

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE

Spondyloarthrites : quoi de neuf ?



→ T. SCHAEFFERBEKE

Département de Rhumatologie,
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Université Bordeaux Segalen,
BORDEAUX.

Que c'est dur de s'habituer à ce vilain mot de "spondyloarthrites" en 2013... et cela le restera probablement pour encore quelques années. Mais, peut-être ne le conservera-t-on pas très longtemps : d'autres francophones, comme nos amis belges, plus soucieux que nous du respect de la langue française, parlent de spondylarthrites (axiale, périphérique, mixte, associée ou non au psoriasis...).

Cette année aura été dominée par un amoncellement de données sur une "nouvelle" forme de spondyloarthrite : la spondyloarthrite axiale non radiologique, avec plusieurs travaux montrant le bien-fondé d'un traitement anti-TNF dans cette situation, mais également de nombreuses interrogations sur les risques d'erreur diagnostique auxquels expose ce concept. D'autres données nouvelles ont également retenu notre attention, concernant la physiopathologie de la maladie, l'étude de facteurs pronostiques, l'intérêt d'un traitement anti-TNF précoce, la possibilité d'arrêter les anti-TNF et les risques de rechute à l'arrêt.

Physiopathologie des spondyloarthrites

1. Une association avec la fièvre méditerranéenne familiale

Bien qu'*HLA-B27* occupe une place prépondérante dans les facteurs génétiques actuellement identifiés dans les spondyloarthrites (SA), on sait qu'il n'explique à lui seul qu'une part limi-

tée de la génétique de ces maladies, et qu'une large part des facteurs génétiques demeure inconnue. Il y a certainement une place importante pour des variants rares, qui ne participent à la physiopathologie de la maladie que pour une faible proportion de patients. Des associations non exceptionnelles avec des pathologies auto-inflammatoires ou assimilées, comme la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou la maladie de Behçet, ont été régulièrement rapportées dans la littérature. Une étude conduite en Turquie (où la prévalence de la FMF est élevée) a récemment évalué la prévalence de la spondyloarthrite dans une cohorte de patients porteurs d'une FMF, et la prévalence d'*HLA-B27*, et des polymorphismes du gène *MEFV* (associés à la FMF) ont été analysés chez ces patients et leurs parents au premier degré [1]. 21 % des patients FMF présentaient une lombalgie inflammatoire (répondant aux critères de Berlin). 35 % satisfaisaient aux critères diagnostiques de l'ESSG de SA. 16 patients sur 188 ayant bénéficié d'une radiographie de bassin présentaient une sacro-iliite, 15 répondant aux critères de spondyloarthrite ankylosante de New York, le dernier présentant un rhumatisme psoriasique. De façon surprenante, aucun des patients répondant aux critères de spondyloarthrite ankylosante n'était porteur du phénotype *B27*. La fréquence allélique *M694V* (associé à la FMF) était significativement plus importante chez les patients FMF présentant une sacro-iliite que chez les patients sans sacro-iliite (OR = 4,3 ; IC 95 % : 1,8-10,4), la proportion d'homozygotes pour cet allèle étant significativement plus élevée chez les

PUB HUMIRA

ML HUMIRA

patients avec sacro-iliite (9/15 vs 30/146; $p = 0,002$, OR = 5.8; IC 95 % : 1,9-17,6). Une IRM des sacro-iliaques a été réalisée chez les patients décrivant une lombalgie inflammatoire mais dont l'aspect radiographique des sacro-iliaques était normal. Quatre d'entre eux présentaient des anomalies de signal inflammatoires des sacro-iliaques; l'un était homozygote pour *M694V*, un hétérozygote composite pour *M694V* et *V726A* (autre polymorphisme associé à la FMF), et deux hétérozygotes pour *M694V*; aucun n'était porteur d'*HLA-B27*. Au total, 18 patients répondaient à la définition ASAS de spondyloarthrite axiale, et la prévalence de la spondyloarthrite ankylosante au sein de cette population de patients FMF était de 7,5 %, celle de la SA axiale de 8,9 %, ce qui correspond à un risque plus de trois fois supérieur à la prévalence de ces affections dans la population générale. La prévalence des SA était également significativement plus élevée chez les parents au premier degré. Cette étude a un double intérêt: celui de mettre en évidence un nouveau facteur génétique associé aux SA, au moins dans certaines populations et celui de soulever la question de l'évaluation des inhibiteurs de l'*IL-1* dans les SA, si des facteurs génétiques très associés aux maladies dépendantes de l'*IL-1* sont également associés aux SA.

