



HAL
open science

Entre le normal et le pathologique : le concept de pré-maladie appliqué aux pathologies auto-immunes systémiques

L. Chiche, M.-E. Truchetet, D. Cornec, C. Immediato Daien

► To cite this version:

L. Chiche, M.-E. Truchetet, D. Cornec, C. Immediato Daien. Entre le normal et le pathologique : le concept de pré-maladie appliqué aux pathologies auto-immunes systémiques. *La Revue de Médecine Interne*, 2024, Online ahead of print. 10.1016/j.revmed.2024.11.009 . hal-04806275

HAL Id: hal-04806275

<https://hal.science/hal-04806275v1>

Submitted on 27 Nov 2024

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.

[Between the normal and the pathological: The concept of pre-disease applied to systemic autoimmune rheumatic diseases]

L Chiche ¹, M-E Truchetet ², D Cornec ³, C Immediato Daien ⁴

¹ Service de médecine interne, hôpital européen, 6, rue Désirée-Clary, 13003 Marseille, France. Electronic address: l.chiche@hopital-europeen.fr.

² Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, 33000 Bordeaux, France; CHU de Bordeaux, FHU ACRONIM, Centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares Est/Sud-Ouest (RESO), 33000 Bordeaux, France.

³ Inserm UMR1227 LBAI, Univ Brest, service de rhumatologie, centre national de référence des maladies auto-immunes systémiques rares CERAINOM, CHU de Brest, Brest, France.

⁴ Service d'immuno-rhumatologie, CHU de Montpellier, Inserm U1046, CNRS UMR 9214, université de Montpellier, physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles (PhyMedExp), Montpellier, France.

Keywords:

Auto-immunité; Autoimmunity; Facteurs de risques; Lupus érythémateux systémique; Maladies auto-immunes systémiques; Preclinical; Pré-maladie; Risk factors; Systemic autoimmune rheumatic diseases; Systemic lupus erythematosus.

Abstract

The incidence of systemic autoimmune diseases is constantly rising. They are chronic diseases requiring prolonged treatment, with considerable psychosocial impact. While attention to the promising results obtained with CAR-T cells in refractory patients is justified, it seems important not to overlook the opportunities for prevention based on the identification of a pre-disease state. After clarifying the various stages that make up this pre-disease state, using the prototypical example of systemic lupus erythematosus, we will apply a transdisciplinary and transpathological approach to describe comparatively recent data obtained for other systemic autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome and systemic scleroderma). We will then discuss the practical implications of this new paradigm in the typical consultation of a potentially "pre-sick" individual, and on the prospects opened up by this new paradigm in care and research.

1. Introduction

Les maladies auto-immunes (MAI), qu'elles soient systémiques (polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, sclérodémie systémique, maladie de Sjögren. . .) ou spécifiques d'organe (diabète de type 1, sclérose en plaques. . .), présentent une incidence préoccupante et en constante progression. Ce sont des maladies chroniques nécessitant des traitements prolongés voire de durée indéfinie avec un impact psychosocial considérable, et ce même en cas de rémission. L'obtention la plus rapide d'une rémission la plus complète, prolongée et la moins iatrogène possible, est actuellement l'objectif des stratégies de « treat-to-target » que nous souhaitons proposer à la majorité de nos patients. Mais ce paradigme thérapeutique a été récemment remis en question sur deux fronts. Le premier, est celui de la chronicité et de l'impossibilité d'atteindre la guérison. La technologie des cellules CAR-T, bien qu'encore embryonnaire dans notre domaine, n'en reste pas moins la promesse d'une possible guérison dans le cadre de MAI bien établies et réfractaires aux traitements classiques et pourtant mises dans un état prolongé et « profond » de rémission clinique et immunologique [1]. Le second, moins spectaculaire en apparence, correspond à l'adage « mieux vaut prévenir que guérir ». Il s'agit cette fois d'intervenir avant que la maladie ne soit réellement établie, avec l'espoir d'une prévention des MAI reposant sur la mise en évidence d'un état de pré-maladie. Avant de passer à l'action, c'est l'identification même de cette fenêtre d'opportunité qui est extrêmement complexe.

C'est cette période cruciale, entre le normal et le pathologique[2], que nous nous proposons d'explorer dans cet article avec une approche transdisciplinaire et trans-pathologique. Après une précision des différents stades (ou états) qui constituent cette pré-maladie à partir de l'exemple prototypique du lupus érythémateux systémique (LES), nous envisagerons un survol non exhaustif mais comparatif des travaux récents effectués dans le contexte d'autres MAI systémiques. Puis nous proposerons une réflexion sur les implications pratiques de ce nouveau paradigme lors de la consultation-type d'un individu potentiellement « pré-malade » ainsi que sur les perspectives ouvertes dans le soin et la recherche.

2. Le paradigme de pré-maladie auto-immune dans le lupus systémique

Dès à présent, rappelons que lorsque nous parlons des stades de pré-maladie, ces derniers sont définis rétrospectivement chez des patients pour lesquels le diagnostic a été établi. En effet, la progression vers un stade ultérieur n'étant absolument pas systématique, il vaudrait mieux parler de risque ou de potentialité pathologique que de pré-maladie. Pour le LES, c'est donc en partant du stade du diagnostic établi et en remontant artificiellement le temps que nous présenterons les stades pré-pathologiques et, pour chacun de ces stades, les éléments qui en constituent la complexité (Fig. 1).

