Actualisation 2022 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite, incluant le rhumatisme psoriasique - 01/05/22

Doi : 10.1016/j.rhum.2021.11.010

Daniel Wendling [a, *, b], Sophie Hecquet [a, c, 1], Olivier Fogel [d, 1], Jean-Guillaume Letarouilly [e, 1], Frank Verhoeven [a, c, 1], Thao Pham [f], Clément Prati [a, c], Anna Molto [d, g], Philippe Goupille [h, i], Emmanuelle Dernis [j], Alain Saraux [k], Adeline Ruyssen-Witrand [l], Cédric Lukas [m], Corinne Miceli-Richard [d], Christophe Hudry [n], Pascal Richette [o], Maxime Breban [p, q], Laure Gossec [r, s], Maxime Dougados [d, t], Pascal Claudepierre [u, *, v]

[a] Service de rhumatologie, CHRU, boulevard Fleming, 25030 Besançon, France
[b] EA 4266 EPILAB, université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France
[c] EA 4267 PEPITE, université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France
[d] Department of rheumatology, université de Paris, hôpital Cochin, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France
[e] Service de rhumatologie, université de Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France
[f] Service de rhumatologie, Aix-Marseille université, CHU Sainte-Marguerite, AP–HM, Marseille, France
[g] Inserm U-1183, CRESS, université de Paris, Paris, France
[h] Service de rhumatologie, CHU de Tours, Tours, France
[i] EA 7501, université de Tours, Tours, France
[j] Service de rhumatologie, CH Le Mans, Le Mans, France
[k] Inserm, service de rhumatologie, université Brest, CHU de Brest et UMR 1227, Brest, France
[l] Inserm, centre de rhumatologie, université Paul-Sabatier Toulouse III, CHU de Toulouse, CIC 1436, Toulouse, France
[m] UMR UA11 Inserm (IDESP), rhumatologie, université Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France
[n] CeSOA MGEN action sociale, Paris, France
[o] Inserm UMR 1132, BIOSCAR, service de rhumatologie, DMU locomotion, université de Paris, hôpital Lariboisière, AP–HP, Paris, France
[p] Inserm, Infection & Inflammation, UMR 1173, UVSQ, université Paris Saclay, 2, avenue de la Source-de-la-Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France
[q] Service de rhumatologie, hôpital Ambroise-Paré, AP–HP, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne, France
[r] Inserm, Sorbonne université, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, Paris, France
[s] Rheumatology department, Sorbonne université, Pitié-Salpêtrière hospital, AP–HP, Paris, France
[t] Inserm (U1153): Clinical epidemiology and biostatistics, PRES Sorbonne Paris-Cité, Paris, France
[u] Service de rhumatologie, AP–HP, hôpital Henri-Mondor, 94010 Créteil, France
[v] EpiDermE, université Paris Est Créteil, 94010 Créteil, France

Auteurs correspondants. Service de rhumatologie, CHRU, boulevard Fleming, 25030 Besançon, France.Service de rhumatologie, CHRUboulevard FlemingBesançon25030France

Introduction

La spondyloarthrite (SpA) est une maladie aux multiples facettes [1, 2]. D'un point de vue nosologique, elle englobe différentes entités préalablement individualisées, telles que la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique (Rpso), les arthrites réactionnelles, les rhumatismes inflammatoires associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), les SpA indifférenciées et les formes juvéniles avec en particulier le syndrome enthésite et arthrite [3]. Ces différentes entités reconnaissent des manifestations cliniques et d'imagerie communes, et partagent des mécanismes physiopathologiques et génétiques. La SpA englobe la plupart des présentations du

Rpso [4]. Les derniers critères de classification [5] ont clairement orienté la reconnaissance, sous la même dénomination de SpA de présentations cliniques ou phénotypiques, axiales (radiographiques et non radiographiques), d'une part, et périphériques (articulaire, enthésitique), d'autre part, [2], avec la possibilité d'association d'atteintes extra-rhumatologiques préférentielles, tels le psoriasis cutané, l'uvéite ou encore les MICI.