2. Des auto-anticorps dans la SA

Nous classons bien entendu les SA dans les maladies inflammatoires, mais habituellement pas dans les maladies dites auto-immunes... Pourtant, trois études publiées en 2013 ont identifié des auto-anticorps associés aux SA, auto-anticorps qui pourraient constituer de nouveaux marqueurs diagnostiques. Des protéines Array ont été utilisées pour détecter des structures antigéniques reconnues par des anticorps contenus dans le sérum de patients atteints de SA. Nos collègues berlinois ont ainsi identifié la présence d'anticorps anti-*CD74*, ou anticorps anti-

CLIP, chez 85 % des patients issus d'une cohorte de SA axiale, contre 7,8 % de sujets témoins ($p \leq 0,0001$) [2, 3]. *CD74*, ou *class II-associated invariant chain peptide* (CLIP), correspond à un peptide invariant impliqué dans la formation et le transport des molécules HLA de classe II.

Un autre groupe a montré la fréquence de taux élevés d'anticorps anti-*HSP60* au cours des SA; Les *HSP60* humaines et bactériennes ayant de fortes homologies, la prévalence élevée de ces anticorps pourrait en fait témoigner d'une réactivité croisée avec des peptides d'origine bactérienne [4].

3. Le rôle du stress mécanique dans un modèle murin de SA

La souris *TNF^{AARE}* est un modèle désormais classique de SA, dans lequel la dérégulation du TNF aboutit à un phénotype associant une colite inflammatoire ressemblant à un Crohn iléal, des atteintes articulaires inflammatoires axiales et périphériques et des enthésopathies ossifiantes. Des souris *TNF^{AARE}* élevées en décharge complète des pattes arrière (suspension par la queue...) n'ont pas développé d'enthésopathie ossifiante du tendon d'Achille, contrairement aux témoins. Les voies de la mécano-transduction ont été étudiées dans ce modèle: elles passent par la voie de signalisation *Erk1/2*, qui pourrait ainsi devenir une éventuelle cible thérapeutique [5].

4. Fréquence de l'iléite inflammatoire au cours de la SA axiale

La fréquence des troubles digestifs est depuis longtemps décrite au cours de la SA. Les cytokines impliquées dans la physiopathologies de SA et de la maladie de Crohn sont largement partagées, comme le rappelle une très belle mise au point publiée cette année [6].

L'équipe de Mielants a exploré 65 patients atteints de spondyloarthrite ankylosante

par iléo-coloscopie avec biopsies systématiques [7]. Une colite microscopique a été observée chez 46 % des patients, préférentiellement chez les hommes jeunes, avec un haut niveau d'activité et un score de mobilité rachidienne réduit. Les auteurs notaient l'absence d'association avec les manifestations articulaires périphériques et avec *B27*. Rappelons que, en dehors de *B27*, de nombreux facteurs génétiques sont communs à la SA et à la maladie de Crohn [8]. L'ensemble de ces constatations ne fait que rapprocher un peu plus la physiopathologie de ces deux affections.

SA axiale non radiologique

1. Problèmes de définition et de critères diagnostiques

Le terme de spondyloarthrite axiale non-radiographique a été introduit récemment pour faciliter un diagnostic précoce de la maladie et se couper des critères de New York (reposant sur la présence d'une sacro-iliite radiologique), critères qui retardaient considérablement la mise en route d'un traitement anti-TNF dans la grande majorité des pays... mais pas en France puisque nos recommandations intégraient, depuis 2007, la notion d'un diagnostic pouvant reposer sur l'identification de lésions pré-radiologiques, en IRM notamment. Le terme de SA non radiographique désigne donc des patients présentant des rachialgies inflammatoires, sans sacro-iliite radiographique, et qui valident néanmoins les critères ASAS de SA [9]. Le problème majeur est, qu'avec ces critères, il suffit d'être porteur de *B27*, d'avoir des rachialgies inflammatoires et, par exemple, un antécédent de psoriasis pour valider le diagnostic, donc sans la moindre preuve objective d'une maladie inflammatoire...