2.1. Le stade diagnostique

Avant d'entrer dans la pré-maladie, précisons les façons de définir le stade diagnostique (Fig. 1, IV), que ce soit selon un diagnostic clinique, porté par un spécialiste devant des manifestations cliniques évocatrices de LES et des anomalies biologiques, histologiques ou d'imagerie (Fig. 1, IV.A), ou bien selon un diagnostic de classification suivant des critères internationaux (Fig. 1, IV.B). Cette question est loin d'être triviale puisque ces critères évoluent et présentent des caractéristiques (sensibilité, spécificité) tout à fait variables [3]. De plus, ces jeux de critères ne prennent souvent pas en compte certaines manifestations rares et ne distinguent pas suffisamment les manifestations sévères (Fig. 1, IV.C), responsables notamment de séquelles irréversibles, et qui méritent une place à part quant à l'objectif prioritaire de les éviter.

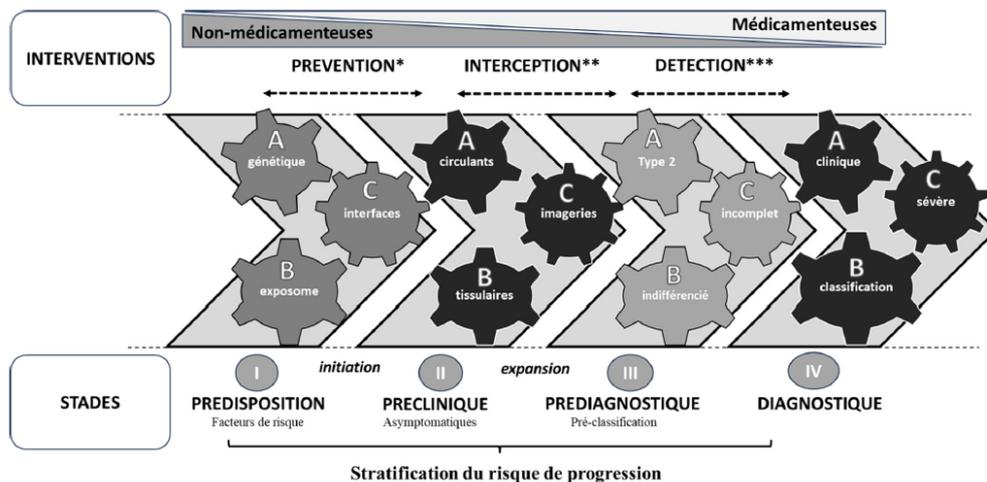


Fig. 1. Les stades ou « états » de transitions de la pré-maladie à la maladie auto-immune. * Prévention primordiale et primaire ; ** prévention secondaire ; *** diagnostic précoce et/ou stratification moléculaire. Les stades, présentés ici de manière caricaturale pour en faciliter la compréhension, peuvent dans la réalité faire l'objet de chevauchements voire d'inversions au sein d'un stade (ex : auto-immunité tissulaire précédant la détection d'autoanticorps circulants dans certains modèles) ou entre deux stades successifs (par ex. pour les symptômes de type 2 qui peuvent précéder chez certains patients l'apparition d'une auto-immunité biologique ou de signes cliniques précoces qui peuvent précéder certains examens d'imagerie). L'idée de continuum sous-tendue par le préfixe « pré- » est trompeur. Une alternative pourrait être de parler d'état prédiagnostique ce qui sous-entendrait la possibilité de rester dans cet état sans forcément passer à un autre, ce qui diffère du stade qui comprend aussi l'idée d'une étape vers autre chose.

2.2. Le stade prédiagnostique

Le stade prédiagnostique (Fig. 1, III) ou pré-classificatoire (selon la définition retenue) correspond à celui où le patient présente des signes cliniques mais insuffisants pour pouvoir porter un diagnostic (ceci participant d'ailleurs à la problématique du retard diagnostique de ces pathologies rares). On y distingue trois scénarios qui peuvent se recouvrir ou se succéder chez un même patient. Le premier est celui où l'on retrouve certains signes cliniques et biologiques de la lignée lupique sans pour autant remplir les conditions diagnostiques, notamment celles des critères de classification. On parle dans la littérature de lupus précoce ou incomplet (Fig. 1, III.C). Le second correspond à la présence de signes évocateurs de connectivite (par ex. articulaires, associés à des anticorps antinucléaires à taux significatifs) sans que l'on puisse affirmer qu'il s'agisse d'un LES. On parle alors de connectivite indifférenciée ou « undifferentiated » connective tissue disease (UTCD) (Fig. 1, III.B) qui peut évoluer effectivement vers un LES mais tout aussi bien vers la polyarthrite rhumatoïde (PR), la sclérodémie systémique (SSc), la maladie de Sjögren (SjD), mais aussi ne pas évoluer vers une maladie auto-immune définie [4]. Enfin, le troisième (Fig. 1, III.A) correspond bien à la présence, en plus de marqueurs biologiques, d'une symptomatologie mais celle-ci est « non inflammatoire » ou qualifiée de type 2 (pour plus de précision sur cette

typologie récente, voir [5]) (fatigue ou fibromyalgie notamment) [6], souvent sans évolution ultérieure vers un LES défini [7]. L'enjeu de l'identification du stade pré-diagnostique est clairement celui de la détection précoce, ouvrant sur l'opportunité d'une intervention thérapeutique qui soit précoce, avant l'installation de lésions irréversibles et/ou d'atteintes sévères et, même en l'absence de diagnostic clinique précis, qui puisse être guidée par des « signatures » pathologiques [8]. Il est important de préciser que l'évolution d'un stade pré-diagnostique à un stade diagnostique n'est pas obligatoire.