La Société française de rhumatologie (SFR) a proposé régulièrement des recommandations pour la prise en charge des patients atteints de SpA, avec une précédente actualisation en 2017 [6]. Des données nouvelles dans le domaine thérapeutique de la SpA axiale et du rhumatisme psoriasique sont disponibles avec certaines nouvelles indications (SpA axiale non radiographique, rhumatisme psoriasique). De même, de nouvelles recommandations internationales sont venues enrichir le débat [7, 8, 9, 10, 11]. Si les essais thérapeutiques du rhumatisme psoriasique concernent principalement les formes périphériques polyarticulaires, l'atteinte axiale du rhumatisme psoriasique, d'une part, [12] et les formes périphériques de SpA [13], d'autre part, ont fait l'objet de développements récents. L'ensemble justifie ainsi une actualisation des recommandations existantes regroupant sous la même bannière SpA et rhumatisme psoriasique.

Méthodes

Cette actualisation a été conduite selon les procédures et principes généraux utilisés lors des recommandations précédentes [6]. Un chef de projet et un groupe de travail représentatifs de la rhumatologie française et considérés comme experts de la maladie ont été désignés par la SFR. Une majorité faisait partie du groupe de travail précédent [6]. L'analyse systématique de la littérature a été effectuée par quatre rhumatologues hospitalo-universitaires, formés à ce type d'analyse et encadrés dans leur travail. Cette analyse a porté sur la période du 1er mai 2017 au 1er mai 2021, à l'aide des mots clés adaptés, dans les bases de données Pubmed-Medline, Cochrane, Embase et une recherche manuelle (références d'articles, résumés des congrès EULAR, ACR), avec évaluation du niveau de preuve. Un travail préalable du groupe de travail a permis de faire émerger les questions non envisagées préalablement et les points d'actualisation à développer. Trois réunions physiques de travail ont permis l'élaboration du libellé des recommandations (reformulation, réorganisation, suppression ou ajout), après exposé des données de la littérature et discussion entre les experts, avec adoption du consensus d'au moins 75 % des participants, après reformulation si nécessaire. À distance, le texte des recommandations a été soumis aux mêmes experts, pour validation et notation du degré d'accord (échelle visuelle de 0 à 10, où 0=pas du tout d'accord, et 10=tout à fait d'accord).

Cadre général

La cible de ces recommandations concerne les médecins et l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de patients atteints de SpA. Le champ d'application de ces recommandations couvre l'ensemble des patients adultes atteints de SpA. Les formes pédiatriques et juvéniles font l'objet de critères et recommandations individualisées [3, 14]. Le diagnostic est basé sur l'avis du rhumatologue, fondé sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et d'imagerie, pouvant s'appuyer sur des systèmes de critères de classification, tels que les critères d'Amor, les critères ASAS (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*) ou les critères CASPAR [4], en prenant en compte de façon stricte la définition de positivité des différents items (par exemple une uvéite ou une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) doivent avoir été diagnostiquées/validées par un médecin) [15], la conviction du rhumatologue restant primordiale [16]. Les différentes présentations phénotypiques de la maladie sont concernées : axiale (radiographique et non radiographique), périphérique (articulaire, enthésitique, dactylite) et en incluant les manifestations extra-rhumatologiques associées (psoriasis, uvéite, MICI). Ainsi, le rhumatisme psoriasique fait partie des SpA et est donc concerné par ces recommandations [2, 6] qui se déclinent légitimement (et dans une optique de pratique) en fonction de la présentation clinique rhumatologique prédominante de la maladie.

Résultats

Une grande partie de la prise en charge thérapeutique apparaît commune aux SpA axiales et au Rpso, et les passages de l'un à l'autre sont assez fréquents. De ce fait, après discussion, la majorité (75 %) du groupe de travail a été en faveur de recommandations communes prenant en considération la forme clinique prédominante du rhumatisme.

Le résultat final présente cinq principes généraux et 15 groupes de recommandations.

La force (basée sur le niveau de preuve) et le degré d'accord des experts (cf. supra) sont indiqués pour chaque recommandation. Pour mémoire, et comme pour les recommandations précédentes, A correspond à une preuve de niveau 1 (méta-analyse à partir d'essais contrôlés randomisés ou au moins un essai contrôlé randomisé) ; B : preuve de niveau 2 (au moins un essai contrôlé non randomisé ou étude quasi expérimentale) ou extrapolée d'une preuve de niveau 1 ; C : preuve de niveau 3 (étude descriptive) ou extrapolée d'une preuve de niveau 1 ou 2 ; D : preuve de niveau 4 (avis d'experts) ou recommandation extrapolée d'une preuve de niveau 1, 2, ou 3.

