

Peut-on prévenir la survenue de la polyarthrite rhumatoïde en 2023?

Dre EVANGELIA PASSIA^a, Dre ALINE SCHLÄPFER^a et Pr AXEL FINCKH^b

Rev Med Suisse 2023; 19: 502-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.818.502

L'amélioration de nos connaissances sur les mécanismes pathogéniques, l'identification des facteurs de risque, ainsi que le développement de nouveaux traitements antirhumatismaux, ont permis un progrès significatif dans la prise en charge des patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde (PR). On sait maintenant que la maladie se développe bien avant l'apparition des premiers signes de la maladie (début immunologique de la maladie ou période asymptomatique). Un des axes de recherche actuel est de prévenir la maladie par une intervention précoce, au stade asymptomatique. Dans cet article, nous allons résumer les connaissances actuelles sur les facteurs de risque, l'identification des patients asymptomatiques à haut risque de développer une PR, ainsi que sur les mesures étudiées qui permettraient la prévention de cette maladie.

Can we prevent the occurrence of Rheumatoid Arthritis in 2023?

The improvement of our knowledge about the pathogenic mechanisms, the identification of the risks factors and the development of new antirheumatic drugs have enabled significant progress in the management of patients suffering of Rheumatoid Arthritis (RA). We know now that the disease develops long before the first clinical signs appear (immunological onset of the disease or asymptomatic period). One of the current lines of research is the prevention of the disease using early interventions during the asymptomatic stage. In this article, we will summarize the current knowledge concerning the risk factors, the identification of asymptomatic patients at high risk developing rheumatoid arthritis, as well as potential interventions that would allow prevention of the disease.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune systémique la plus répandue parmi les maladies rhumatismales inflammatoires musculosquelettiques. Elle est caractérisée par une phase préclinique asymptomatique qui débute par une activation anormale du système immunitaire. Une interaction complexe entre gènes et environnement peut entraîner une perte de tolérance immunitaire.

La présence des anticorps spécifiques tels que le facteur rhumatoïde (FR), les anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP), les anticorps antiprotéine carbamylée (anti-CarP) ou encore des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires

circulantes et synoviales peut être détectée jusqu'à 10 ans avant l'apparition clinique de la maladie, ce qui indique une activation immunitaire pendant la période préclinique.¹ La phase clinique précoce est marquée par des arthralgies peu spécifiques appelées communément «arthralgies indifférenciées» ou «arthralgie cliniquement suspectes». À ce stade, il n'y a pas d'arthrite clinique mais on peut parfois déjà identifier des synovites infracliniques par IRM. Par la suite, les patients présentent souvent des arthrites inclassables qui n'ont pas encore les caractéristiques typiques de la PR. La dernière phase de la maladie est celle de la polyarthrite à proprement parler, c'est-à-dire la présence d'une inflammation articulaire et systémique chronique responsable de lésions articulaires progressives et de manifestations extra-articulaires entraînant une grande morbidité, une surmortalité et un lourd fardeau socio-économique à l'échelon individuel. Ce processus est schématisé à la **figure 1**.

Le développement de nouveaux traitements antirhumatismaux associés à un changement de paradigmes de prise en charge tel que l'initiation d'un traitement précoce selon le principe de la «fenêtre d'opportunité» et la stratégie «treat to target» a permis des progrès considérables dans la prise en charge des patients souffrant d'une PR, permettant dans près de 50% des cas d'obtenir une rémission clinique ou une faible activité de la maladie. Toutefois, une vraie rémission clinique sans traitement reste rare, en particulier dans les PR «séropositives» (c'est-à-dire en présence des auto-anticorps classiques de la maladie).

Au cours des deux dernières décennies, nos connaissances concernant les mécanismes pathogéniques et les facteurs de risque se sont améliorées, et la découverte d'auto-anticorps (FR, anti-CCP, anti-CarP, anti-RA33) a permis d'identifier les patients à haut risque ouvrant la possibilité d'éviter le développement de la PR par des interventions précoces.

Un des axes de recherche actuel dans le domaine est la prévention de la survenue de la maladie par une prise en charge précoce au stade préclinique. Cela passe bien sûr par la mise en évidence des personnes à haut risque.