2.3. Le stade préclinique

Avant le stade pré-diagnostique ou d'expansion du processus immuno-pathologique, un stade préclinique (Fig. 1, II) également qualifié d'auto-immunité asymptomatique, correspond à des sujets présentant des anomalies biologiques isolées qui témoignent de l'initiation infra clinique de ce processus. Ce stade a pu être appréhendé selon trois approches. La première est l'identification d'anomalies immunitaires (Fig. 1, II.A). Il s'agit soit de la détection d'auto-anticorps circulants retrouvés jusqu'à 10 ans avant les premiers signes cliniques de LES [9], soit d'une restriction du répertoire BCR à la faveur d'une expansion clonale B [10], soit enfin d'une dérégulation cytokinique/inflammatoire, certains travaux suggérant que la présence d'une signature interféron puisse distinguer les patients qui ont un plus grand risque de progression [11]. Le nombre d'auto-anticorps, leur titre, et leur spécificité sont aussi des éléments permettant d'évaluer ce risque de progression. La présence isolée d'anti-DFS70 est par exemple de bon pronostic quant au risque d'évolution ultérieure vers une MAI [12]. La seconde, réservée surtout au cadre de la recherche, repose sur la caractérisation d'anomalies immunitaires sur le plan tissulaire (Fig. 1, II.B) au niveau de l'organe cible, et bénéficie des avancées technologiques notamment de la transcriptomique spatiale permettant de mieux caractériser la nature et la localisation des différents acteurs cellulaires impliqués dans le processus pathologique local [13], facilitée dans les pathologies où les prélèvements tissulaires d'intérêt sont moins invasifs et peuvent être proposés dès ce stade préclinique (cf. 3.3 pré-Sjögren). Enfin, la troisième, repose sur la mise en évidence d'une inflammation tissulaire (ex : synovite) par une technique d'imagerie non invasive (Fig. 1, II.C), comme l'échographie, l'IRM voire la TEP qui, en dehors de la recherche, serait pratiquée pour une autre indication. L'enjeu du stade préclinique est clairement l'interception du processus pathologique, d'où l'importance de pouvoir définir un sous-groupe de patients suffisamment à haut risque de progression vers la maladie clinique pour que le bénéfice-risque d'une intervention préventive pharmacologique soit acceptable. Ce type d'intervention pourrait avoir une visée immuno-modulatrice en diminuant les acteurs de l'inflammation [14] soit tout aussi bien, à ce stade précoce, par le renforcement de la tolérance (ex : activation des lymphocytes T régulateurs par administration d'interleukine-2 à faible dose) dont il a été montré que le niveau différentiel, au sein des sujets positifs pour anticorps antinucléaires (ANA), les progressseurs et les non-progressseurs ultérieurs [15].

2.4. Le stade de prédisposition

Encore en amont du stade préclinique, on parle d'un stade de prédisposition dont on distingue artificiellement trois facettes en fait indissociables. La première est celle d'une prédisposition

généétique (Fig. 1, I.A), dont l'évaluation est très variable au gré des progrès technologiques (GWAS, exome, génome), mais aussi des populations étudiées. Pour le clinicien, elle repose sur l'identification d'antécédents de pathologies auto-immunes chez des apparentés notamment de premier degré [16]. Dans le cadre des sujets qui développent des ANA, il semble que le rôle de cette prédisposition génétique soit relativement faible [17]. La seconde est celle d'une exposition environnementale ou exposome (Fig. 1, I. B) dont l'évaluation idéale est étendue. Au lieu des seuls perturbateurs « biologiques » que sont par ex. l'exposition au tabac [18], à la silice ou des carences nutritionnelles (ex : vitamine D), il s'agit de prendre également en compte les événements traumatiques psychiques [19] et/ou sociaux [20] les plus précoces (in utero) et/ou répétés qui ne manquent pas de précéder la désorganisation auto-immune. Enfin, la troisième est l'étude des interfaces ou « barrières » (Fig. 1, I.C) qui sont le lieu des interactions des deux catégories de prédispositions internes et externes, comme cela a été bien étudié au niveau parodontal (microbiote oral) [21], intestinal [22] ou pulmonaire dans la pré-PR notamment. La combinaison de l'ensemble de ces paramètres d'intérêt devrait permettre l'identification de populations à haut-risque de progression ultérieure vers un LES [23] chez qui des mesures de préventions primaires pourraient être évaluées.