2. L'intérêt diagnostique du *B27*

Une étude conduite par l'équipe de Jurgen Braun sur 298 patients présen-

SPONDYLOARTHrites

tant une lombalgie chronique a confirmé l'intérêt du B27 dans l'identification de malades à fort risque de SA par le médecin généraliste [10], mais l'objectif de la stratégie diagnostique proposée est de sélectionner les malades à adresser au rhumatologue pour confirmation du diagnostic, pas de sélectionner les candidats à un traitement biologique !

3. Efficacité des anti-TNF dans la SA axiale non radiologique

Quelques études observationnelles laissent entendre que les anti-TNF puissent avoir une efficacité comparable dans la SA axiale non radiologique et radiologique, même quand le diagnostic ne repose que sur des critères cliniques [11, 12].

C'est cependant bien sûr les essais cliniques randomisés contrôlés qui emportent le plus la conviction, respectivement ABILITY one [13] et ESTHER [14].

En ce qui concerne ABILITY one, parmi les 192 patients inclus, seuls la moitié des patients avaient des signes IRM inflammatoires formels, et l'autre moitié des manifestations cliniques ou biologiques qui ne laissaient pas de place au doute : arthrite périphérique, dactylite, enthésopathie achilléenne, uvéite antérieure, Crohn ou CRP élevée. Il n'y avait donc aucun doute avec une fibromyalgie associée à la présence d'*HLA-B27* ! Dans cette population, l'adalimumab fait incontestablement mieux que le placebo à la 12^e semaine de traitement sur l'ensemble des critères ASAS, ASDAS, BASDAI, et notamment sur les critères durs, ASAS PR (partial remission) et ASAS ID (inactive disease) (fig. 1) [13].

L'étude ESTHER, quant à elle, a comparé l'efficacité de l'éta nercept dans deux groupes de 20 patients, un groupe présentant une spondylarthrite ankylosante répondant aux critères de New York, un groupe répondant à la définition de SA axiale non radiographique. À un an de traitement, l'évolution des