Cet article a pour but de résumer l'état des connaissances actuelles sur les mesures étudiées qui permettraient de prévenir la PR.

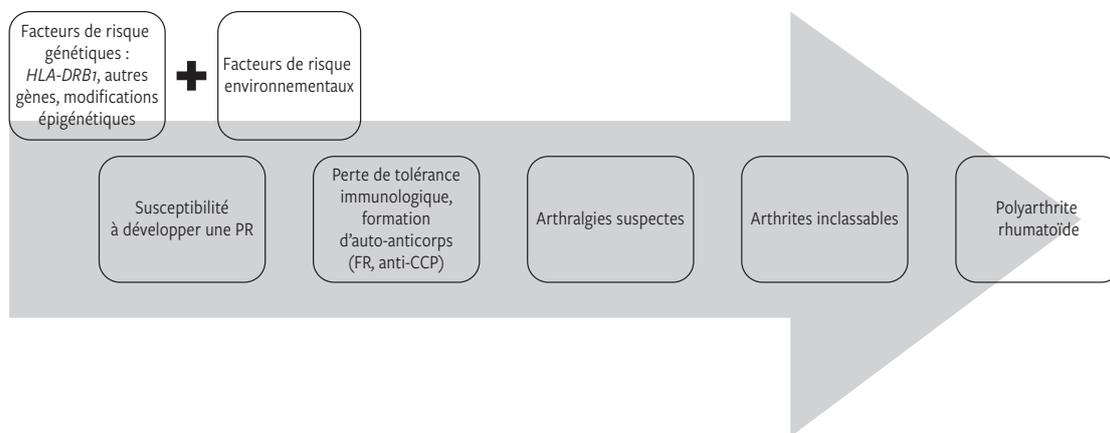
DÉVELOPPEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET FACTEURS DE RISQUE

La PR survient suite à une interaction complexe entre le background génétique et l'exposition à des facteurs de risque

^aService de rhumatologie, Hôpital orthopédique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bService de rhumatologie, Département de médecine interne, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
evangelia.passia@chuv.ch | aline.schlapfer@chuv.ch | axel.finckh@hcuge.ch

FIG 1 Facteurs de risque de la polyarthrite rhumatoïde

Aanti-CCP: anticorps anti-peptides citrullinés.



environnementaux. La composante génétique est prépondérante puisque pris dans leur ensemble, les facteurs génétiques semblent expliquer 50 à 60% du risque de développer une PR séropositive.¹ Ainsi, dans l'entourage familial proche d'une personne atteinte, le risque de développer une PR est multiplié par trois.²

Bien qu'une centaine de gènes soient potentiellement susceptibles de jouer un rôle dans la survenue de la PR, le gène codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II, *HLA-DRB1*, communément appelé «l'épitope partagé», joue un rôle central dans la susceptibilité génétique

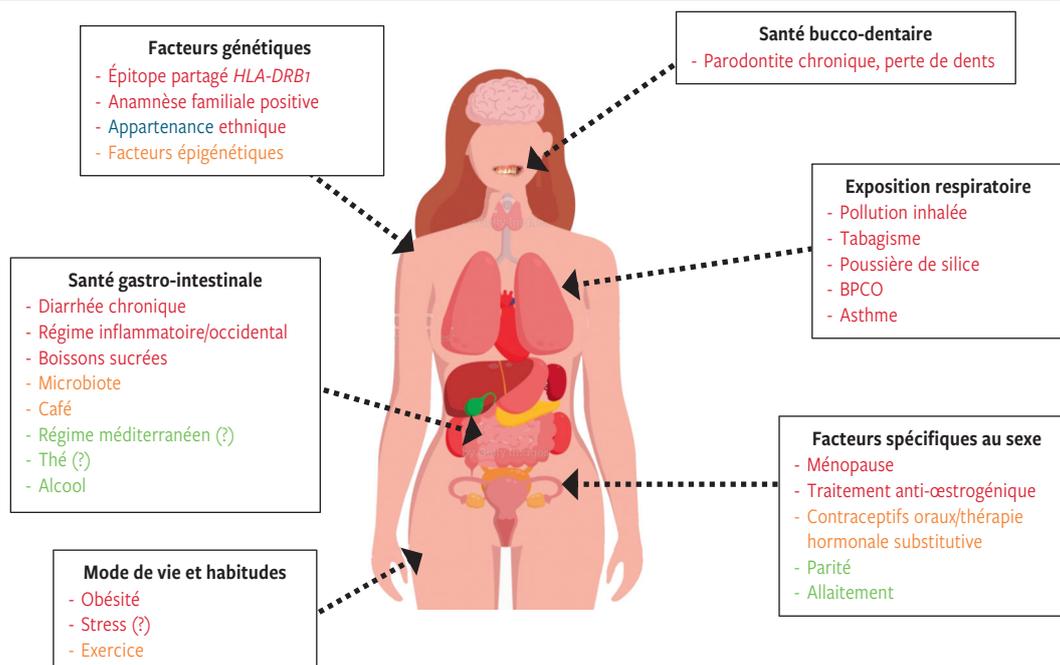
de la PR.¹ Les modifications génétiques du *HLA-DRB1* exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (APC) augmentent son affinité avec les protéines citrullinées.³

