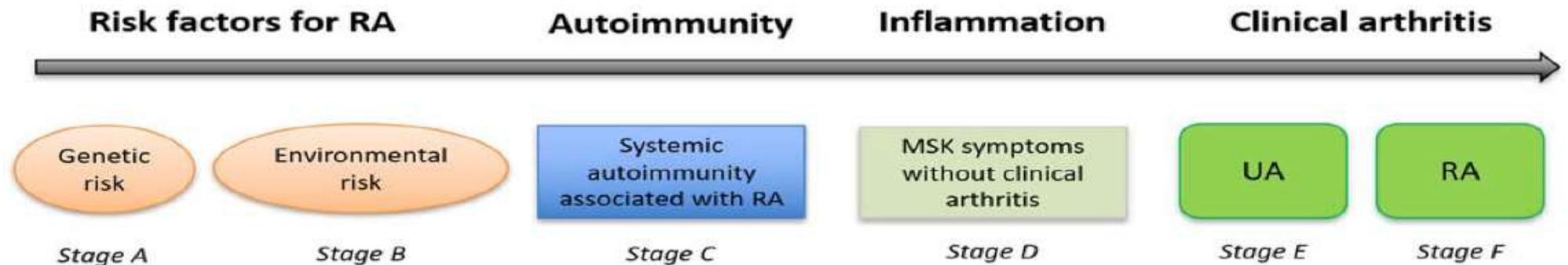


Nielen et al. *Arthritis Rheum* 2004

Mankia et al. *Arthritis Rheum* 2016

CONCEPT DE PRÉ-PR

Plusieurs définitions



Sujets à risque de PR

Apparenté de PR ?
Porteur HLA-SE ?
Fumeur ?

Auto-immunité sans symptômes

Mais 1/3 de PR sans ACPA

Difficultés actuelles :

- Identifier les sujets à risque
- Qui va évoluer d'un stade à l'autre ?
- Pourquoi ?

Recommendation

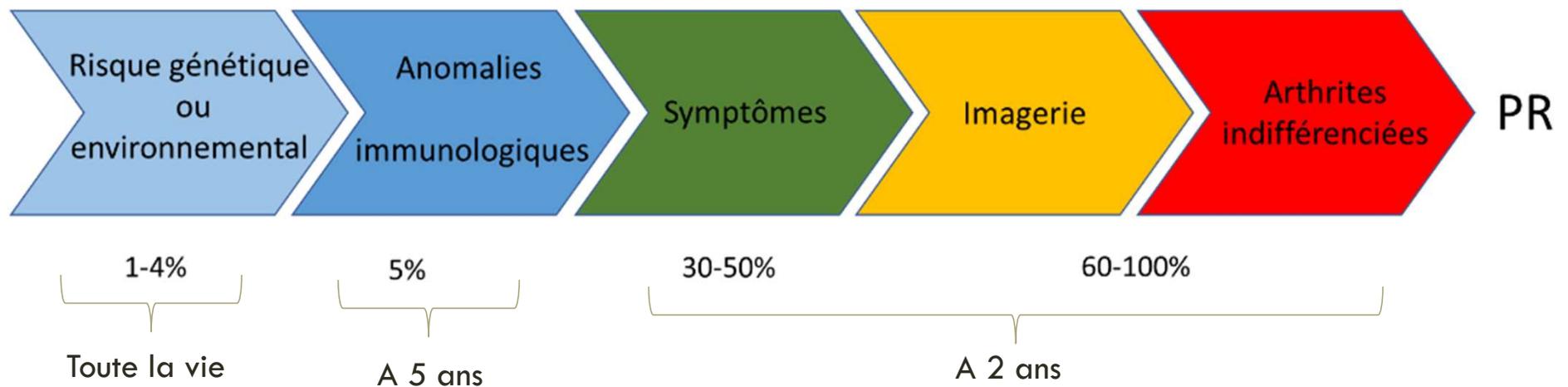
EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis

► The prefix 'pre-RA with:' can be used before any/any combination of (a) to (e) but only to describe retrospectively a phase an individual was in once it is known that they have developed RA.

LA PRÉ-PR ...

Risques d'évolution vers la PR ?

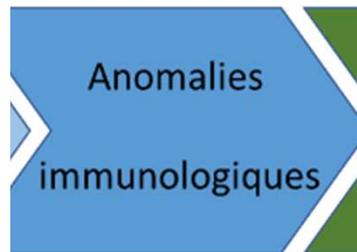
- Risque variable d'un stade à l'autre



- Quels facteurs de risque ?

LA PRÉ-PR ...

Risque d'évolution vers la PR ?



5%

EVOLUTION VERS LA PR : RÔLE DES AUTO-AC?

Valeur prédictive positive des ACPA pour développement de PR à 2-5 ans estimée à 20 à 80%

Le risque de développer une PR dans les 5 ans (PR donneurs de sang et contrôles)

- 1,5 % en cas de positivité du FR-IgM,
- 5,3 % en cas de positivité des anti-CCP,
- 100 % en cas de **doubles positifs ACPA/RF**
 - Vs. Risque de PR de 0,1% dans la population hollandaise

Le risque de développer une PR dans les 5 ans chez des apparentés (Canada)

- 4,2 % (ACPA+ isolé) et 4,8 % (FR+ isolé) ont développé une PR à 5 ans
- **18 % à 1 an, 27 % à 2 ans et 38 % à 5 ans : en cas de doubles positifs ACPA/RF**
- **Sero-reversion** à 5 ans :
 - 71 % des ACPA+ et 68 % des RF+
 - 39 % des doubles positifs ACPA/RF

Impact du type d'ACPA et de leur diversité

LA PRÉ-PR ...

Risque d'évolution vers la PR ?



30-50%

EVOLUTION VERS LA PR : LES SYMPTÔMES ?

EXTENDED REPORT

EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis

Hanna W van Steenberg, ¹ Daniel Aletaha, ² Liesbeth J J Beart-van de Voorde, ¹

These parameters are to be used in patients with arthralgia without clinical arthritis and without other diagnosis or other explanation for the arthralgia.

- Symptômes articulaires évoluant depuis moins de 1 an
- Symptômes localisés au niveau des métacarpo-phalangiennes
- Dérouillage matinal > 1 heure
- Symptômes les plus sévères le matin
- Antécédent de PR chez un parent de premier degré
- Difficulté à fermer le poing
- Squeeze test positif au niveau des métatarso-phalangiennes

Définition des arthralgies cliniquement suspectes d'évoluer vers une PR

Développement d'une synovite clinique à 2 ans

84% des sujets qui ont développé une synovite clinique à 2 ans avaient des arthralgies avec au moins 3/7 critères

Spécificité de 37%

VPP modeste 30%

EVOLUTION VERS LA PR : SCORE DE PRÉDICTION?

Cohorte de 374 individus présentant des arthralgies cliniquement suspectes (ACS) avec ACPA et/ou FR

Scores composite avec 9 éléments

3 catégories à risques

1. Does the patient have a first degree relative with rheumatoid arthritis?	If yes	1 point	_____
2. Does the patient drink alcohol?	If no	1 point	_____
3. Did the symptoms start less than 12 months ago?	If yes	1 point	_____
4. Are the symptoms intermittent?	If yes	1 point	_____
5. Are there symptoms in both upper and lower extremities?	If yes	1 point	_____
6. Is the VAS pain higher than or equal to 50?	If yes	2 points	_____
7. Does the patient have morning stiffness lasting more than or equal to one hour?	If yes	1 point	_____
8. Did the patient notice any swelling in a joint?	If yes	1 point	_____
9. Antibody status:			
IgM-RF positive and aCCP negative		0 points	
IgM-RF negative and aCCP positive < 3x cut-off		2 points	
IgM-RF negative and aCCP positive >= 3x cut-off		3 points	
IgM-RF and aCCP positive		4 points	_____
			Total _____

Points	Risk	Arthritis development				
		1 year	2 years	3 years	4 years	5 years
0 to 4 points	Low	3%	7%	7%	12%	12%
5 to 6 points	Intermediate	17%	29%	36%	38%	44%
7 to 13 points	High	43%	63%	74%	81%	81%

LA PRÉ-PR ...

Risque d'évolution vers la PR ?