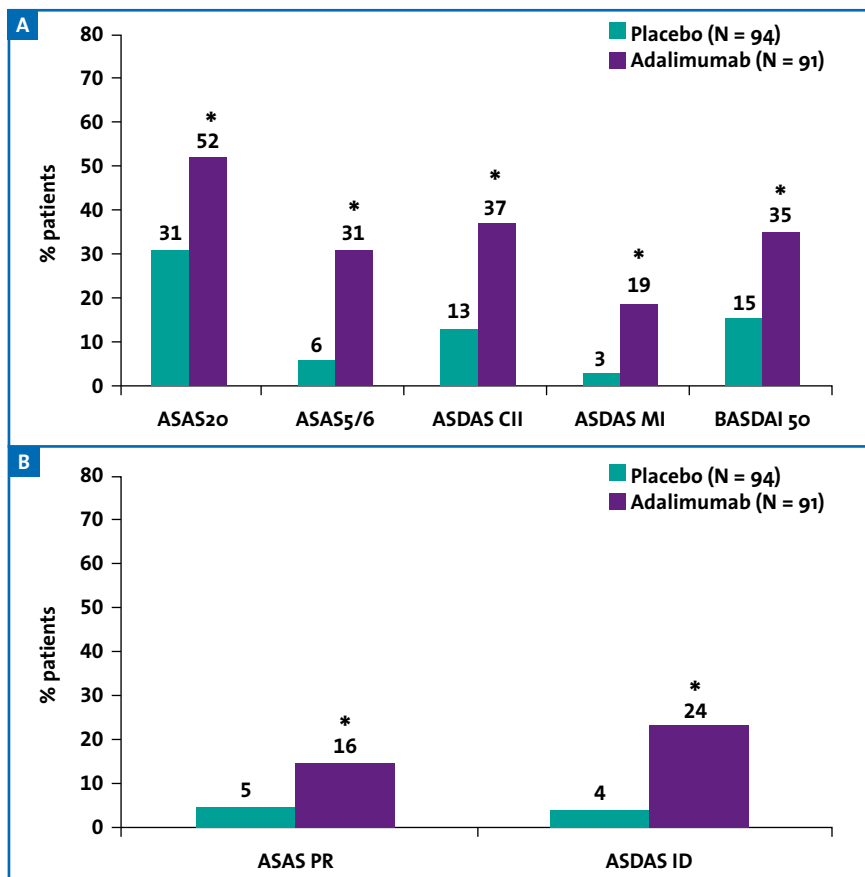


Fig. 1 : Étude ABILITY one : taux de réponses ASAS dans la SA axiale non radiologique (ASAS20 = 20 % d'amélioration du score ASAS, ASAS 5/6 = amélioration 5 critères/6, ASAS CII = amélioration clinique importante, ASAS MI = amélioration majeure, ASAS PR = rémission partielle, ASAS ID = maladie inactive).

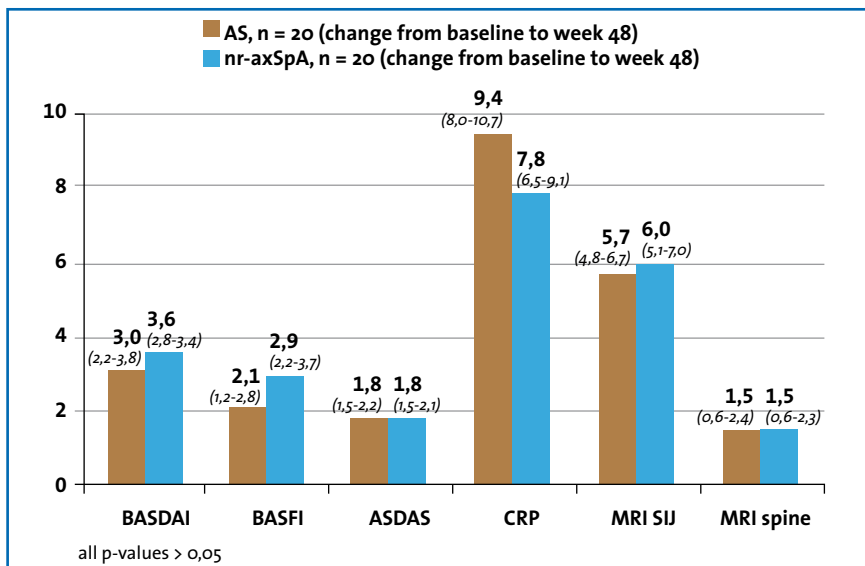


Fig. 2 : Résultats de l'étude ESTHER.

critères cliniques, du taux de CRP et des signes IRM (sacro-iliaques et rachis), étaient strictement comparables entre les deux groupes (**fig. 2**) [14]. Ces deux essais ont été cependant critiqués dans un éditorial d'*Annals of the Rheumatic Diseases*, notamment sur le taux de réponse ASAS déjà très élevé dans le groupe de SA non radiographiques dans l'étude ABILITY, en rappelant que, sur ces formes souvent précoces, le taux de réponse était effectivement supérieur au placebo, mais pas de façon majeure (20 % d'écart); par ailleurs, une sous-analyse d'ESTHER évaluait les possibilités d'arrêt de la biothérapie à un an, en comparaison à la salazopyrine, l'étonnercept ne fait alors pas mieux [15].

ABILITY one a déjà permis à l'adalimumab d'obtenir une modification de son libellé d'AMM qui comprend désormais le traitement de la SA axiale non radiologique; le libellé évoluera également pour les autres anti-TNF au rythme de la production des études cliniques dans cette population (une étude confirmant l'efficacité du certolizumab dans cette population a été présentée à l'ACR cette année).