La prédisposition héréditaire de la PR interagit avec l'exposition à différents facteurs environnementaux pour augmenter encore le risque de PR. Les facteurs de risque identifiés en 2023 sont représentés dans la **figure 2**.

Le tabac est le facteur de risque le mieux étudié et probablement responsable à lui seul ~20% des cas de PR dans des pays européens. Au niveau des muqueuses, la fumée va induire la

FIG 2 Facteurs protecteurs et facteurs de risque connus de la polyarthrite rhumatoïde

En vert: facteurs protecteurs; en rouge: facteurs préjudiciables; en orange: preuves contradictoires ou faibles pour le facteur de risque. C'est la combinaison de ces facteurs de risque qui détermine le risque individuel à développer la maladie.



(Adaptée de réf. 6).

citrullinisation de certaines protéines (c'est-à-dire induire des modifications post-translotionnelles par conversion de l'acide aminé arginine en citrulline).¹ Ces protéines seront ensuite exprimées à la surface des APC par le *HLA-DRB1*.⁴

Ce risque est dose-dépendant. On observe un doublement du risque de PR chez les fumeurs actifs ayant des antécédents de consommation de tabac supérieurs à 20 paquets/année par rapport aux non-fumeurs et un risque de près de 20 fois supérieur en présence de l'épitope partagé.^{1,4} Le statut tabagique actif est associé à un niveau augmenté de cytokines pro-inflammatoires et à une activité inflammatoire plus importante de la PR par rapport aux patients non fumeurs.¹

La pollution environnementale et l'inhalation chronique de poussières de silice, d'amiante ou encore de poussières textiles sont également associées à un risque accru de développer une PR.¹ Un nombre croissant de preuves établit un lien entre la pollution de l'air ou les particules inhalées (par exemple telles que celles rencontrées à la suite de l'attentat terroriste du 11 septembre 2001 à New York) et le risque de PR.^{5,6} Une étude observationnelle rétrospective publiée en 2022, analysant des données obtenues par l'intermédiaire de l'institut ISRA (Italian Institute for Environment Protection and Research), a montré que l'exposition à long terme à la pollution de l'air était associée à un risque plus élevé de développer des maladies auto-immunes, en particulier la PR. L'exposition chronique à des taux de particules fines à des niveaux supérieurs au seuil de protection humaine était associée à un risque 10% plus élevé de développer des maladies auto-immunes.⁷ Le rôle potentiel de l'inflammation des muqueuses respiratoires dans le développement de la PR est également suggéré par les résultats de l'étude de cohorte prospective qui démontrent des associations entre une maladie chronique préexistante des voies respiratoires, telle que l'asthme, et l'apparition future de la PR.⁶