Principes généraux

Principe A. Les modalités de prise en charge et de suivi doivent être adaptées à la présentation de la maladie, selon le phénotype rhumatologique et la présence d'atteintes extra-rhumatologiques.

Ce principe général a été placé en position inaugurale pour bien signifier l'importance de la reconnaissance de la présentation clinique qui va dicter l'orientation de la prise en charge adaptée (évaluation et thérapeutique) et préfigurant une personnalisation de cette dernière [11, 17, 18]. Ceci permet d'intégrer, sans hiérarchisation ni dogmatisme les différentes formes de SpA/rhumatisme psoriasique. Ce principe reprend l'item D dans l'édition précédente des recommandations.

Principe B. La spondyloarthrite, incluant le rhumatisme psoriasique, est une maladie chronique potentiellement grave et handicapante, avec des manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologiques. Le rhumatologue coordonne sa prise en charge, souvent multidisciplinaire, en collaboration avec le médecin traitant et les différents spécialistes concernés.

Certaines formes de la maladie peuvent aboutir à une perte ou une réduction des capacités fonctionnelles, avec un possible impact socioprofessionnel [1, 4]. Ce principe rappelle la possibilité de manifestations extra-rhumatologiques, et place le rhumatologue comme chef d'orchestre de la prise en charge de la maladie. Il souligne par ailleurs l'importance de la collaboration avec d'autres professionnels (dermatologue, gastro-entérologue, ophtalmologue, médecin généraliste).

Principe C. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie, de contrôler les symptômes et l'inflammation, de prévenir les dommages structuraux, de préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

L'objectif global de la stratégie thérapeutique, pharmacologique et non pharmacologique, est d'améliorer la qualité de vie des malades (pas simplement aller mieux, mais aller bien). L'inflammation liée à la maladie est un facteur majeur du pronostic et de l'évolution structurale [19]. Le maintien ou la restauration des capacités fonctionnelles permet, entre autres, la préservation de l'activité professionnelle.

Principe D. Le diagnostic et la prise en charge doivent être les plus précoces possible.

Le libellé de ce principe général n'a pas été modifié. Un diagnostic précoce évite la multiplication d'investigations complémentaires inutiles et l'errance médicale. Cela permet également la mise en place d'une stratégie thérapeutique avec l'information du patient. La notion de fenêtre d'opportunité est fréquemment évoquée dans la SpA [20, 21]. Ce concept est vérifié dans la SpA périphérique [22] et en particulier dans le Rpso [23, 24, 25]. Des arguments existent également dans le cas de la SpA axiale [26], la précocité d'introduction d'un traitement anti-TNF étant associée à une progression structurale plus faible [27]. Cependant, les délais ne sont pas comparables, exprimés en mois pour le Rpso et en années pour la SpA axiale.

Principe E. L'information et l'éducation du patient doivent faire partie de la prise en charge dès le diagnostic puis tout au long de la maladie.

Il s'agit ici d'une partie de l'ancienne recommandation 5, replacée dans les principes généraux. L'information et l'éducation thérapeutique occupent une place importante parmi les moyens non pharmacologiques [28], avec des résultats en faveur d'une amélioration de la prise en charge de

ces maladies [29]. Ces actions sont à mener dès le début (principe général D) et doivent être adaptées au fil de l'évolution.

Recommandations

Recommandation 1. L'objectif de la prise en charge doit être l'obtention et le maintien de la rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité dans le cadre d'un projet thérapeutique partagé.

Ceci reprend l'ancienne recommandation 1, avec l'adjonction du projet thérapeutique partagé (qui figurait précédemment dans la recommandation 5). Cette recommandation s'inscrit dans le concept de traitement à la cible (Treat to Target, T2T), préconisé pour la SpA axiale et le Rpso [30]. Le contrôle de l'activité de la maladie matérialisé ou concrétisé par une rémission [31, 32] ou un faible niveau d'activité est un facteur d'évolution favorable. Cette notion de T2T va de pair avec celle du contrôle rapproché (*tight* control). Des arguments en faveur d'un impact positif du contrôle serré sur la maladie sont disponibles pour le Rpso (TICOPA) [33], et possiblement aussi pour la SpA axiale (TICOSPA) [34].
Il est important qu'un objectif à atteindre soit fixé d'emblée avec le patient ; il pourra éventuellement être adapté à la présentation clinique de la maladie (type et sévérité des atteintes musculosquelettiques et extra-rhumatologiques) mais également en fonction des attentes, des comorbidités, des projets de vie ou des craintes du patient.