3. État des lieux comparatif des autres MAI systémiques

Une approche trans-pathologique (et transdisciplinaire) a tout son sens pour l'étude d'un sujet aussi complexe que la pré-maladie et ses stades/les états correspondant à des niveaux de risque de développer la maladie. Les MAI systémiques sont hétérogènes quant à leur présentation clinique et leur pronostic, ce qui permet dans certains cas, du fait d'une balance bénéfice/risque favorable, des propositions d'intervention à un stade préclinique non envisageables dans d'autres. Certains aspects étiologiques, bien que potentiellement communs, semblent plus évident pour certaines de ces pathologies que pour d'autres. Enfin, la prévalence plus importante de certaines facilite la constitution de cohortes significatives de « pré-malades » avec des suivis longitudinaux. Sans aucune ambition d'exhaustivité, voyons les terminologies proposées dans certaines de ces MAI systémiques ainsi que la typologie des travaux de recherches en cours notamment en France.

3.1. La pré-polyarthrite rhumatoïde (PR)

La PR est probablement la MAI pour laquelle les travaux sur la terminologie des stades de pré-PR ont été le plus précoces et structurés [24] conduisant récemment aux premiers résultats d'études d'interventions médicamenteuses [25–28] et incluant des études médico-économiques de ces approches [25]. Ces résultats, bien que dans la même ligne que ceux obtenus dans le diabète de type 1 et ayant conduit récemment à la première autorisation de commercialisation d'un médicament dans une pré-maladie auto-immune [29], montrent cependant un effet « suspensif » qui se maintient plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement court (6 à 12 mois) mais sans impact significatif sur la survenue de la PR, la qualité de vie ou la sévérité à 2 ans dans l'essai sur le rituximab par exemple [30]. En France, il existe des travaux développés à partir de la cohorte nationale E3N [31] et plus récemment la création de la cohorte PROMESS (Pr C. Immediato Daien) qui va étudier spécifiquement les sujets à

risque ayant des taux significatifs d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) avec ou sans symptômes, avec une bio-banque adossée aux données cliniques et d'exposition.

3.2. La pré-sclérodermie

Bien que beaucoup plus rare, la sclérodermie présente des particularités intéressantes vis-à-vis de la recherche sur la pré-maladie. D'une part, pour une partie des patients le pronostic est sévère du fait d'une évolution particulièrement fibrosante avec l'atteinte d'organe vitaux, ce qui légitime la proposition d'interventions pharmacologiques précoces (stade III voire II). D'autre part, la reconnaissance d'une population à haut risque professionnel (« silice workers ») peut constituer un modèle de suivi dès le stade de prédisposition (stade I). Enfin, au stade très précoce, les phénotypes clinico-biologiques sont relativement homogènes tandis qu'une hétérogénéité clinique importante apparaît secondairement. Ceci a permis le développement de critères de VEDOSS (very early diagnosis of systemic sclerosis) validés récemment [32], avec un premier niveau (suspicion de SSc) reposant sur la présence d'ANA, d'un phénomène de Raynaud (RP) et de puffy fingers (PF), et un second niveau (diagnostic de very early SSc) reposant sur la présence d'auto-anticorps spécifiques de SSc ou d'anomalies capillaroscopiques typiques (stade III). Les PF seraient probablement importants mais leur identification n'est pas si facile et leur présence pourrait déjà signer pour certains le passage à une maladie établie. Le RP reste un élément majeur et le premier symptôme chez 95 % des patients SSc. C'est la cinétique qui est ensuite très différente selon les malades avec une évolution en quelques mois pour certaines formes diffuses alors que celle-ci peut durer plus de 10 ans pour d'autres malades. On le voit, la pré-sclérodermie (stade II) est un concept qui nécessite encore d'être précisé. L'une des questions à préciser serait de savoir s'il est important de traiter tôt toute SSc ou important de prévenir la fibrose. En France, l'étude PSSIT testant le clopidogrel (contre placebo) chez des « patients » avec RP et autoanticorps spécifiques a été financée. Par ailleurs des travaux épidémiologiques et sur modèles murins sont conduits pour mieux appréhender le rôle de l'exposome [33].

3.3. Le pré-Sjögren

Les facteurs familiaux (stade I) sont importants pour le SjD avec un risque de développer la maladie de 11 à 19 fois plus important pour les apparentés au premier degré [34]. Comme pour les autres MAI systémiques, les auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB apparaissent des années avant les premiers symptômes de SjD [35]. Le SjD est un modèle intéressant du fait de l'accessibilité relativement non invasive aux prélèvements histologiques (biopsie de glandes salivaires) de pré-malades et de la possibilité d'utiliser l'échographie des glandes salivaires (déjà bien intégrée dans les modalités diagnostiques) à des stades précoces (stade II). Le projet preSStige (Pre-Sjögren Syndrome Targeted Immunology Evaluation) va étudier une cohorte d'individus avec présence d'anticorps anti-SSA (Pr D. Cornec) adossée à la cohorte brestoise DIAPSS (Pr V. Devauchelle-Pensec).