L'altération du microbiote oral ou digestif (dysbiose) semble également jouer un rôle dans la survenue de la PR et dans la sévérité de la maladie. Ainsi, la parodontite chronique sévère est associée à un risque accru de développer une PR.¹ On pense qu'il existe une association entre la PR et la parodontite par le microbiote buccal avec une prolifération de *Porphyromonas gingivalis*¹ et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.¹ De façon intéressante, la citrullinisation peut être induite directement par certains micro-organismes de la muqueuse buccale tels que les *P. gingivalis* ou les *A. actinomycetemcomitans*.^{1,6} On observe également une altération de la diversité du microbiote intestinal chez les individus atteints d'une PR par rapport à la population générale.⁶ La pullulation de *Prevotella copri* semble marquer la maladie précoce car cette bactérie est plus fréquemment retrouvée chez des patients avec une PR d'apparition récente (pas encore traités) ou de certaines phases précliniques de la maladie, par rapport aux patients avec une PR établie ou à la population générale.¹

Le rôle de certains virus tels que le parvovirus B19 dans la pathogenèse de la PR reste encore à élucider. Le virus Chikungunya, qui conduit le plus souvent à des polyarthralgies aiguës, peut parfois évoluer vers un tableau similaire à la PR. L'association entre une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et la PR ou d'autres maladies auto-immunes a été suggérée depuis plusieurs décennies.¹

Il existe également des facteurs de risque hormonaux, puisque les femmes sont deux à trois fois plus susceptibles de développer une PR que les hommes.⁸ Le risque cumulé à vie de développer une PR à l'âge adulte a été estimé à 3,6% pour les femmes et à 1,7% pour les hommes.¹ Une étude multicentrique suisse a pu observer que la périménopause augmente la susceptibilité de développer des auto-anticorps (anti-CCP).⁹ Le rôle des facteurs hormonaux dans le développement de la PR et les possibles implications cliniques restent toutefois débattus.¹⁰

D'autres facteurs liés aux habitudes de vie sont également impliqués dans la PR. Une alimentation saine, par exemple de type méditerranéen, jouerait un rôle protecteur contre le développement de la PR, cependant, il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander de façon ferme un régime alimentaire spécifique à cet égard.⁶ Il semble également qu'une consommation modérée d'alcool sur le long terme soit associée à une légère diminution du risque de développer une PR.¹ L'analyse secondaire de «Vitamin D and Omega-3 Trial» a démontré qu'une supplémentation à long terme avec des acides gras Oméga-3 et/ou de la vitamine D₃ entraînait une diminution de 25 à 30% de l'incidence des maladies auto-immunes (par rapport à l'absence de supplémentation) chez des adultes âgés (moyenne 67 ans).⁶ La consommation quotidienne de sodas sucrés est associée à un risque accru de PR.⁶ L'obésité est systématiquement et indépendamment associée à une augmentation modeste du risque de PR, avec un odds ratio à 1,45 chez des individus avec un IMC > 30 /m² par rapport à ceux avec un IMC < 25 kg/m².¹ Les femmes présentant un stress post-traumatique ont également un risque accru de développer une PR.¹

COMMENT IDENTIFIER LES PATIENTS À HAUT RISQUE?

L'identification des individus à haut risque encore asymptomatiques représente un challenge important au vu d'une faible prévalence de la PR dans la population générale (environ 1%) et de son origine multifactorielle. Des stratégies de dépistage éprouvées n'existent pas à l'heure actuelle.¹

Les variables utiles pour le dépistage comprennent les facteurs génétiques (anamnèse familiale positive, éventuellement tests génétiques), sérologiques (FR, anti-CCP), environnementaux (principalement l'exposition aux facteurs de risque modifiables comme le tabagisme et les maladies parodontales). L'évaluation du risque de développer une PR en utilisant le dépistage génétique reste à l'heure actuelle limitée au champ de la recherche clinique, telle que l'étude suisse de dépistage de PR dans les familles à risque: SCREEN-RA (www.arthritis-checkup.ch).^{1,11}

Il existe plusieurs instruments permettant d'aider le clinicien à déterminer le risque individuel pour un patient présentant des arthralgies aspécifiques à développer une PR. Le score développé par l'EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), figurant dans le **tableau 1**, est simple d'utilisation et réalisable sans examen complémentaire. Il recherche à l'anamnèse la présence de symptômes articulaires depuis moins de 1 an, localisés aux articulations métacarpo-phalangienne (MCP), une raideur matinale supérieure à

TABLEAU 1 Arthralgies susceptibles d'évoluer vers une PR (selon l'EULAR)

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology;
MCP: articulations métacarpo-phalangiennes.