Recommandation 2. Un outil validé doit être utilisé pour évaluer l'activité de la maladie. Les modalités et la fréquence du suivi dépendent du niveau d'activité de la maladie et de sa présentation clinique.

Le libellé de cette recommandation n'a pas été modifié. De tels outils permettent également l'évaluation de la réponse thérapeutique. Des scores composites sont généralement utilisés. Ainsi, dans la SpA axiale le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ou l'ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) sont proposés pour la pratique courante. Pour le Rpso, plusieurs outils sont disponibles, le DAPSA (*Disease Activity index for PSoriatic Arthritis*) est le plus simple en pratique [35]. La rémission peut ainsi être approchée par des seuils : 2/10 pour le BASDAI, 1,3 pour l'ASDAS-CRP, 4 pour le DAPSA, et représenter des cibles opérationnelles pour la pratique. Dans le même esprit, une activité significative peut être évaluée par un BASDAI supérieur à 4, un ASDAS-CRP supérieur à 2,1, un DAPSA supérieur à 15. Une réponse peut être définie par une réduction de BASDAI de 50 % ou de 2 unités sur 10, une diminution de l'ASDAS-CRP de plus de 1,1, une diminution du DAPSA de 50 % ou plus.
Il est généralement admis, en particulier pour les DMARDs, qu'une amélioration clinique pertinente est attendue à 3 mois pour justifier le maintien de la stratégie thérapeutique engagée, l'objectif initialement fixé devant être atteint après 6 mois de traitement. Dans le cadre de l'évaluation de l'activité de la maladie, le groupe a tenu à signaler les difficultés en cas de fibromyalgie associée [36, 37, 38], ou de douleur/maladie résiduelle [39]. Cette situation est à l'origine de problèmes diagnostiques et de majoration des scores d'évaluation pouvant conduire à un sur-traitement.
Le recueil de ces indicateurs d'activité fait partie des données à collecter régulièrement [40] pour le suivi de la maladie et dans le cadre de revue systématique périodique [10]. Le suivi régulier doit également évaluer les éléments d'observance thérapeutique et de tolérance, en particulier pour les DMARDs [41].

Recommandation 3. L'arrêt du tabac doit être systématiquement préconisé. Les régimes alimentaires d'exclusion ne peuvent être conseillés.

Le tabagisme est reconnu comme facteur de risque de survenue, de mauvais pronostic et moindre réponse thérapeutique aux anti-TNF dans la SpA axiale et le Rpso [42, 43, 44, 45]. Il est donc logique d'en indiquer l'arrêt, réduisant ainsi également les risques cardio-vasculaires, pulmonaires et oncologiques liés au tabagisme.

Les régimes d'exclusion ne sont pas indiqués en l'absence de maladie sous-jacente formellement documentée (maladie cœliaque par exemple), du fait du manque de données disponibles sur le sujet. Les options diététiques visant à la restriction pondérale sont indiquées chez les patients en surpoids ou obèses [46]. La SFR a par ailleurs développé des recommandations globales concernant l'alimentation et les rhumatismes inflammatoires chroniques qui s'appliquent par

conséquent aux SpA [47].

Recommandation 4. Les comorbidités, notamment cardiovasculaires, l'obésité et l'ostéoporose, doivent être dépistées régulièrement et prises en charge selon les recommandations en vigueur.

Les comorbidités sont fréquentes et diverses au cours des SpA [48, 49, 50], et elles doivent être dépistées [51]. Les atteintes cardio-vasculaires en particulier [52, 53] doivent être évaluées du fait de leur lien potentiel avec l'inflammation. On connaît par ailleurs la fréquente association du syndrome métabolique au Rpso [52]. De même, anxiété et dépression sont à dépister, en particulier en cas de psoriasis [36]. L'obésité et l'excès pondéral sont également à prendre en compte ; leur présence est associée à la sévérité de la maladie et à une moindre réponse à certaines classes thérapeutiques [54, 55]. Des effets positifs de la réduction pondérale ont été observés sur l'évolution du Rpso chez des patients obèses [56]. De même, la diminution du contenu minéral osseux est une constatation fréquente, pouvant aboutir à une ostéoporose [57, 58]. La prise en charge de ces comorbidités, dépistées en particulier à l'occasion de revues périodiques systématiques de la maladie [10], s'appuie sur les recommandations en vigueur dans les différents domaines concernés et le recours au médecin généraliste et d'autres spécialistes (Principe général B).