3.4. Le pré-lupus systémique

La définition du lupus précoce (« early SLE ») ou incomplet (« ILE ») peut varier [36] mais il s'agit globalement de patients qui présentent des signes cliniques et biologiques évocateurs de

LES sans en remplir les critères diagnostiques, par exemple des ANA et entre un et trois critères de la classification SLICC 2012 dans l'étude SMILE [14] qui teste l'HCQ (stade III). Bien que tout LES puisse théoriquement passer par une phase plus ou moins longue d'ILE, seul environ 10 % des ILE proprement identifiés progressent vers un LES. Concernant les patients avec UTCD, dont la différentiation d'avec l'ILE reste délicate faute de meilleurs critères disponibles (reposant en pratique, pour l'ILE, sur la présence de signes de lupus cutané et/ou d'autoanticorps anti-ADN ou anti-Sm) [37], un tiers seulement progressent vers une connectivité définie, dont (mais pas uniquement) le LES, particulièrement chez ceux avec un motif homogène d'ANA, des anti-ADN, des anti-Sm ou des anti-cardiolipines ainsi que ceux ayant des autoanticorps de plusieurs spécificités ou plusieurs symptômes de la lignée lupique. Comme déjà mentionné, l'apparition d'auto-anticorps (stade II) précèdent de plusieurs années les premiers signes cliniques de LES [9], en notant que les ANA, les anti-phospholipides et les anti-SSA apparaissent en moyenne plus tôt avant le diagnostic (3,2 ans) que les anti-ADN (2,2 ans) et que les anti-Sm et les anti-RNP (1,2 ans). Concernant l'évaluation de la prédisposition au LES(stade I), des travaux ont confirmé le rôle prépondérant de facteurs externes potentiellement modifiables par un comportement de santé concernant la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, le régime alimentaire et l'exercice physique [38]. Le projet SELFILUP (Dr L. Chiche et M. Chancel, CNRS, Marseille) vise à définir si des altérations de la perception du Soi sont présentes chez les patients lupiques, comme cela a été suggéré dans d'autres MAI [39], mais aussi dès les stades les plus précoces de pré-maladie (stades I et II) où elles pourraient précéder les anomalies biologiques résultant de la perte de la tolérance au Soi immunologique.

4. La consultation type du « pré-malade » lupique

Aucune référence à la pré-maladie n'est présente dans le récent PNDS du LES [40]. Les propositions qui vont suivre ont, faute de validation rigoureuse, pour seule vocation d'initier la discussion. Deux portes d'entrée à cette consultation du potentiel « pré-patient »lupique sont envisagées, l'une est celle, relativement fréquente dans la vraie vie, d'une personne (et non un malade, jusqu'à preuve du contraire) chez laquelle une biologie « lupique » a été identifiée en l'absence de symptômes spécifiques et l'autre, moins courante, correspond aux personnes qui consultent du fait d'antécédents familiaux de lupus (ou d'autres MAI).

4.1. Le « pré-patient biologique »

Dans la première situation, nous proposons une démarche par étapes. Il s'agit d'abord de vérifier les aspects « biologiques »qui concernent le seuil et la persistance du ou des auto anticorps dépistés ou la spécificité de la technique utilisée (ex : ELISA vs CLIA vs test de Farr pour les anti-ADN) mais aussi l'identification de facteurs confondants (prise de certains traitements, pathologies infectieuses ou cancéreuses. . .). Il s'agit ensuite de confirmer l'absence de symptomatologie clinique (stade III) pouvant suggérer un lupus (ou une autre connectivite) débutant. La recherche d'auto-anticorps aura souvent été indiquée du fait de signes non-spécifiques (fatigue, douleurs non inflammatoires. . .) voire dans d'autres situations particulières (fausses couches spontanées à répétitions, bilan de thrombophilie. . .).

Enfin, dans les cas où l'on peut raisonnablement retenir le « diagnostic » d'auto-immunité asymptomatique (stade II), et cela d'autant plus qu'il existe des antécédents de LES et/ou de MAI chez des apparentés du premier degré ou que les auto-anticorps sont plus spécifiques (anti-Sm, ADN, RNP), on pourra envisager d'expliquer d'une part l'absence de LES et de certitude de sa survenue ultérieure, et d'autre part la possibilité d'un suivi voire de la mise en place de mesures préventives. Ce suivi sera clinique, par exemple annuel, avec un recours médical possible en cas d'apparition de symptômes inexpliqués, et biologique avec un suivi de l'évolution des auto-anticorps voire, selon le contexte, la recherche d'autres spécificités (désir de grossesse et recherche d'anticorps anti-phospholipides ou d'anti-SSA). La biologie pourrait comprendre un dosage de la NFS, de la TSH, des fractions du complément et de la protéinurie. Les mesures « préventives » concerneraient notamment le sevrage tabagique, des recommandations concernant les méthodes contraceptives ou concernant d'autres médicaments inducteurs de LES, les modalités de suivi d'une grossesse [41], la prise en charge de problématiques émotionnelles notamment s'exprimant par des troubles du sommeil [42] et/ou du surpoids. Elle devrait rassurer quant à l'exposition raisonnable aux UV ou à l'administration de vaccins, et prévenir contre l'initiation de régimes alimentaires non justifiés et potentiellement délétères. En cas d'anticorps antinucléaires isolés chez un patient asymptomatique, la recherche d'une spécificité anti-DFS70 permet en cas de positivité de rassurer quant à la progression ultérieure vers une MAI [12].