À l'anamnèse

1. Symptômes articulaires récents (< 1 an)
2. Symptômes localisés aux MCP
3. Raideur matinale > 60 minutes
4. Symptômes plus importants au petit matin
5. PR chez parent du 1^{er} degré

À l'examen clinique

1. Difficultés à fermer le poing
2. Squeeze test positif aux MCP

Interprétation

- ≥ 3 points = risque d'évolution vers une PR (sensibilité: 90,2%; spécificité: 74,4%)
- ≥ 5 points = risque d'évolution vers une PR (sensibilité: 32,8%; spécificité: 100%)

60 minutes et un parent du 1^{er} degré atteint d'une PR. L'examen clinique recherchera des difficultés à fermer le poing et une douleur au Squeeze test aux MCP. En présence de 3 points ou plus, le score identifie des arthralgies à risque d'aboutir à une PR avec une sensibilité de 90,2% et une spécificité de près de 75% dans une population présentant des arthralgies cliniquement suspectes de PR. Avec au moins 5 points, la spécificité est de 100% et la sensibilité de 32,8%.¹²

POURQUOI TRAITER LES PATIENTS PRÉCOCEMENT?

Grâce à l'avancée des connaissances concernant des facteurs prédictifs et des mécanismes physiopathologiques de la PR, la perspective de prévenir la survenue de la PR devient envisageable.¹³ Plusieurs études explorent des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour prévenir le développement de la PR.

Dans la PR débutante, l'initiation précoce du traitement anti-rhumatismal est associée à une amélioration significative des issues cliniques selon le principe de «fenêtre d'opportunité».

Sur cette base, de nombreux travaux de recherche font l'hypothèse qu'une intervention thérapeutique encore plus précoce, soit avant l'apparition d'arthrites, permettrait de prévenir la survenue de la maladie.¹⁴ La phase d'arthralgie indifférenciée, précédant l'arthrite clinique, est susceptible d'être une partie importante de cette fenêtre d'opportunité, au cours de laquelle le traitement pourrait empêcher la progression vers l'arthrite clinique. Une revue des études chez des murins suggère que l'initiation d'un traitement antirhumatismal (ici méthotrexate et abatacept) avant l'apparition d'une arthrite clinique peut empêcher la survenue de maladie auto-immune.¹⁵ Cela suggère qu'au début du processus pathologique, le système immunitaire pourrait encore être «reprogrammable».¹⁶

QU'EN EST-IL CHEZ LES HUMAINS?

Certains essais randomisés et contrôlés ont inclus des patients présentant des arthrites indifférenciées récentes alors que

d'autres ont étudié des patients dans des phases précliniques plus précoces présentant des arthralgies avec une auto-immunité sans arthrite.

Arthrites indifférenciées

Pour commencer, l'étude PROMPT a émis l'hypothèse que l'introduction d'un traitement de méthotrexate à faible dose durant 12 mois chez des patients atteints d'une arthrite indifférenciée récente permettait d'éviter de développer une PR. Après 12 mois, le traitement a été arrêté et le suivi a eu lieu durant 30 mois. Finalement, seuls les patients anti-CCP+ ont bénéficié du traitement de méthotrexate qui retardait de façon significative le développement de la PR en comparaison au placebo, sans pourtant prévenir la survenue d'une PR.^{17,18}

L'essai SAVE (Stop Arthritis Very Early) a inclus 383 patients avec une arthrite indifférenciée persistante depuis plus de 16 semaines et a proposé une dose unique de 120 mg de méthylprednisolone au groupe intervention versus placebo. L'étude a montré un nombre identique de patients en rémission clinique dans les deux groupes à 52 semaines de suivi.¹⁹ Deux ans plus tard, l'essai ADJUST a étudié l'efficacité de l'abatacept à prévenir la survenue de la PR dans une population de patients anti-CCP+ avec une arthrite indifférenciée, en randomisant 50 patients à recevoir de l'abatacept versus placebo pendant 6 mois. Après 1 an de suivi, 46% des patients traités par l'abatacept versus 67% des patients sous placebo avaient progressé vers une PR. Enfin, à 2 ans, un retard de survenue de la maladie a été observé dans le groupe abatacept.²⁰