4. Quels sont les risques de ces évolutions ?

Une étude a évalué les performances des différents critères de SA (ESSG, New York, Amor, ASAS) dans une population de lombalgiques. Les critères d'ASAS ont, dans cette étude, le meilleur ratio sensibilité-spécificité. Il est intéressant de noter que, sur les patients répondant aux critères ASAS, seuls deux tiers d'entre eux valident les critères par l'entrée radiologique... Le mode d'entrée B27-clinique augmente donc de 30 % les candidats potentiels à un traitement [16]. Un excellent éditorial signé par Jean-Marie Berthelot souligne les risques auxquels expose ce mode d'entrée dans les critères: sur-diagnos-tics, excès de coûts de prise en charge liés à la prescription inappropriée d'anti-TNF, détérioration de l'efficacité de la

prise en charge globale... Des questions qui méritent indiscutablement que l'on y réfléchisse [17].

5. Perspectives en imagerie

Ce concept de SA non radiographique constitue quoi qu'il en soit un progrès, s'il permet de porter un diagnostic plus précoce, mais également d'identifier des patients qui n'évolueront jamais vers des manifestations radiologiques mais souffrent indéniablement de SA. Nous souscrivons aux inquiétudes légitimes exprimées par Jean-Marie Berthelot, mais ces inquiétudes pourraient être levées par une amélioration des techniques d'imagerie permettant de formaliser l'existence de lésions inflammatoires caractéristiques, indépendamment de leur progression radiologique potentielle. Une excellente mise au point sur ces perspectives d'évolution de l'imagerie IRM et TEP-scanner a été rédigée par Baraliakos (**fig. 3**) [18]. Les premières études utilisant des IRM 3-Tesla et les premiers travaux évaluant l'intérêt du TEP-scan ou de la TEP-IRM laissent penser que nous ferons rapidement des progrès dans la détection des lésions inflammatoires de la SA et dans la prédiction du risque de progression structurale.

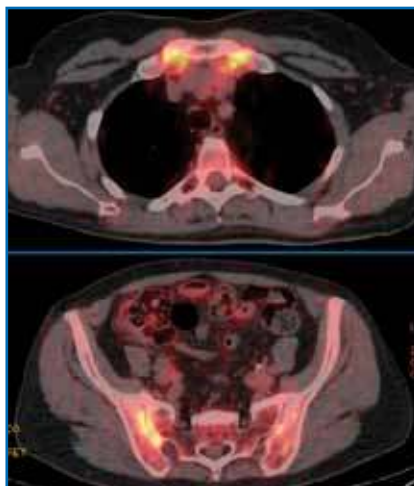


FIG. 3 : Exemples de TEP-scanner dans la SA : arthrites sterno-claviculaires et sacro-iliite.

Les facteurs pronostiques de sévérité de la SA axiale

Les facteurs associés au risque de lésions radiologiques précoces dans la SA axiale ont été évalués dans la cohorte DESIR. Sur 475 patients, 180 présentaient des lésions radiographiques. Les facteurs positivement associés au risque de lésions radiologiques précoces étaient: la présence d'anomalies de signal inflammatoires des sacro-iliaques (OR = 2,25; IC 95 % : 1,40-3,60; p = 0,001), la consommation d'alcool (OR = 2,42; IC 95 % : 1,31-4,44; p = 0,005) et le taux élevé de CRP (OR = 1,44; IC 95 % : 1,13-1,84; p = 0,003). Une association positive a également été retrouvée avec les lésions inflammatoires du rachis en IRM, mais uniquement chez les fumeurs (OR = 1,99; IC 95 % : 1,01-3,92; p = 0,048). À l'inverse, une association négative a été identifiée avec la bonne réponse aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (OR = 0,44; IC 95 % : 0,24-0,81; p = 0,008) [19].

Le facteur de risque de progression radiologique constitué par l'exposition au tabac a été retrouvé dans la cohorte GESPIC, ce risque étant même dose-dépendant: les fumeurs consommant plus de 10 cigarettes par jours ont à la fois une progression du mSASSS à 2 ans et un nombre de nouveaux syndesmophytes plus élevés que les fumeurs consommant moins de 10 cigarettes par jours, ces derniers ayant pour ces deux facteurs une progression supérieure à celle des non-fumeurs (**fig. 4**) [20].