4.2. Le « pré-patient apparenté »

Ce second cas de figure est assez rare, du moins dans une population d'adultes, dont un parent proche serait atteint d'une maladie auto-immune (LES ou autre), qui consulte éventuellement pour savoir si un certain nombre de troubles non spécifiques (fatigue. . .) pourraient être en rapport avec une MAI non diagnostiquée. Contrairement à d'autres pathologies où la définition d'un « haut risque » est mieux définie (diabète de type 1), et bien qu'il n'existe pas de rationnel actuellement à proposer un tel dépistage, il sera dans ce cas de figure souvent délicat (voire illusoire) d'empêcher le patient d'accéder à une recherche d'ANA et nous proposons alors d'accompagner la réception du résultat selon ce qui est proposé plus haut. Il est intéressant de noter qu'une telle démarche de dépistage n'aurait théoriquement pas de raison de se limiter à la seule MAI du parent [43]. L'autre situation plus fréquente est celle d'une patiente lupique qui pose la question d'un tel dépistage pour ses enfants, et ceci dès le stade de la grossesse, avec une confusion fréquente du fait de la situation de lupus néonatal qui mérite de la pédagogie pour aider la patiente à la dissocier du risque d'une transmission héréditaire mais insister sur des actions comme l'évitement de tout tabagisme même passif [44].

5. Perspectives

Quatre-vingt ans après l'écrit fondateur de Canguilhem [2], l'existence d'un véritable spectre entre le normal et le pathologique est une réalité scientifique concrète dont les perspectives potentielles sont vertigineuses. Dans les soins, le concept de pré-maladie présente dès à présent deux enjeux majeurs. D'une part celui d'éviter le risque de sur-diagnostic de MAI [45] dont les effets néfastes sont déjà bien documentés dans d'autres situations diagnostiques plus courantes [46], et nous insistons pour rappeler que le terme de « pré-maladie » n'est pas approprié puisque par exemple pour un individu asymptomatique présentant une biologie lupique, le risque de progression, loin d'être systématique, est dans certains travaux de 10 % dans les 2 ans [3]. D'autre part celui d'éviter, au contraire, de manquer l'opportunité aujourd'hui d'un diagnostic précoce, qui limite le risque de séquelles précoces ou d'émergence d'une manifestation sévère, et demain peut-être d'une prévention pour des individus à haut risque.

Dans la recherche, l'axe concernant une meilleure définition des stades de pré-maladie, et des indicateurs pronostiques vis-à-vis du risque de progression sont une formidable opportunité pour une recherche transdisciplinaire. Plusieurs équipes, notamment françaises, développent des projets dans différentes MAI systémiques et couvrant les différentes étapes de la pré-maladie. À côté des approches médicamenteuses classiques, d'autres modalités d'interventions innovantes comme la manipulation du microbiote, celle du système nerveux neurovégétatif [47] ainsi que les modalités de prise en charge globale pourraient faire l'objet d'une évaluation rigoureuse avec une prise en compte de l'exposome le plus large possible [48]. En effet, les travaux portant sur certains agents inducteurs suspectés dans de nombreuses MAI comme EBV ou la vitamine D ont pu s'avérer non confirmés dans certaines populations [49] ou limités dans le temps [50], renforçant la nécessité d'approches non réductionnistes qui incluent les paramètres psychosociaux [51] et neuro-immunologiques voire neuro-endothéliaux [52,53] et qui puissent aussi tenir compte des spécificités de certaines MAI. Une recherche s'étayant sur une meilleure définition des différentes composantes de chacun des stades proposés (Fig. 1) est le gage d'une meilleure homogénéisation nécessaire aux études immunologiques indispensables pour améliorer d'une part les prédictions concernant le risque de transition/progression et d'autre part l'identification de nouvelles cibles d'interventions/interception à même de nous permettre de modifier les trajectoires pathologiques de manière individualisée.

Concluons avec Canguilhem que « ce qui est en question, au fond, c'est autant l'objet de la biologie que celui de l'art médical » car « le problème du pathologique chez l'homme ne peut pas rester strictement biologique, puisque l'activité humaine, le travail et la culture ont pour effet immédiat d'altérer constamment le milieu de vie des hommes. L'histoire propre à l'homme vient modifier les problèmes » [2]. De fait, rencontrer ces « patients », ne fût-ce que pour une anomalie biologique, nous inclue à part entière dans leur exposome et, nous nous devons d'accompagner le développement de ces nouvelles connaissances scientifiques par celles de nouvelles compétences pédagogiques (à évaluer pour et avec les patients) qui puissent leur permettre d'intégrer le plus sereinement possible ces nouveaux concepts.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Aux membres du groupe SELF-AIS-TEAM (notamment Gilles Moutot, philosophe).