Arthralgies suspectes

Bos et coll. avaient étudié, dans un essai randomisé publié en 2010, l'effet de deux doses de 10 mg de dexaméthasone versus placebo chez des sujets anti-CCP+ présentant des arthralgies inflammatoires sans arthrite. La dexaméthasone avait permis de réduire les titres d'auto-anticorps mais n'a pas montré de différence dans la progression vers l'arthrite inflammatoire (20 vs 21% à 2 ans).²¹

L'étude PRAIRI visait à prévenir la PR clinique par une thérapie dirigée vers les lymphocytes B, dans la phase la plus précoce de la maladie chez des patients séropositifs (anti-CCP+ ou FR+) avec des arthralgies et un syndrome inflammatoire ou des synovites à l'IRM.

Les 81 patients inclus ont donc été randomisés à recevoir une perfusion de 1000 mg de rituximab versus placebo. Le risque de développement d'une arthrite durant les 29 mois de suivi était de 40% dans le groupe placebo et de 34% dans le groupe rituximab, une différence non significative ($p = 0,448$). On note là encore un retard de développement de l'arthrite d'environ 12 mois dans le groupe des patients ayant bénéficié du rituximab par rapport au placebo.²²

L'essai TREAT EARLIER, récemment publié, a étudié l'effet qu'une injection intramusculaire de glucocorticoïdes suivie d'un traitement de méthotrexate durant 1 an a réduit l'incidence de la PR dans une population de patients présentant des arthralgies avec une inflammation articulaire à l'IRM. À 24 mois, l'incidence de la PR était identique dans les 2 groupes

(19 vs 19%). On note toutefois un retard d'apparition de la PR durant les 20 premiers mois dans le sous-groupe de patients anti-CCP+ traités par méthotrexate. Cette différence s'estompe toutefois à 24 mois. Il est également intéressant de souligner pour la pratique clinique qu'une diminution globale de la douleur et une amélioration de la qualité de vie (score HAQ) ont pu être observées chez les patients sous méthotrexate.²³

Pour terminer, les résultats intérimaires de l'essai StopRA ont démontré que chez les individus anti-CCP+ sans arthrite, 1 an de traitement par hydroxychloroquine n'était pas supérieur par rapport à un placebo pour prévenir ou retarder le développement d'une PR à 3 ans.²⁴

Concernant les mesures hygiéno-diététiques, une grande étude prospective observationnelle réalisée sur un collectif d'infirmier-ère-s (The Nurse's Health Study) a montré que l'arrêt prolongé du tabac était associé à une diminution du risque de développer une PR chez les personnes séropositives.²⁵

CONCLUSION

Le développement de la PR semble être le résultat d'une interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux. Le tabac reste le facteur de risque le mieux étudié et pour lequel certaines études suggèrent que l'arrêt pourrait diminuer le risque de développement de la PR chez les patients séropositifs.

L'identification des patients à haut risque de développer la PR reste un défi de la pratique clinique. À l'heure actuelle, nous

ne pouvons pas traiter préventivement la PR mais des études montrent qu'un traitement médicamenteux précoce pourrait retarder le développement de la maladie. En l'absence d'évidence solide concernant l'efficacité des traitements immunomodulateurs au stade préclinique ou très précoce de la maladie, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux cibler les patients à haut risque et établir le rapport coût-efficacité d'une telle intervention à visée préventive. Il convient toutefois de veiller à ne pas traiter des patients paucisymptomatiques de manière excessive.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) a une importante composante génétique et il existe plusieurs facteurs de risque environnementaux bien identifiés. Le tabac et les maladies parodontales sont des facteurs de risque modifiables
- Une intervention thérapeutique précoce chez des individus à haut risque ne permet pas de prévenir la survenue de la PR selon les données scientifiques actuelles
- Le score développé par l'EULAR est simple à employer en pratique clinique et permet d'aider le clinicien à déterminer le risque individuel de développer une PR pour un patient présentant des arthralgies aspécifiques sans examen complémentaire