Recommandation 5. L'activité physique doit être encouragée. Les exercices d'auto-rééducation sont préconisés. La kinésithérapie doit être proposée dans les formes sévères.

L'activité physique a été regroupée avec la kinésithérapie et la rééducation dans cette recommandation. L'activité physique régulière est globalement recommandée pour l'ensemble des maladies rhumatologiques [59]. Des effets bénéfiques sur l'activité de la maladie ont été observés dans la SpA axiale [60, 61] et le Rpso [62], avec une bonne tolérance pour les exercices intenses.

Recommandation 6. Les sources d'information conseillées sont, outre le rhumatologue, l'équipe multidisciplinaire, les programmes d'éducation thérapeutique, les associations de patients et certains outils digitaux.

Cette nouvelle recommandation souligne l'intérêt de l'information et de l'éducation thérapeutique (principe général E). Elle insiste sur l'importance de vérifier la qualité des sources d'information, sur l'intérêt des programmes d'éducation thérapeutique et des associations de patients.

Recommandation 7. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements.

La formulation de cette recommandation n'a pas été modifiée. Le groupe de travail a insisté sur l'importance de l'analyse de la douleur résiduelle sous traitement, faisant discuter des phénomènes de sensibilisation centrale secondaire aux phénomènes inflammatoires [63, 64, 65], et les liens avec une fibromyalgie associée ou secondaire [38, 66, 67].

Recommandation 8. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (jusqu'à dose maximale) sont indiqués en première ligne. En cas d'efficacité, ils seront poursuivis à la posologie et pour la durée nécessaire au contrôle des symptômes, en tenant compte de la balance bénéfice/risque.

L'énoncé reprend les termes de la version précédente. Cette recommandation confirme la place prépondérante des AINS dans la stratégie thérapeutique des SpA, en particulier axiales, radiographiques et non radiographiques [68]. L'efficacité de cette classe thérapeutique fait partie des critères de classification [5]. En l'absence de contre-indication, les AINS doivent être proposés initialement à dose maximale, avec une galénique ou un horaire de prise permettant de bien couvrir le dérouillage matinal. La durée d'évaluation doit être suffisante, et en cas d'effet insuffisant, il sera important de changer de classe d'AINS avec plusieurs essais si nécessaires. La durée de 15jours par AINS et le nombre de 2 AINS proposés dans les recommandations précédentes [6] et internationales actuelles [7, 8] sont à considérer comme un minimum incompressible et non comme un seuil de déclenchement d'une prescription de biomédicament [69]. Les AINS pourraient avoir un effet structural [70], mais le niveau de preuve est insuffisant pour recommander une utilisation continue à pleine dose dans le seul objectif de ralentissement de la progression structurale, ce d'autant que des effets secondaires, digestifs, cardio-vasculaires, rénaux, sont possibles lors d'utilisation prolongée [71, 72]. Ceci justifie la notion de balance bénéfice/risque dans le libellé de la recommandation. Enfin, lorsqu'un biomédicament est associé, l'arrêt des AINS est possible et souhaitable chez les patients dont la maladie est

stable sous biomédicament [73]. Un recours ponctuel à des AINS, en association au biomédicament, reste possible en cas de reprise temporaire d'activité du rhumatisme et doit être expliqué au patient.

Recommandation 9. La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans la majorité des cas. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées ; elles doivent être privilégiées en cas de localisation unique.

Cette recommandation n'a pas été modifiée. Des travaux récents évaluant de fortes doses semblent montrer un petit effet symptomatique axial [74], en particulier en cas de Rpso [75]. Cependant les faibles effectifs et le faible recul ne permettent pas de conseiller cette pratique. Les infiltrations de corticoïdes peuvent être proposées dans certains cas dans les structures axiales, en particulier sacro-iliaques, avec un effet symptomatique transitoire [76].

Recommandation 10. En cas de manifestation axiale prédominante, après échec du traitement symptomatique.

Recommandation 10A. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine) ne sont pas indiqués.