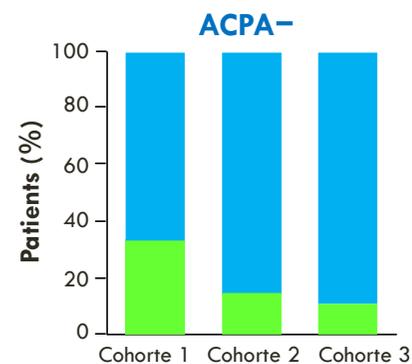
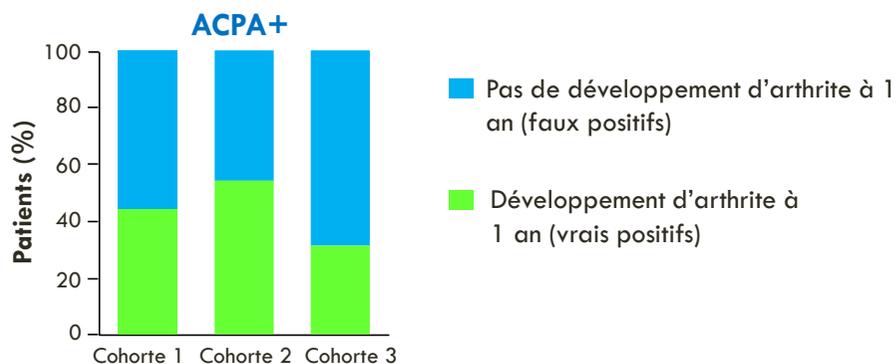
60-100%

EVOLUTION VERS LA PR : APPORTS DE L'IMAGERIE ?

Patients avec synovites infracliniques (écho ou IRM) issus de 3 cohortes de sujets avec arthralgies cliniquement suspectes

Arthrite à 1 an

< 50 % des sujets ACPA+

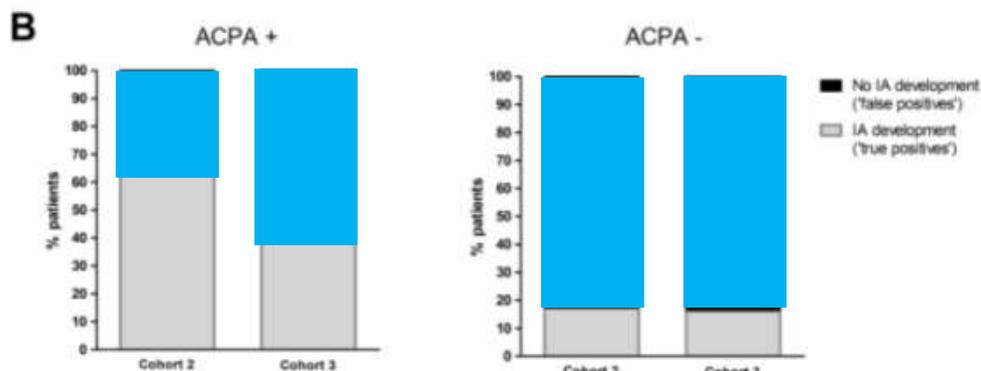


Arthrite à 1 an

~20 % des sujets ACPA-

Résultats à 3 ans

40 à 60 % des patients ACPA+ avec synovites infracliniques évoluent à 3 ans vers des arthrites



<20 % des patients ACPA- avec synovites infracliniques évoluent à 3 ans vers des arthrites

Rogier et al. ACR 2020 ;
Rogier et al. Rheumatology 2022 ;
Van Steenberghe et al ARD 2015

EVOLUTION VERS LA PR : APPORTS DE L'IMAGERIE ?

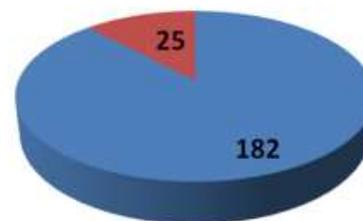
Figure 2 Prevalence of US findings at subject (A) and joint (B) levels. SH, grey-scale hypoechoic synovial hypertrophy; SE, grey-scale synovial effusion; PD, power Doppler signal within synovium; US, ultrasound.

- Echo chez 207 sujets sains
 - 88% des sujets
 - 9% des articulations
 - Synovites+++
 - MTP+++++++
 - Grade 1



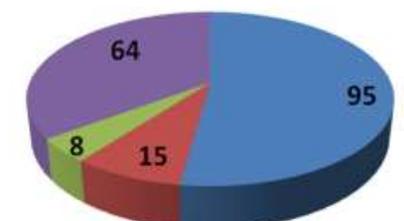
A Number of subjects with US 'positive' findings

■ At least one abnormality ■ No abnormality



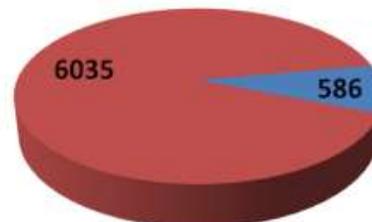
Detail of US findings at subject level

■ SE ■ SH ■ SH + PD^o ■ SH (±PD^o) + SE



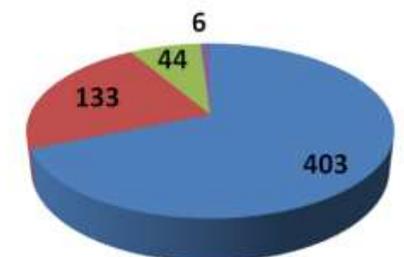
B Number of joints with US 'positive' findings