Références

- [1] Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CART-Cell therapy in autoimmune disease—A case series with follow-up. *N Engl J Med* 2024;390(8):687–700.
- [2] Canguilhem G. *Le normal et le pathologique*. 12^e éd Paris: Presses universitaires de France, coll. « Quadrige »; 2013 [1966].
- [3] Johnson SR, Alahmari H, Bonilla D, Ahmad Z, Bookman A, Hiraki LT, et al. Evaluation of progression from preclinical to systemic autoimmune rheumatic disease: novel use of the European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology systemic lupus erythematosus classification criteria as an outcome measure. *ACR Open Rheumatol* 2024,<http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11723.5>
- [4] Dyball S, Rodziewicz M, Mendoza-Pinto C, Bruce IN, Parker B. Predicting progression from undifferentiated connective tissue disease to definite connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022;21(11):103184.
- [5] Escoda T, Jourde-Chiche N, Cornec D, Chiche L. Vers une meilleure stratification clinique dans les pathologies auto-immunes pour améliorer la prise en charge du patient dans ses dimensions bio-psycho-sociales [Toward a better clinical stratification of patients with autoimmune diseases to improve research and care within its biopsychosocial dimensions]. *Rev Med Interne* 2022;43(2):71–4.
- [6] Escoda T, Jourde-Chiche N, Granel B, Cornec D, Chiche L. Complex relationships of type 2 and type 1 symptoms across various systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2023;22(9):103390.
- [7] Hafiz W, Nori R, Bregasi A, Noamani B, Bonilla D, Lisnevskaja L, et al. Fatigue severity in anti-nuclear antibody-positive individuals does not correlate with pro-inflammatory cytokine levels or predict imminent progression to symptomatic disease. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):223.
- [8] Barturen G, Babaei S, Català-Moll F, Martínez-Bueno M, Makowska Z, Martorell-Marugán J, et al. Integrative analysis reveals a molecular stratification of systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(6):1073–85.

- [9] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(16):1526–33.
- [10] Bashford-Rogers RJM, Bergamaschi L, McKinney EF, Pombal DC, Mescia F, Lee JC, et al. Analysis of the B cell receptor repertoire in six immune-mediated diseases. *Nature* 2019;574(7776):122–6.
- [11] Carter LM, Md Yusof MY, Wigston Z, Plant D, Wenlock S, Alase A, et al. Blood RNA-sequencing across the continuum of ANA-positive autoimmunity reveals insights into initiating immunopathology. *Ann Rheum Dis* 2024;83(10):1322–34.
- [12] Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2017;26(10):1051–9.
- [13] Benjamin K, Bhandari A, Kepple JD, Qi R, Shang Z, Xing Y, et al. Multiscale topology classifies cells in subcellular spatial transcriptomics. *Nature* 2024;630(8018):943–9.
- [14] Olsen NJ, James JA, Arriens C, Ishimori ML, Wallace DJ, Kamen DL, et al. Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus (SMILE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):694.
- [15] Gupta R, Vanlieshout E, Manion K, Bonilla D, Kim M, Muñoz-Grajales C, et al. Altered balance of pro-inflammatory immune cells to T regulatory cells differentiates symptomatic from asymptomatic individuals with anti-nuclear antibodies. *Front Immunol* 2022;13:886442.
- [16] Munroe ME, Young KA, Guthridge JM, Kamen DL, Gilkeson GS, Weisman MH, et al. Pre-clinical autoimmunity in lupus relatives: self-reported questionnaires and immune dysregulation distinguish relatives who develop incomplete or classified lupus from clinically unaffected relatives and unaffected, unrelated individuals. *Front Immunol* 2022;13:866181.
- [17] Hocaoglu M, Casares-Marfil D, Sawalha AH. Genetic analysis of asymptomatic antinuclear antibody production. *Arthritis Rheumatol* 2024, <http://dx.doi.org/10.1002/art.43032>.
- [18] Cui J, Raychaudhuri S, Karlson EW, Speyer C, Malspeis S, Guan H, et al. Interactions between genome-wide genetic factors and smoking influencing risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(11):1863–71.
- [19] Goldschen L, Ellrodt J, Amonoo HL, Feldman CH, Case SM, Koenen KC, et al. The link between post-traumatic stress disorder and systemic lupus erythematosus. *Brain Behav Immun* 2023;108:292–301.
- [20] Snyder-Mackler N, Sanz J, Kohn JN, Brinkworth JF, Morrow S, Shaver AO, et al. Social status alters immune regulation and response to infection in macaques. *Science* 2016;354(6315):1041–5.

- [21] Holers VM, Demoruelle KM, Buckner JH, James EA, Firestein GS, Robinson WH, et al. Distinct mucosal endotypes as initiators and drivers of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(10):601–13.
- [22] Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun* 2020;11(1):1995.
- [23] Cui J, Malspeis S, Choi MY, Lu B, Sparks JA, Yoshida K, et al. Risk prediction models for incident systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' health study cohorts using genetics, family history, and lifestyle and environmental factors. *Semin Arthritis Rheum* 2023;58:152143.
- [24] Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(5):638–41.
- [25] van Mulligen E, Bour SS, Goossens LMA, de Jong PHP, Rutten-van Mólken M, van der Helm-van Mil A. Is a 1-year course of methotrexate in patients with arthralgia at-risk for rheumatoid arthritis cost-effective? A cost-effectiveness analysis of the randomised, placebo-controlled TREAT EARLIER trial. *Ann Rheum Dis* 2024, <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2024-226286> [ard-2024-226286].
- [26] Rech J, Tascilar K, Hagen M, Kleyer A, Manger B, Schoenau V, et al. Abatacept inhibits inflammation and onset of rheumatoid arthritis in individuals at high risk (ARIAA): a randomised, international, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2024;403(10429):850–9.
- [27] Cope AP, Jasenecova M, Vasconcelos JC, Filer A, Raza K, Qureshi S, et al. Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA): a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. *Lancet* 2024;403(10429):838–49.
- [28] Deane KD, Holers VM, Emery P, Mankia K, El-Gabalawy H, Sparks JA, et al. Therapeutic interception in individuals at risk of rheumatoid arthritis to prevent clinically impactful disease. *Ann Rheum Dis* 2024 [ard-2023-224211].
- [29] Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021;13(583) [eabc8980].
- [30] Frazzei G, Cramer SHM, Landewé RBM, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP, et al. The effect of rituximab on patient reported outcomes in the preclinical phase of rheumatoid arthritis: 2 year data from the PRAIRI study. *RMD Open* 2024;10(4):e004622.