Cette recommandation n'a pas été modifiée concernant l'atteinte axiale. Il n'y a pas de donnée récente en faveur d'un effet symptomatique, ou d'un éventuel bénéfice radiographique structural [77]. Néanmoins, lorsqu'il est employé en association à un anti-TNF, le méthotrexate (MTX) réduit l'immunogénicité des anticorps monoclonaux anti-TNF, et pourrait peut-être améliorer le maintien thérapeutique de ces derniers [78].

Recommandation 10B. Les traitements ciblés (anti-TNF, anti-IL-17, JAKi), en général anti-TNF de première intention, doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS.

Ceci reprend la formulation de l'ancienne recommandation 11. Les traitements ciblés comprennent, pour l'atteinte axiale, les différents anti-TNF (dont les biosimilaires pour certains), les anti-IL-17 et les JAK inhibiteurs. Ces traitements ont changé la prise en charge de la maladie axiale. Leur introduction, dans le respect des contre-indications, nécessite un niveau d'activité inflammatoire de la symptomatologie axiale (habituellement BASDAI supérieur à 4/10 ou ASDAS-CRP supérieur à 2,1) de façon durable et une réponse insuffisante au traitement par AINS (ou intolérance ou contre-indication à ces derniers). Certaines situations peuvent représenter un argument supplémentaire à l'atteinte articulaire pour introduire un traitement ciblé (manifestation extra-articulaire active) (Fig. 1). Comme rappelé plus haut, l'efficacité des AINS doit être testée avec plusieurs molécules différentes durant un temps suffisant. L'indication d'un traitement ciblé suppose une conviction diagnostique suffisante, d'une part, et une certitude que les symptômes sont liés au processus inflammatoire de la maladie (il en est de même pour la CRP).
Le choix du premier traitement ciblé est en général un anti-TNF. Le groupe n'a pas souhaité modifier cette formulation par rapport aux recommandations précédentes, prenant en compte le recul plus important avec cette classe de biomédicaments, le coût moindre par le recours aux biosimilaires et l'absence actuelle d'études face-face anti-TNF/anti-IL-17 ou anti-JAK dans la SpA axiale.

Recommandation 10C. En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNFα, en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17.

Les anticorps monoclonaux anti-TNF ont une efficacité sur certaines manifestations extra-articulaires (MICI, uvéites), non observée avec les anti-IL-17. En cas de psoriasis cutané sévère associé, un anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab) peut être proposé en première ligne, ces agents biologiques ayant montré une efficacité supérieure sur le plan dermatologique comparativement à un anti-TNF (adalimumab) lors d'études face-face dans le Rpso (SPIRIT H2H, EXCEED)[79, 80].

Les agents anti-TNF ont une efficacité globale rhumatologique axiale équivalente, sans hiérarchie entre eux sur cette composante en l'absence d'étude comparative. En revanche, l'efficacité des anticorps anti-TNF sur les atteintes inflammatoires digestives et les uvéites n'a pas été observée avec l'etanercept.

Pour les anti-IL-17A, deux biomédicaments sont actuellement indiqués dans la SpA axiale (secukinumab et ixekizumab [81, 82]) avec une efficacité sur les manifestations axiales (et rhumatologiques en général) et sur le psoriasis cutané, mais pas d'efficacité sur les atteintes digestives ou ophtalmologiques. Du fait de résultats d'études contrôlées, ces deux agents anti-IL-17 sont également indiqués dans les formes non radiographiques de SpA axiale [83, 84]. Le secukinumab a montré son efficacité sur l'atteinte axiale du Rpso (étude Maximise)[85]. D'autres anti-IL-17 sont en cours d'évaluation : bimekizumab (anti IL-17A et F)[86] et brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) [87].

Les agents anti IL-23 n'ont pas montré, dans le cadre d'études contrôlées, d'efficacité sur la composante axiale de SpA [88], tant pour l'ustekinumab (anti p40 IL-12/23) [89] que le risankizumab (anti p19 IL-23)[90].

Parmi les traitements ciblés synthétiques, l'apremilast s'est révélé inefficace sur les signes axiaux de SpA dans une étude contrôlée [91]. En revanche, les JAK inhibiteurs ont obtenu des résultats significatifs dans la spondylarthrite ankylosante lors d'études contrôlées avec l'upadacitinib [92] (AMM) et le tofacitinib [93]. Ces JAK inhibiteurs ont également une efficacité sur le psoriasis cutané (mais pas de développement ou d'AMM à venir) et potentiellement sur l'inflammation digestive, de même que sur les manifestations périphériques du Rpso. L'upadacitinib a montré son efficacité sur l'atteinte axiale du Rpso (analyse post hoc) [94]. Il n'y a pas de données actuelles concernant les JAK inhibiteurs dans les formes axiales non radiographiques. D'autres JAKi ont été évalués favorablement dans la spondylarthrite ankylosante (filgotinib) [95].