■ At least one abnormality ■ No abnormality



Detail of US findings at joint level

■ SE ■ SH ■ SH + PD^o ■ SH (±PD^o) + SE

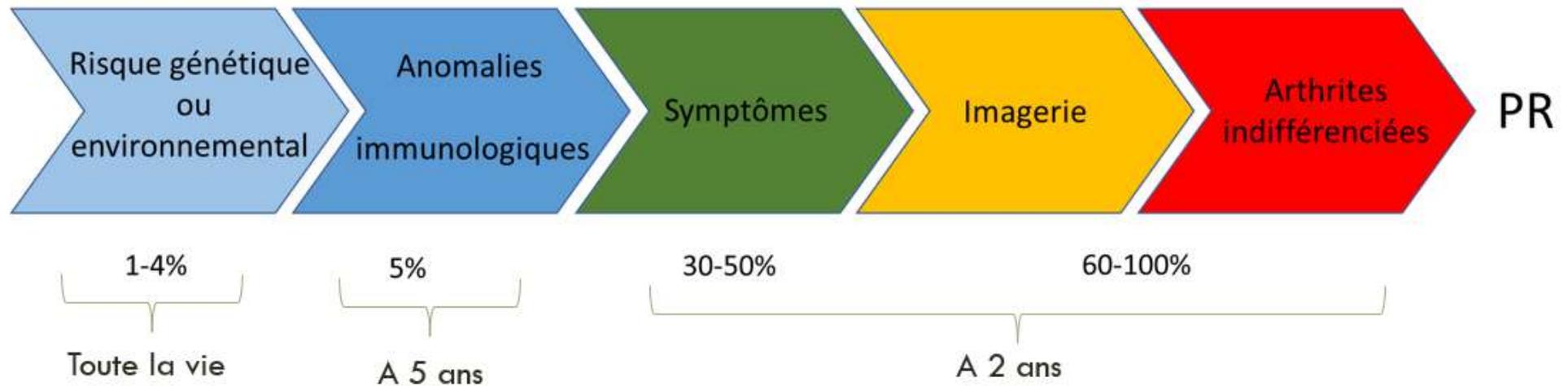


**PRÉ-PR : STRATÉGIES DE
PRÉVENTION?**

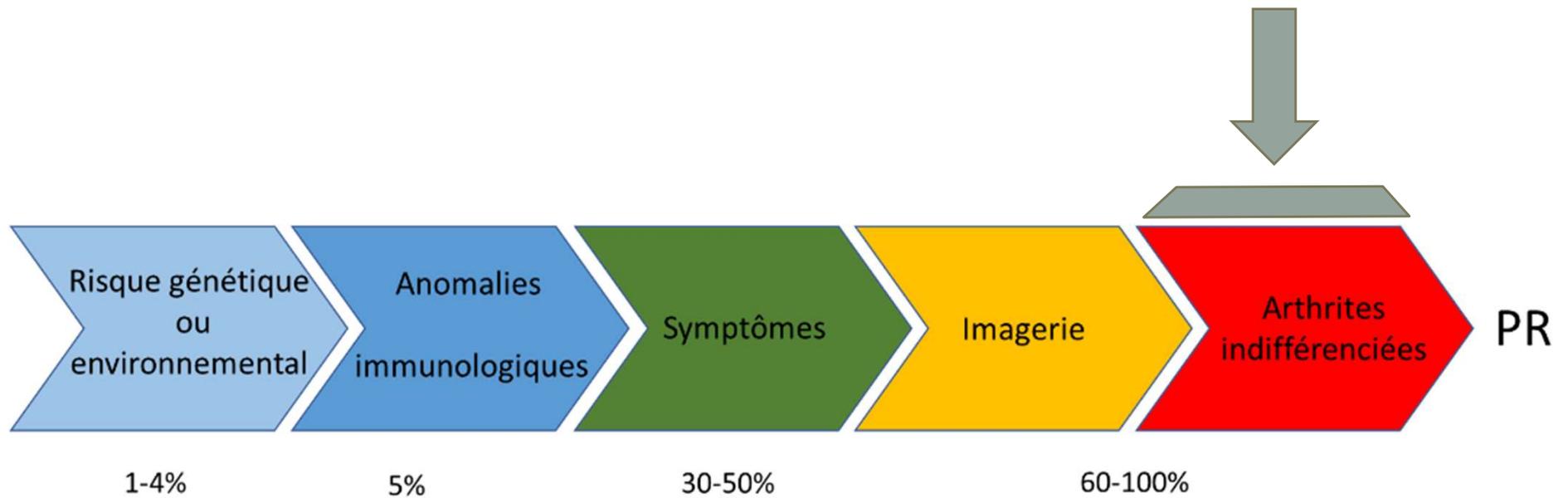
EVOLUTION VERS LA PR : PRÉVENTION POSSIBLE ?

Comment et à quel stade ?

Balance bénéfice-risque



EVOLUTION VERS LA PR : PRÉVENTION POSSIBLE ?



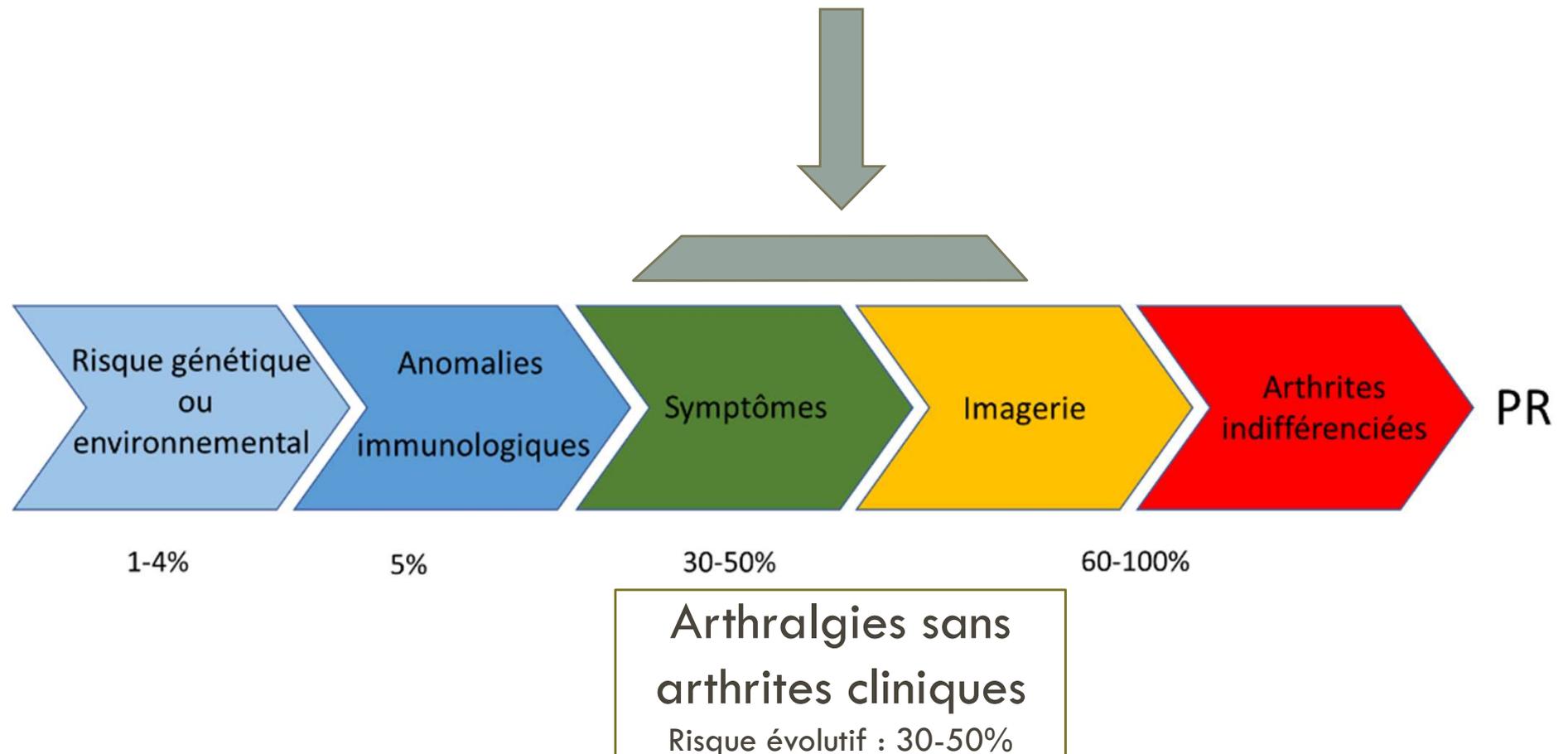
Prévention de la PR en cas d'arthrites indifférenciées ?

Table 2
Overview of pharmacologic clinical studies focused on rheumatoid arthritis prevention.

Study name/ ID	Study initiator	Date of initiation/ (projected) completion (status)	Drug	Inclusion criteria (Number of patients)	Conclusions	References
STIVEA Steroids in Very Early Arthritis Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial.	The University of Manchester	NA/2010 (Completed)	Methylprednisolone	Patients with very early inflammatory polyarthritis (IP) (4–10 weeks' duration); tenderness and soft tissue swelling of two or more joints, at least one of which had to be a wrist, metacarpophalangeal or proximal interphalangeal joint (n = 268)	Retarde	
SAVE The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis.	Medical University of Vienna	NA/2010 (Completed)	Methylpredni-solone	Monoarthritis, oligoarthritis (≤ 3 swollen joints), "polyarthritis" (≥ 4 swollen joints); very early arthritis (symptom duration of < 16 weeks) (n = 383)	Aucun effet	
ADJUST (NCT00124449) Abatacept study to determine the effectiveness in preventing the development of RA in patients with UA and to evaluate Safety and Tolerability	Bristol-Myers Squibb	July 2005/ November 2009 (Completed)	Abatacept	Anti-CCP2+ patients with UA (not fulfilling the ACR criteria for RA) and clinical synovitis of two or more joints (n = 56)	Retarde	
PROMPT/Probaat (NTR73) The PROBable RA: Methotrexate versus Placebo Treatment	LUMC, Netherlands	March 2001/June 2005 (Completed)	Mtx	Patients with UA who fulfilled 1958 ACR criteria for probable RA; less than 2 years of complaints (n = 110)	Retarde (ACPA+)	

RA; Rheumatoid Arthritis; LUMC = Leiden University Medical Center; NTR: Netherlands Trials Register; MRI: magnetic resonance imaging; ACPA: anti-citrullinated protein antibodies, NA: not available; RF: rheumatoid factor; ULN: upper limit of normal; UA: undifferentiated arthritis; CCP: cyclic-citrullinated peptide; HCQ: Hydroxychloroquine; CSA: clinically suspect arthralgia; ACR: American College of Rheumatology; MTX: methotrexate.

EVOLUTION VERS LA PR : PRÉVENTION POSSIBLE ?



PREVENTION DE LA PR PAR CORTICOTHÉRAPIE ?