1 **Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. Epub 2018/02/09. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1.
 2 Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2773-82. DOI: 10.1002/art.38097.
 3 Hill JA, Bell DA, Brintnell W, et al. Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J Exp Med*. 2008 Apr 14;205(4):967-79. DOI: 10.1084/jem.20072051.
 4 Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):38-46. DOI: 10.1002/art.21575.
 5 De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect*. 2014 Oct;122(10):1075-80. Epub 2014/06/07. DOI: 10.1289/ehp.1307413.
 6 *Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid

arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct;18(10):591-602. DOI: 10.1038/s41584-022-00827-y.
 7 Adami G, Pontalti M, Cattani G, et al. Association between long-term exposure to air pollution and immune-mediated diseases: a population-based cohort study. *RMD Open*. 2022 Feb;8(1):e002055. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002055.
 8 Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347-69. DOI: 10.1016/j.ymrne.2014.04.004.
 9 Alpizar-Rodríguez D, Brulhart L, Mueller RB, et al. The prevalence of anticitrullinated protein antibodies increases with age in healthy individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):677-82. DOI: 10.1007/s10067-017-3547-3.
 10 Alpizar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1254-63. DOI: 10.1093/rheumatology/kew318.
 11 *Gilbert BTP, Lamacchia C, Mongin D, et al. Cohort profile: SCREEN-RA: design, methods and perspectives of a Swiss cohort study of first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2021 Jul 14;11(7):e048409. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048409.
 12 Boeters DM, Raza K, van der Helm-van

Mil AHM. Which patients presenting with arthralgia eventually develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD Open*. 2017 Nov 14;3(2):e000479. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000479.
 13 **Alpizar-Rodríguez D, Finckh A. Is the prevention of rheumatoid arthritis possible? *Clin Rheumatol*. 2020 May;39(5):1383-9. DOI: 10.1007/s10067-020-04927-6.
 14 *Finckh A, Deane KD. Prevention of rheumatic diseases: strategies, caveats, and future directions. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):771-85. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.07.010.
 15 Dekkers JS, Schoones JW, Huizinga TW, Toes RE, van der Helm-van Mil AH. Possibilities for preventive treatment in rheumatoid arthritis? Lessons from experimental animal models of arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):458-67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209830.
 16 Niemantsverdriet E, Dakkak YJ, Burgers LE, et al. TREAT Early Arthralgia to Reverse or Limit Impending Exacerbation to Rheumatoid Arthritis (TREAT EARLIER): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial protocol. *Trials*. 2020 Oct 16;21(1):862. DOI: 10.1186/s13063-020-04731-2.
 17 van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized,

placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1424-32. DOI: 10.1002/art.22525.
 18 Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Brief Report: Clinical Trials Aiming to Prevent Rheumatoid Arthritis Cannot Detect Prevention Without Adequate Risk Stratification: A Trial of Methotrexate Versus Placebo in Undifferentiated Arthritis as an Example. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):926-31. DOI: 10.1002/art.40062.
 19 Machold KP, Landewé R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):495-502. DOI: 10.1136/ard.2009.122473.
 20 Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):510-6. DOI: 10.1136/ard.2009.119016.
 21 Bos WH, Dijkman BA, Boers M, van de Stadt RJ, van Schaardenburg D. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):571-4. DOI:

10.1136/ard.2008.105767.

22 Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):179-85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212763.

23 Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of

rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2022 Jul 23;400(10348):283-94. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01193-x.

24 Deane KD, Striebich C, Feser M, et al. Hydroxychloroquine Does Not Prevent the Future Develop-

ment of Rheumatoid Arthritis in a Population with Baseline High Levels of Antibodies to Citrullinated Protein Antigens and Absence of

Inflammatory Arthritis: Interim Analysis of the StopRA Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:3180-3. DOI: 10.1002/art.42355.

25 Liu X, Tedeschi SK, Barbhuiya M, et al. Impact and Timing of Smoking Cessation

on Reducing Risk of Rheumatoid Arthritis Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jul;71(7):914-24. DOI: 10.1002/acr.23837.

* à lire

** à lire absolument