Il faut donc déconseiller à nos patients atteint de SA à la fois de boire et de fumer!

Quelques éléments de thérapeutique pour finir

1. L'infliximab en première intention dans la SA axiale

L'étude INFAST a comparé l'efficacité de l'association infliximab + naproxène à la

SPONDYLOARTHrites

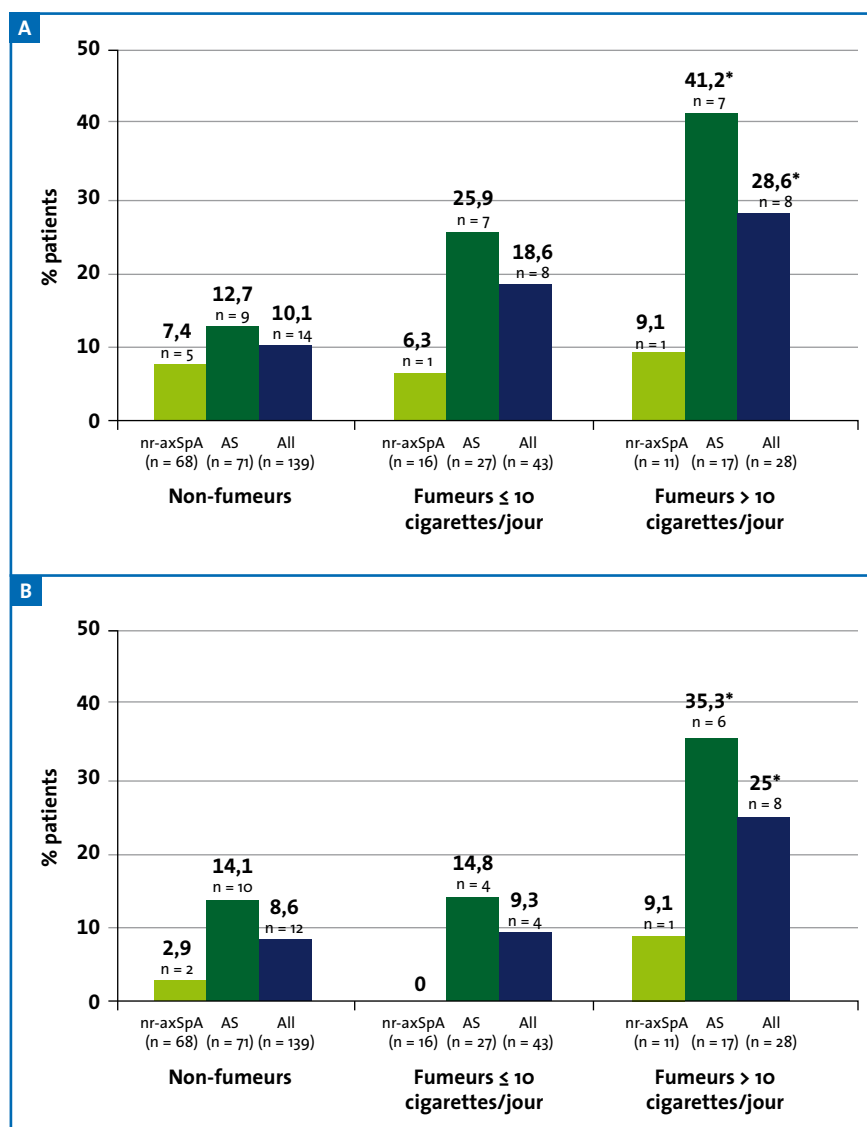


FIG. 4 : Progression du score mSASSS et de la syndesmophytose en fonction de l'exposition au tabac (nr-axSpA = SA axiales non radiographiques; AS = spondylarthrite ankylosante, All = ensemble des patients).

prise de naproxène en monothérapie en première intention dans une population de SA axiales récentes [21]. Le critère principal d'évaluation était le taux de patients en rémission partielle ASAS à 6 mois. De façon non surprenante, une proportion significativement plus élevée de patients sont parvenus à la rémission partielle dans le groupe infliximab + naproxène (61,9 %) que dans le groupe naproxène + placebo d'infliximab (35,3 %, $p = 0,002$). On peut cependant

souligner que le naproxène a permis à plus d'un tiers des patients d'atteindre la rémission partielle, ce qui mérite d'y réfléchir avant de proposer un anti-TNF en première intention !