Dexamethasone

100 mg dexamethasone IM vs placebo

S0 et S6

83 patients **arthralgies + ACPA ou FR-IgM et épitope partagé**

Critère principal : réduction de 50% ou normalisation des taux d'AC à 6 mois

Critère secondaire : survie sans arthrite

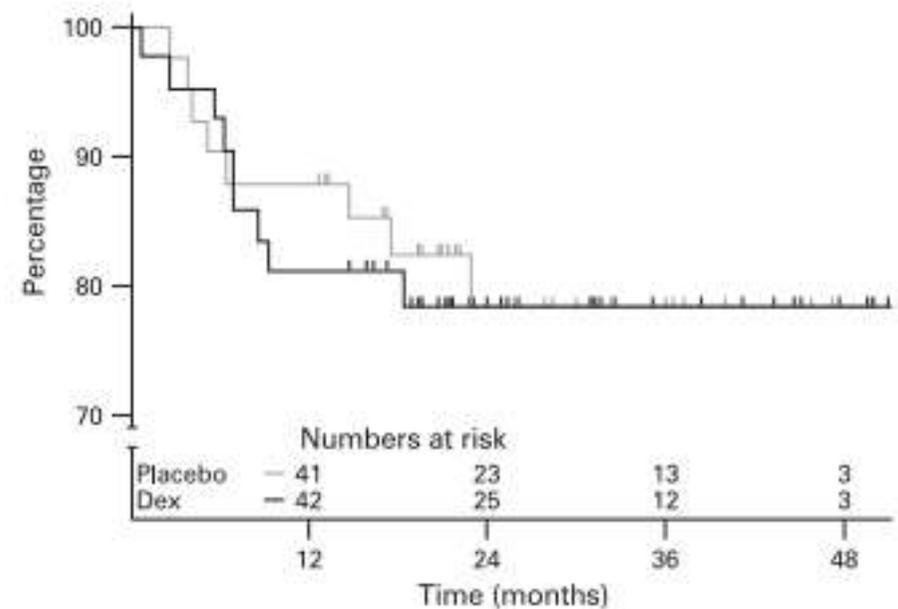
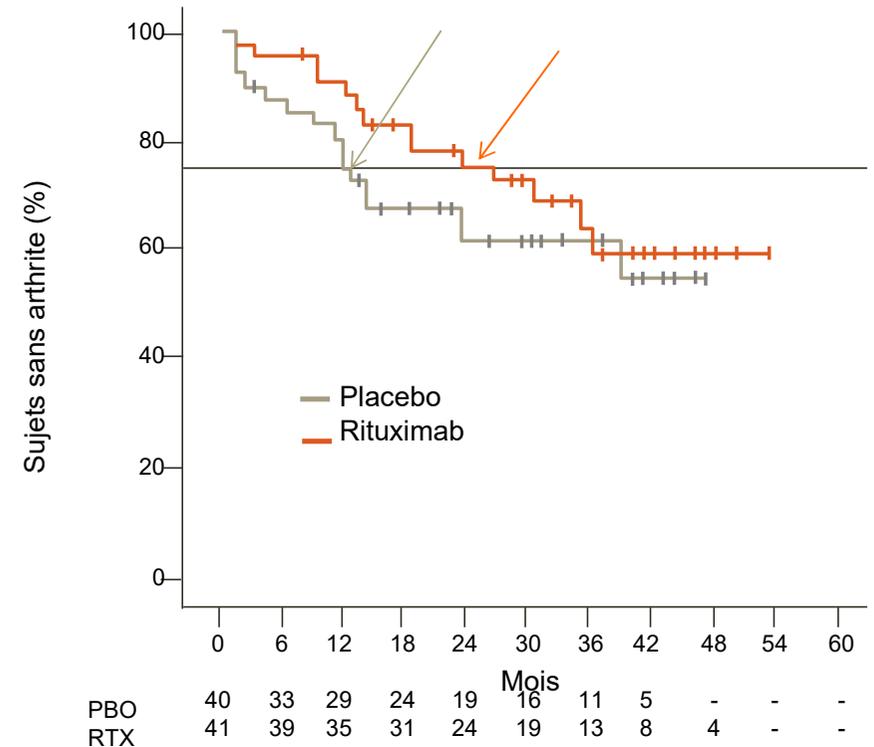


Figure 2 Arthritis free survival is similar in both treatment groups. Kaplan-Meier survival curve of dexamethasone (black line) versus placebo (grey line) comparing arthritis-free survival (y axis).

PREVENTION DE LA PR PAR UNE INJECTION DE RITUXIMAB ?

PRAIRI Study

- **81 sujets arthralgiques à risque de PR**
 - Séropositifs pour FR et ACPA
 - Sans arthrite actuelle ou passée
 - Syndrome inflammatoire biologique (CRP \geq 0,6 mg/l) ou synovite infraclinique (IRM ou écho)
- Randomisation
 - méthylprednisolone 100 mg + **rituximab 1g** (n=41)
 - ou méthylprednisolone 100 mg + placebo (n=40)
- Critère de jugement : apparition de la première arthrite
- 30/81 ont développé une arthrite
 - 40 % groupe PBO - (délai médian : 11,5 mois)
 - 34 % groupe RTX - (délai médian : 16,5 mois)

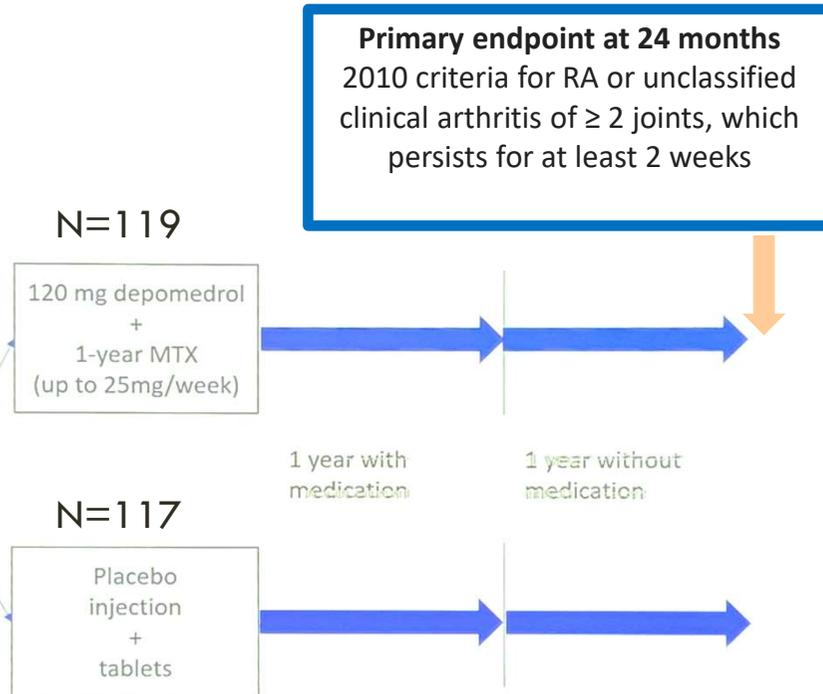


Le Ritux retarde de 12 mois le moment où 25% des sujets ont développé une arthrite

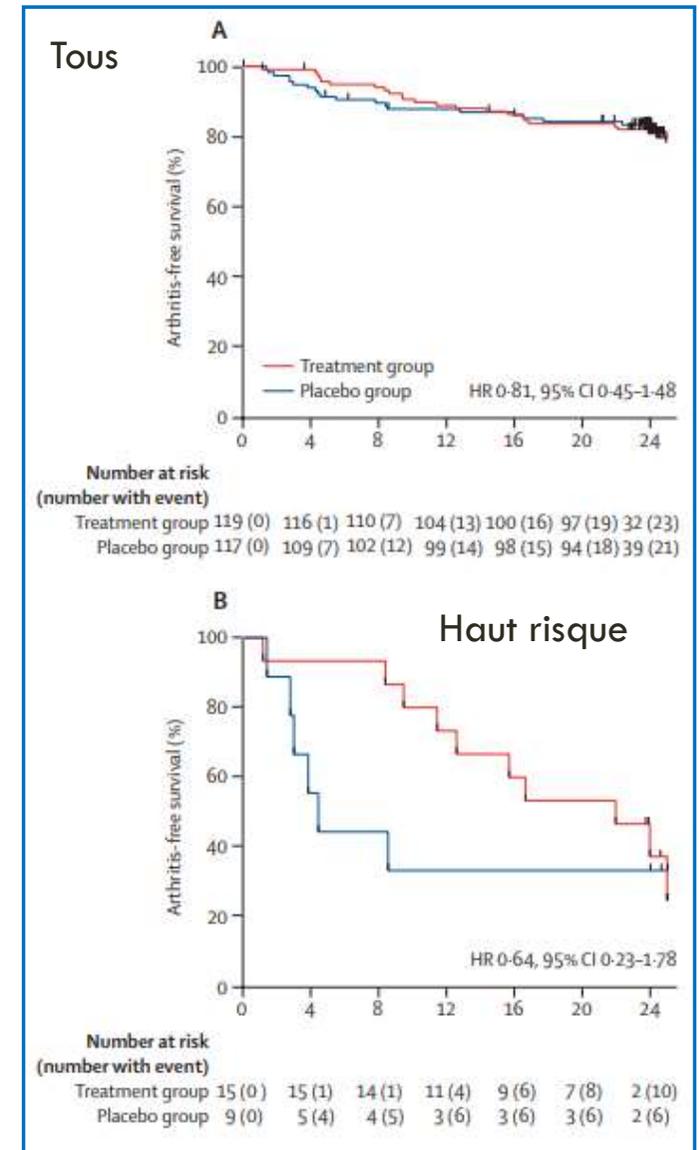
PRÉVENTION DE LA PR PAR LE MTX ?