- [31] Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Passive smoking in childhood and adulthood and risk of rheumatoid arthritis in women: results from the French E3N cohort study. *RMD Open* 2022;8(1):e001980.
- [32] Bellando-Randone S, Del Galdo F, Lepri G, Minier T, Huscher D, Furst DE, et al. Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year analysis of the European Scleroderma Trial and Research group multi-centre, longitudinal registry study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis(VEDOSS). *Lancet Rheumatol* 2021;3(12):e834–43.
- [33] Lescoat A, Bellando-Randone S, Campochiaro C, Del Galdo F, Denton CP, Farrington S, et al. Beyond very early systemic sclerosis: deciphering pre-scleroderma and its trajectories to open new avenues for preventive medicine. *Lancet Rheumatol* 2023;5(11):e683–94.
- [34] Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial risk of Sjögren's syndrome and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1904–12.
- [35] Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's Syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(9):2427–36.
- [36] Choi MY, Costenbader KH. Understanding the concept of pre-clinical autoimmunity: prediction and prevention of systemic lupus erythematosus: identifying risk factors and developing strategies against disease development. *Front Immunol* 2022;13:890522.
- [37] Sciascia S, Roccatello D, Radin M, Parodis I, Yazdany J, Pons-Estel G, et al. Differentiating between UCTD and early-stage SLE: from definitions to clinical approach. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(1):9–21.
- [38] Choi MY, Hahn J, Malspeis S, Stevens EF, Karlson EW, Sparks JA, et al. Association of a combination of healthy lifestyle behaviors with reduced risk of incident systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(2):274–83.
- [39] Finotti G, Costantini M. Multisensory body representation in autoimmune diseases. *Sci Rep* 2016;6:21074.
- [40] Amoura Z, Bader-Meunier B, Antignac M, Bardin N, Belizna C, Belot A, et al. French protocol for the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne* 2024;45(9):559–99.
- [41] Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, Caporali R, Alpini C, et al. Early, incomplete, or preclinical autoimmune systemic rheumatic diseases and pregnancy outcome. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(10):2555–62.
- [42] Young KA, Munroe ME, Harley JB, Guthridge JM, Kamen DL, Gilkensen GS, et al. Less than 7 hours of sleep per night is associated with transitioning to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018;27(9):1524–31.

- [43] James JA, Chen H, Young KA, Bemis EA, Seifert J, Bourn RL, et al. Latent autoimmunity across disease-specific boundaries in at-risk first-degree relatives of SLE and RA patients. *EBio Medicine* 2019;42:76–85.
- [44] Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Passive smoking in childhood and adulthood and risk of rheumatoid arthritis in women: results from the French E3N cohort study. *RMD Open* 2022;8(1):e001980.
- [45] Marshall AA, Zaccardelli A, Yu Z, Prado MG, Liu X, Miller Kroouze R, et al. Effect of communicating personalized rheumatoid arthritis risk on concern for developing RA: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2019;102(5):976–83.
- [46] Tominaga T, Matsushima M, Nagata T, Moriya A, Watanabe T, Nakano Y, et al. Psychological impact of lifestyle-related disease disclosure at general checkup :a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2015;16:60.
- [47] Zinglensen AH, Drange IL, Myhr KA, Fuchs A, Pfeiffer-Jensen M, Brock C, et al. Vagus nerve stimulation as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: study protocol for a randomised, parallel-group, sham-controlled investigator-initiated clinical trial, the SLE-VNS study. *BMJ Open* 2022;12(9):e064552.
- [48] Ploesser M, Silverman S, Diaz JDL, Zincke MT, Taylor MB. The link between traumatic stress and autoimmune rheumatic diseases: a systematic scoping review. *Semin Arthritis Rheum* 2024;69:152558.
- [49] Ulf-Møller CJ, Nielsen NM, Rostgaard K, Hjalgrim H, Frisch M. Epstein-Barrvirus-associated infectious mononucleosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(9):1706–12.
- [50] Costenbader KH, Cook NR, Lee IM, Hahn J, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine n-3 fatty acids for autoimmune disease prevention: outcomes two years after completion of a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(6):973–83.
- [51] Horwitz RI, Hayes-Conroy A, Singer BH, Cullen MR, Badal K, Sim I. Falling down the biological rabbit hole: Epstein-Barr virus, biography, and multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2022;132(17):e164141.
- [52] Rolls A. Immunoception: the insular cortex perspective. *Cell Mol Immunol* 2023;20(11):1270–6.
- [53] Romano E, Rosa I, Fioretto BS, Guiducci S, Manetti M, Matucci-Cerinic M. A new avenue in the pathogenesis of systemic sclerosis: the molecular inter-face between the endothelial and the nervous systems. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 (Suppl. 1194):133–40.7