2. La rémission sans traitement

La seconde partie de cette étude visait à comparer les chances de conserver l'état de rémission partielle en arrêtant tout traitement ou en maintenant le

naproxène seul dans les 6 mois suivant la première période [22]. À la semaine 52, la rémission partielle a été maintenue chez 47,5 % des patients sous naproxène, contre 40 % des patients sans traitement (différence non significative). Pas de différence selon le groupe thérapeutique d'origine dans la première phase de l'étude : le seul critère prédictif de stabilité de la rémission était la courte durée d'activité avant l'inclusion dans l'étude.

Ces résultats ne plaident pas pour une biothérapie d'emblée dans la SA axiale.

Bibliographie

- AKAR S, SOYSAL O, BALCI A *et al.* High prevalence of spondyloarthritis and ankylosing spondylitis among familial Mediterranean fever patients and their first-degree relatives: further evidence for the connection. *Arthritis Res Ther*, 2013;15:R21.
- BAERLECKEN NT, NOTHDORFT S, STUMMVOLL GH *et al.* Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013 May 17.
- BARALLAKOS X, BAERLECKEN N, WITTE T *et al.* High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013 May 3.
- HJELHOLT A, CARLSEN T, DELEURAN B *et al.* Increased levels of IgG antibodies against human HSP60 in patients with spondyloarthritis. *PLoS One*, 2013;8:e56210.
- JACQUES P, LAMBRECHT S, VERHEUGEN E *et al.* Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*, 2013 Aug 6.
- HREGVIDSDOTTIR HS, NOORDENBOS T, BAETEN DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*, 2013 Aug 19.
- VAN PRAET L, VAN DEN BOSCH FE *et al.* Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:414-417.
- SCHAEVERBEKE T, TRUCHETET ME, RICHEL C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, 2013;80:349-352.
- SIEPER J, VAN DER HEIJDE D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*, 2013;65:543-551.
- BRAUN A, GNANN H, SARACBASI E *et al.* Optimizing the identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care--the case for a two-step strategy com-

- binning the most relevant clinical items with HLA B27. *Rheumatology* (Oxford), 2013;52:1418-1424.
11. BISSON-VAIVRE A, ALCAIX D, ZARNITSKY C *et al.* Efficacy of anti-TNF in patients with spondyloarthritis in absence of any imaging sign. *Joint Bone Spine*, 2013;80:280-286.
 12. CIUREA A, SCHERER A, EXER P *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibition in radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*, 2013 Aug 27.
 13. SIEPER J, VAN DER HEIJDE D, DOUGADOS M *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*, 2013;72:815-822.
 14. SONG IH, WEISS A, HERMANN KG *et al.* Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:823-825.
 15. VAN DER HORST-BRUIJNSMA IE. Treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis: it is only the beginning. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:789-790.
 16. VANDEN BERG R, DE HOOGE M, VAN GAALEN F *et al.* Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology* (Oxford), 2013;52:1492-1499.
 17. BERTHELOT JM, LE GOFF B, MAUGARS Y. Overdiagnosing early spondyloarthritis: What are the risks? *Joint Bone Spine*, 2013 May 31.
 18. BARALIAKOS X, BRAUN J. Opinion: Perspectives on imaging in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:498-502.
 19. BLANCHER M, CANOUI-POITRINE F, DOUGADOS M *et al.* Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology* (Oxford), 2013;52:1686-1693.
 20. PODDUBNY D, HAIBEL H, LISTING J *et al.* Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1430-1432.
 21. SIEPER J, LENAERTS J, WOLLENHAUPT J *et al.* On Behalf of All INFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*, 2013 May 21 (online).
 22. SIEPER J, LENAERTS J, WOLLENHAUPT J *et al.* Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis*, 2013 Jun 5 (online).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

PUB OROCAL