Treat EARLIER

ACS avec synovite à l'IRM (mains ou pieds)



- CTC et MTX retardent la survenue d'une PR sans la prévenir
- Moins de handicap, de douleur, de DM, inflammation à l'IRM en cours de traitement, avec maintien à 2 ans

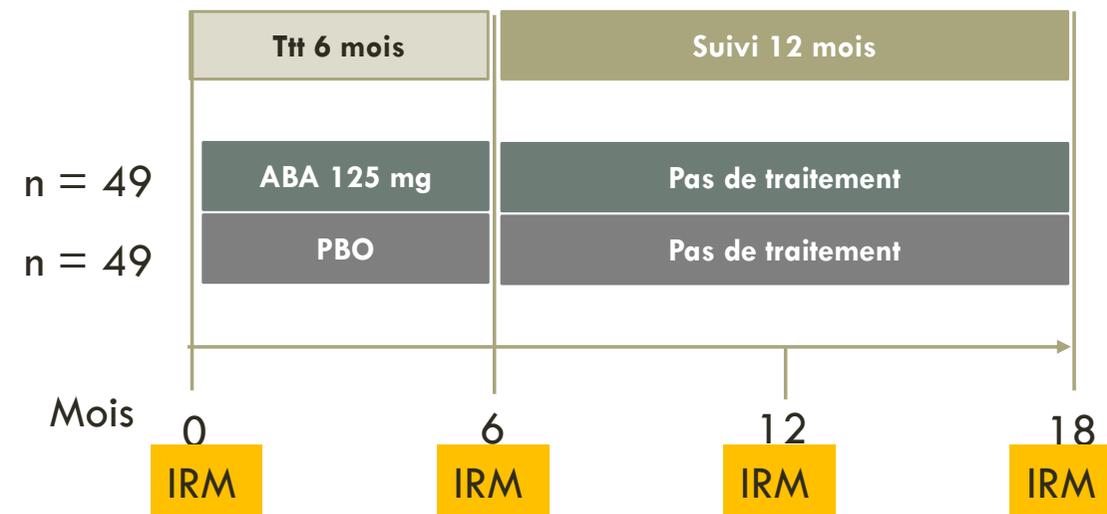


PREVENTION DE LA PR PAR L'ABATACEPT ?

Étude ARIAA

Essai randomisé, contrôlé, en double aveugle

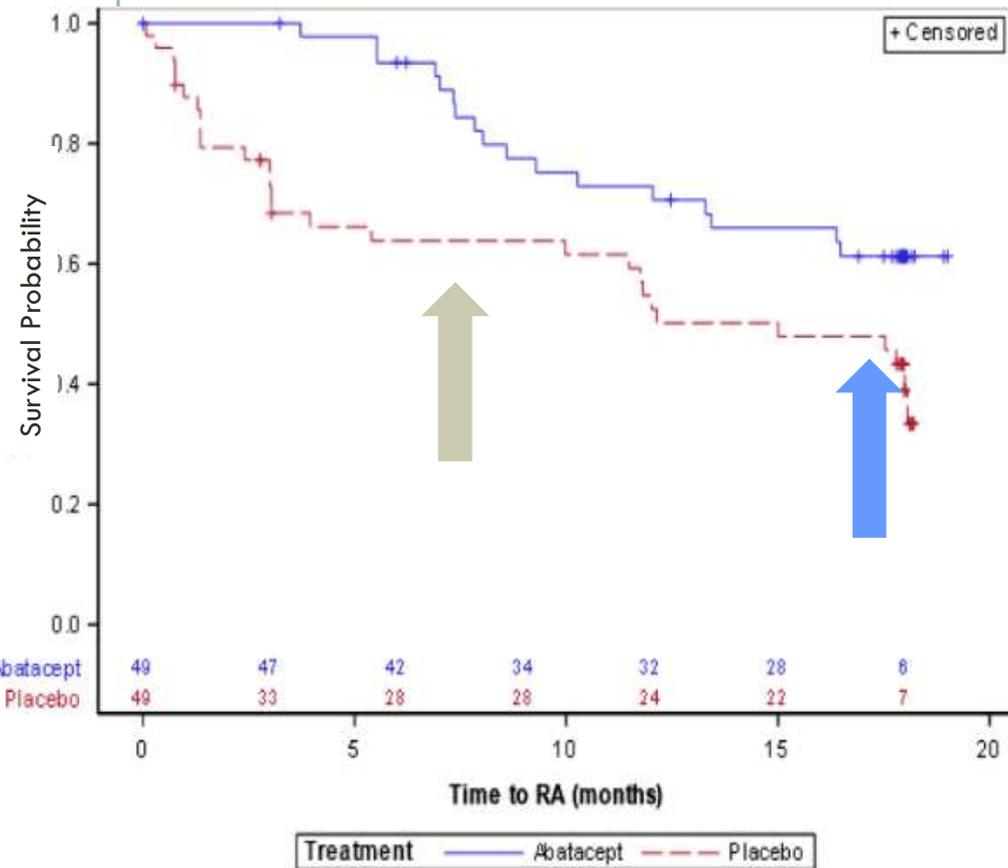
- Inclusion de sujets ayant :
 - **arthralgies** ≥ 6 semaines
 - ACPA et/ou FR
 - **inflammation sur la main dominante IRM** (synovite, ténosynovite et/ou ostéite)
- Exclusion des sujets ayant des arthrites cliniques
- Absence de corticoïdes ou DMARD



- **Critère de jugement principal** : amélioration d'au moins 1 paramètre d'inflammation à l'IRM par rapport à l'inclusion (variation > 0 du score de RAMRIS pour les synovites, ténosynovites et/ou ostéites) à 6 mois
- **Critère secondaire** : survenue d'une arthrite "clinique"

PREVENTION DE LA PR PAR L'ABATACEPT ?

Étude ARIAA



ACR 2022 - D'après Rech J et al

Résultats à 6 mois

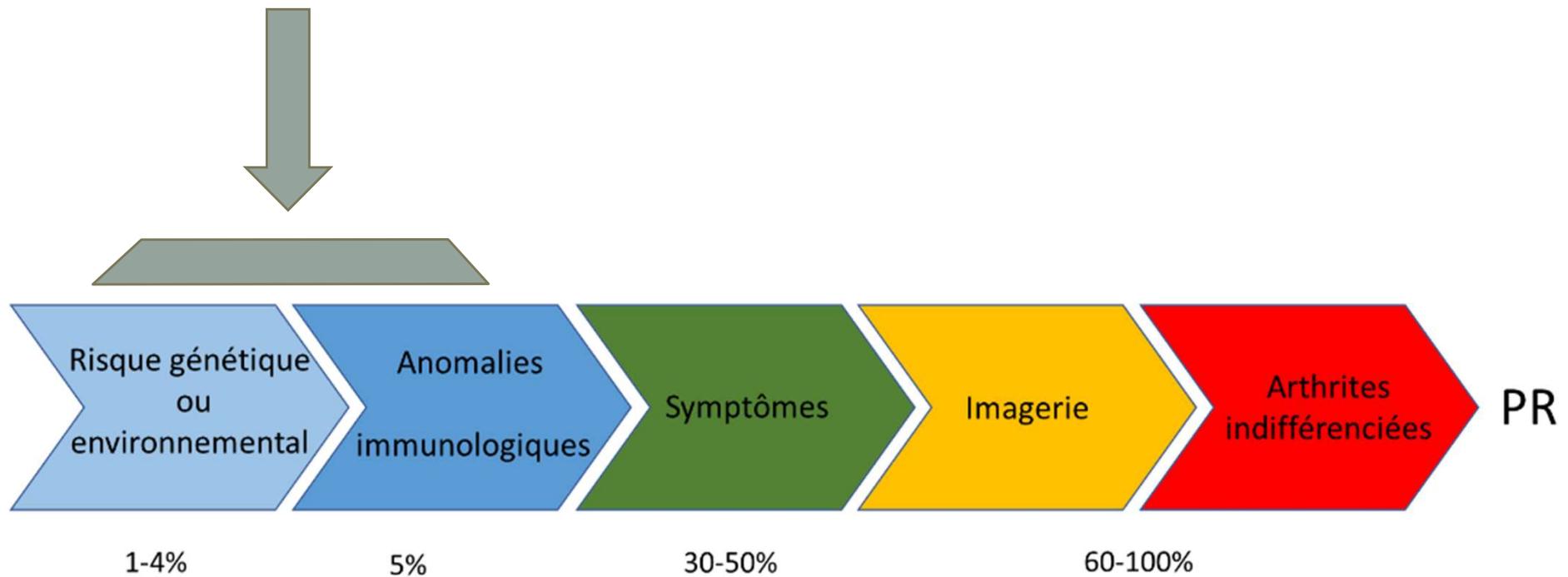
Critère d'évaluation	ABA	PBO	p
Principal : amélioration d'au moins 1 paramètre d'inflammation à l'IRM, n (%)	30 (61,2)	15 (30,6)	0,0043
Apparition d'arthrite(s), n (%)	4 (8,2)	17 (34,7)	0,0025

Maintien à l'arrêt du traitement ?

Résultats à 18 mois

RA	Abatacept	Placebo	p
No	32 (65.3)	21 (42.9)	0.0421
Yes	17 (34.7)	28 (57.1)	

EVOLUTION VERS LA PR : PRÉVENTION POSSIBLE ?



PREVENTION DE LA PR PAR HYDROXYCHLOROQUINE ?

STRATEGY TO PREVENT THE ONSET OF CLINICALLY-APPARENT RHEUMATOID ARTHRITIS (STOPRA)

Randomized, double-masked, placebo-controlled



Primary Objective of StopRA

Efficacy of a 12-month course of HCQ to prevent the development of clinically-apparent RA at 36 months in individuals at high-risk for future RA:

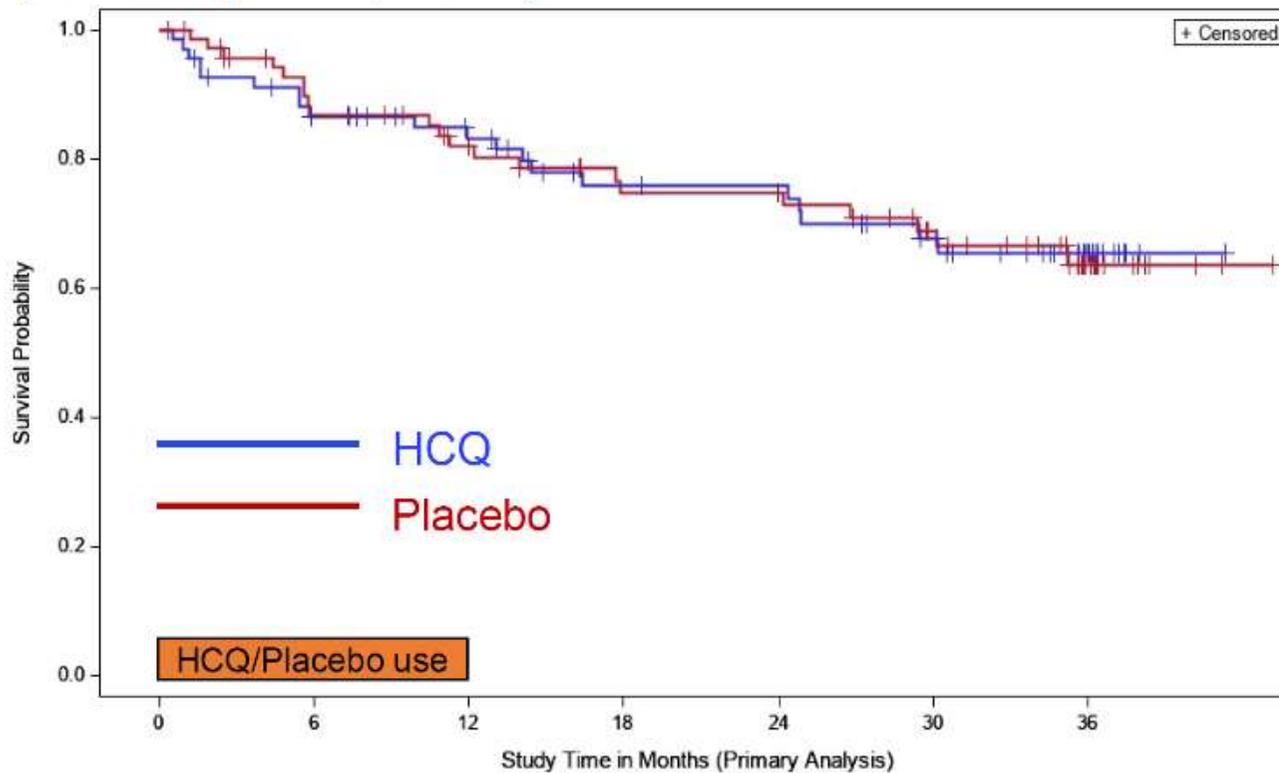
- Anti-CCP3 elevation (≥ 40 units)
- No history or clinical findings of IA at baseline

PREVENTION DE LA PR PAR HYDROXYCHLOROQUINE ?

StopRA : résultats à 3 ans

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Survival estimates of the rates incident RA
(mITT n=73 placebo, 69 HCQ)



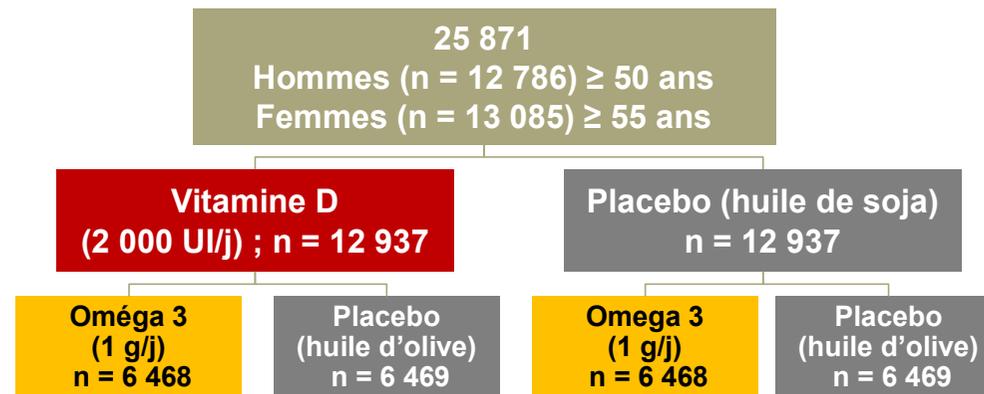
Development of RA
similar in each
arm:

HCQ: 34%
Placebo: 36%
p=0.844

No difference
during HCQ use, or
after

ÉTUDE VITAMIN D & OMEGA-3 TRIAL (VITAL)

Essai randomisé, contrôlé, avec 4 bras, conduit entre 2011 et 2017



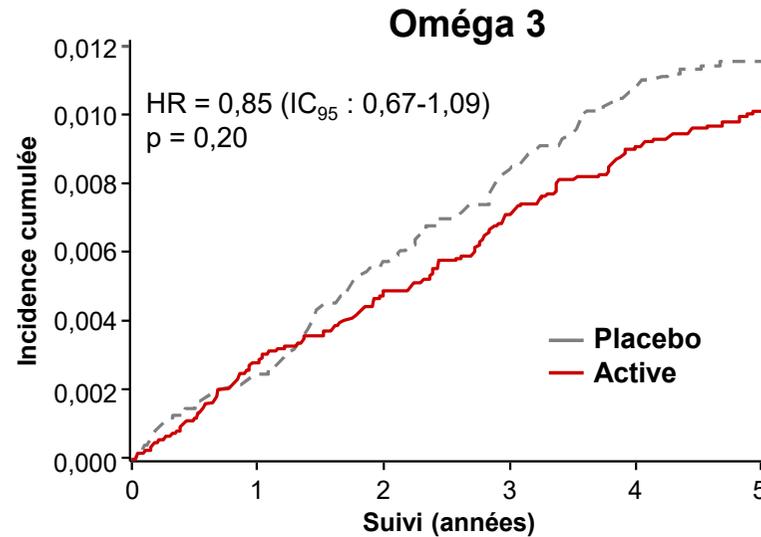
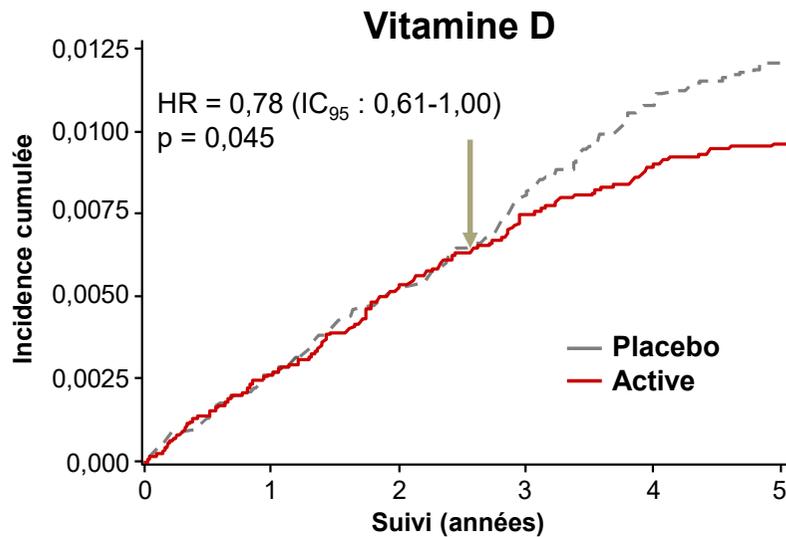
- Oméga-3 : 460 mg d'EPA et 380 mg de DHA
- **Durée médiane du traitement et du suivi de 5,3 ans**
- Évaluation
 - Questionnaires de santé à 6 mois, 1 an puis × 1/an pour détection des cas
 - Confirmation des cas par analyse du dossier médical et des critères diagnostiques
- **Critères de jugement principaux** : survenue de cancers et de maladies cardiovasculaires (infarctus, AVC, décès) : pas d'effet de la vitamine D
- **Étude ancillaire** : survenue de maladies auto-immunes

VITAMIN D AND OMEGA-3 TRIAL (VITAL)

278 CAS CONFIRMÉS DE MALADIES AUTO-IMMUNES

Bras actifs	Nb cas	Placebo	Nb cas	HR* (IC ₉₅)	p
Vitamine D	123	Placebo de vitamine D	155	0,78 (0,61-1,00)	0,045
Oméga 3	130	Placebo d'oméga 3	148	0,85 (0,67-1,09)	0,20

* HR ajusté sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique et les autres bras de supplémentation



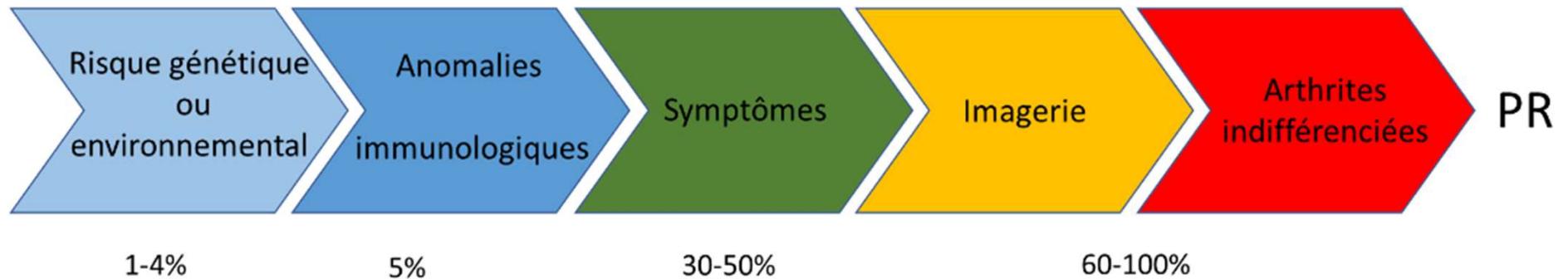
n à risque	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
Placebo	12 944	12 873	12 763	12 626	12 475	12 339	12 938	12 872	12 753	12 616	12 467	12 326
Active	12 927	12 851	12 736	12 615	12 483	12 336	12 933	12 852	12 746	12 625	12 491	12 349

Parmi les diagnostics confirmés, il y avait **38 PR** et 73 PPR

- Une supplémentation prolongée en vitamine D diminue le risque de maladies auto-immunes chez les femmes ≥ 55 ans et les hommes ≥ 50 ans
- Pas d'effet des oméga 3

EVOLUTION VERS LA PR : PRÉVENTION POSSIBLE ?

Quelque soit le stade à risque...correction des FDRs



Rheumatoid arthritis is a preventable disease: 10 ways to reduce your patients' risk ?

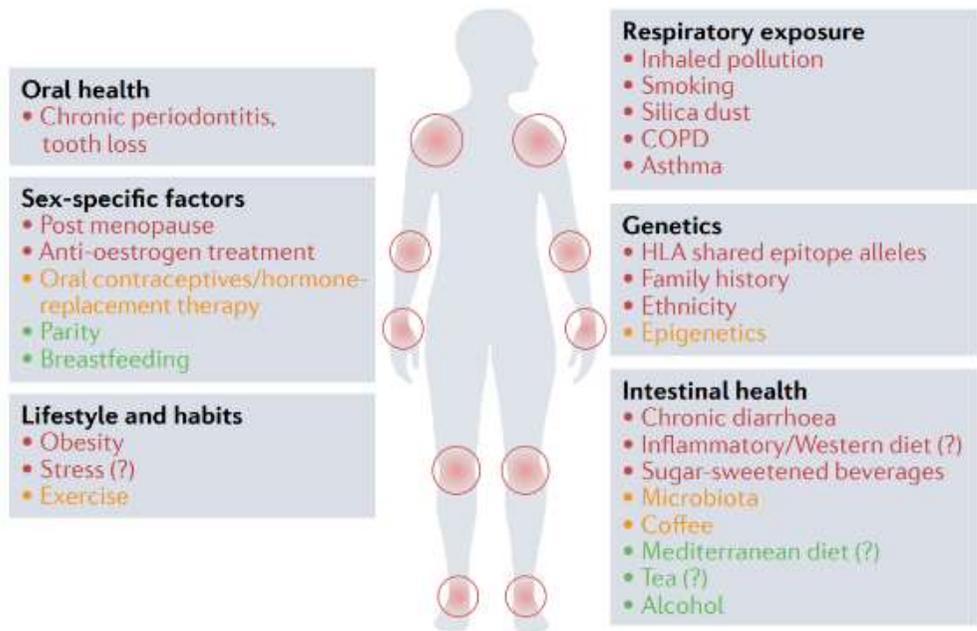


Fig. 2 | **Known risk factors for rheumatoid arthritis.** Many factors can contribute to the risk of developing rheumatoid arthritis (RA), including genetic factors, respiratory exposure, hormonal factors, dietary factors, oral health and lifestyle. These factors can be protective or detrimental, and varying levels of evidence are available to link them to RA. In this Figure, green text indicates protective factors; red indicates detrimental factors and orange indicates conflicting or weak evidence. Several of these risk factors may interact together, and with genetic predisposition, to affect the risk of disease. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Here are 10 steps to lower your risk of rheumatoid arthritis.

1. Don't smoke
2. Eat a Mediterranean diet high in vegetables, fruit, olive oil, nuts and wholegrains.
3. Exercise 20-30 minutes a day
4. Avoid high salt in your diet
5. Add more fish and omega-3 to your diet
6. Cut down on sugar-sweetened soft drinks
7. Only moderate alcohol consumption
8. Avoid exposure to inhaled silica dusts, and wear protective equipment if in contact with them
9. Keep your teeth happy! Brush, floss and treat any tooth or gum disease
10. Maintain vitamin D in a healthy range

Salliot, Seror, J Clin Med, 2020 Sep 26;9(10):3109.

Internal Medicine Journal, Volume: 52, Issue: 5, Pages: 711-716,

PRÉVENTION FACTEURS DE RISQUE : INFORMER ET ÉDUCUER

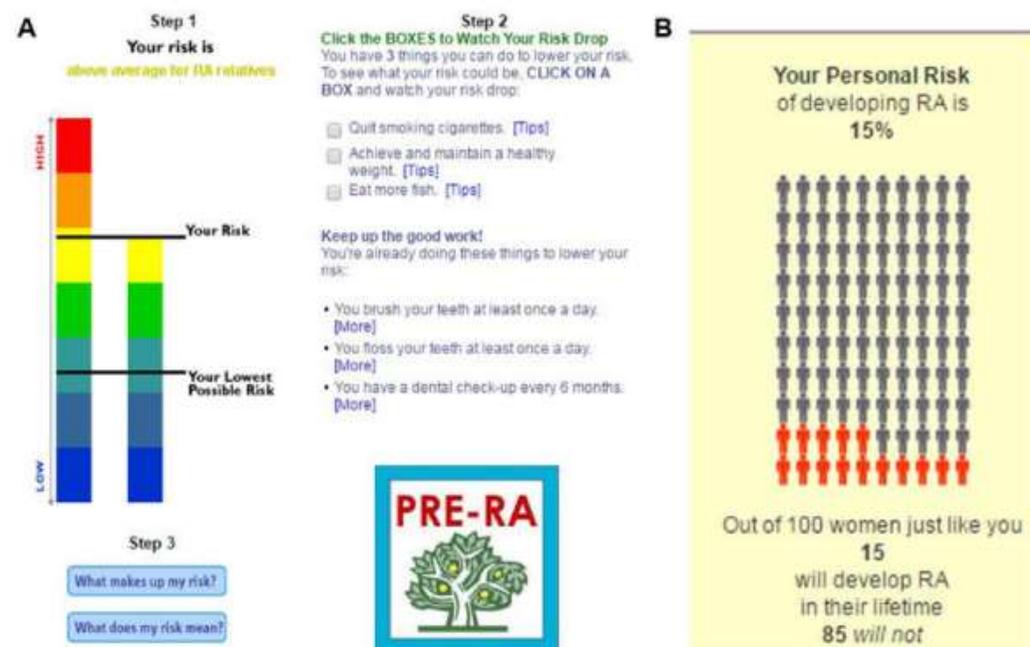


• Mauvaise connaissance des FDR de PR

- 15.6% for dental health,
 - 31.9% for smoking,
 - 47.5% for overweight/obesity
 - 54.2% for diet
- **S'améliore avec education**

Programme personnalisé basé un calcul de risque
(ACPA et génétique, FDR modifiables)

→ Augmente la motivation



Prado MG, et al.. *Arthritis Care. Res. (Hoboken)*. 2018;70: 1421–1430. 89
Sparks JA, et al.. *Arthritis Care. Res. (Hoboken)*. 2018;70: 823–833. 90
Marshall. *Patient Educ. Couns.* 2019;102: 976–983.

CONCLUSIONS: LA PRÉ-PR ... QUAND Y PENSER ?

Une entité définie « a posteriori »

Définitions et différents stades, avec des risques évolutifs très différents

- FDR génétique, environnement
- Auto-immunité
- Arthralgies sans arthrites
- Arthrites indifférenciées

Faisceau d'argument clinico-biologique → vers un score prédictif ?

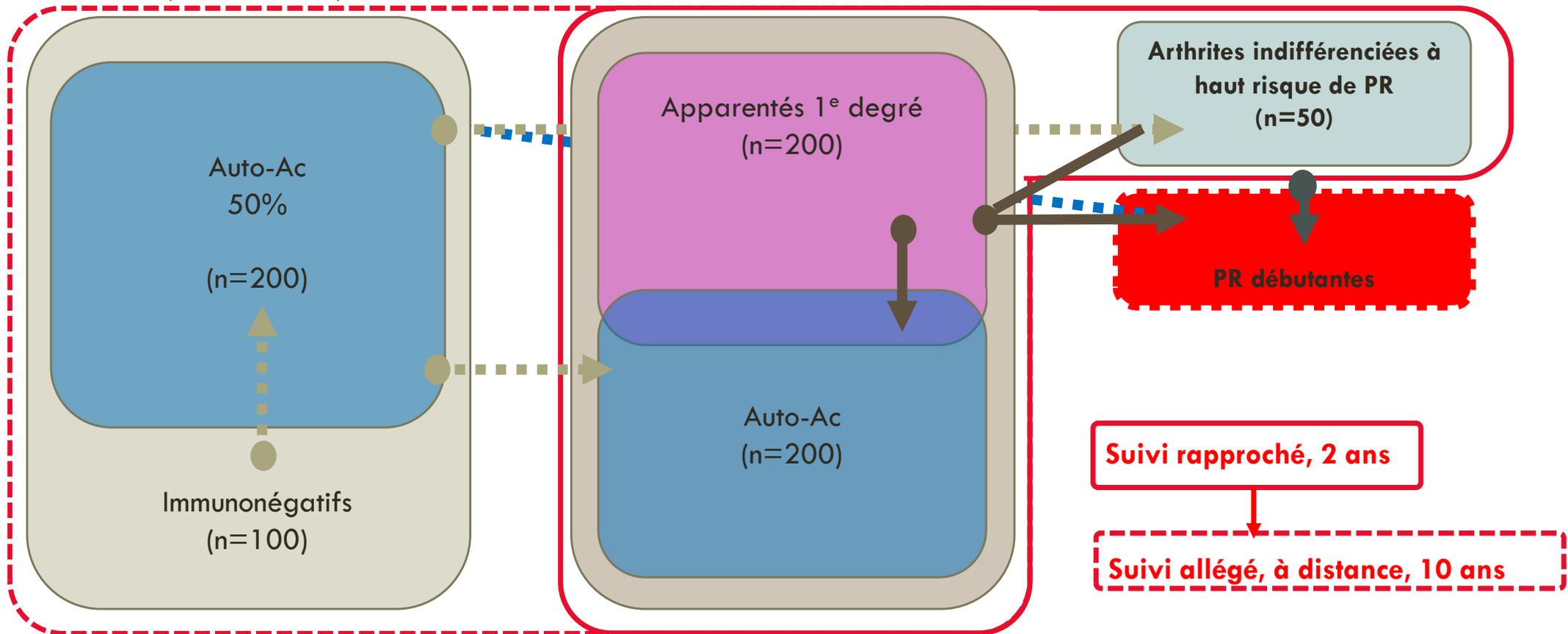
PROMESse

UNE COHORTE DE PRÉ-POLYARTHRISES RHUMATOÏDES AVEC
UNE APPROCHE MULTIOMIQUE, MULTIDIMENSIONNELLE

Sujets ASYMPTOMATIQUES
Apparentés de PR au 1^e degré
≥ 45 ans et/ou femme et/ou fumeur

Sujets SYMPTOMATIQUES
Arthralgies cliniquement suspectes

Patients SYMPTOMATIQUES
Arthrites



CONCLUSIONS: LA PRÉ-PR... QUE FAIRE ?

Prévention de l'évolution vers une PR ?

- Seule une proportion développeront un PR

Aucun traitement n'empêche l'évolution en prévention secondaire

- Au mieux retarde la survenue de la PR
- Intérêt de l'ABATACEPT à confirmer chez des sujets avec arthrite infra-clinique

Prévention primaire

- **Chez les apparentés**
 - **Lutte contre les FDR : tabac, surpoids, alimentation, sédentarité, prise en charge bucco dentaire ?**
 - Pas d'étude permettant d'identifier un effet préventif propre
- **Effet de la vitamine D**
 - Mais déterminer le population cible, la dose ?

SCREEN-RA en Suisse

PROMESse

En France