L'efficacité des traitements ayant une AMM s'exprime sur les signes et symptômes cliniques, les paramètres biologiques, en particulier la CRP, les éléments inflammatoires en IRM (rachis et sacro-iliaques). Pour les anti-TNF, un effet de ralentissement de la progression radiographique est suggéré sur le long terme d'utilisation (au-delà de 4 ans) [96]. Les effets thérapeutiques s'expriment également en termes de qualité de vie et divers « Patient Reported Outcomes », mais aussi de productivité au travail avec potentiellement une balance coût efficacité positive.

Il n'y a à ce jour pas de démonstration d'un intérêt clinique à associer systématiquement un csDMARD au traitement ciblé prescrit dans les formes axiales, en particulier avec les anti-IL-17, peu immunogènes.

L'utilisation en pratique de ces traitements ciblés et leur surveillance dans diverses situations sont décrits dans les différentes fiches du CRI disponibles sur www.cri-net.com/.
Ces traitements nécessitent une information du patient et des autres professionnels de santé, pouvant s'inscrire dans une démarche d'éducation thérapeutique, et une surveillance régulière pour le dépistage d'éventuels effets secondaires ou paradoxaux.

L'évaluation se fait après 3 mois de traitement à l'aide d'outils validés, avec des valeurs seuil évoquées dans la recommandation 2. En l'absence d'amélioration significative à 3 mois, un changement de traitement est à envisager. Si l'objectif à 6 mois (rémission, faible niveau d'activité) n'est pas atteint, un changement de traitement est nécessaire.

Recommandation 10D. En l'absence d'atteinte structurale des articulations sacro-iliaques, d'inflammation biologique ou IRM, un traitement ciblé n'est pas indiqué, sauf exception.

Ce texte reprend la seconde partie de l'ancienne recommandation 11 [6], basée sur le même argumentaire de l'absence de différence significative entre traitement anti-TNF (adalimumab, golimumab) et placebo lors d'études prospectives contrôlées en cas de SpA axiale non radiographique avec CRP normale et absence d'anomalie inflammatoire IRM [6]. Ceci est confirmé par un travail récent avec l'etanercept dans cette situation [97]. Il n'y a pas de données actuellement disponibles pour les anti-IL-17 ou les JAKi et donc pas d'indication d'instauration de ces traitements dans cette situation. Cependant, le groupe a considéré la possibilité de situations exceptionnelles pouvant relever d'une décision collégiale.

Recommandation 11. En cas d'arthrite prédominante après échec du traitement symptomatique.

Recommandation 11A. Les traitements de fond conventionnels synthétiques doivent être envisagés en cas d'échec des AINS et gestes locaux éventuels. En cas de psoriasis cutané, le méthotrexate doit être privilégié.

Dans cette situation, le recours au MTX est consacré par l'usage et l'avis d'experts, malgré le faible niveau de preuve. L'éventuel effet structural du MTX n'est pas démontré [98]. Un effet sur le psoriasis cutané est retenu.

Pour la sulfasalazine, les études sont anciennes, l'efficacité clinique modérée et il n'y a pas d'AMM. Le leflunomide a une efficacité clinique mais pas d'effet structural, et l'effet sur le psoriasis est modeste.

Recommandation 11B. En cas de maladie résistante au traitement conventionnel, ou d'atteinte structurale, ou de MICI active, d'uvéite réfractaire ou récidivante, un traitement ciblé doit être envisagé (Fig. 1).

La sévérité de l'atteinte articulaire et/ou extra-rhumatologique justifie ce recours. La sévérité du Rpso est définie par une atteinte polyarticulaire, une CRP élevée, une atteinte radiographique, l'existence d'un psoriasis unguéal ou d'une dactylite associés [8].

De nombreux travaux ont montré l'efficacité des traitements ciblés dans cette situation (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-23, JAK inhibiteurs) [9, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109].

À signaler que l'abatacept, avec une étude contrôlée a obtenu une AMM européenne dans le Rpso périphérique, mais pas de remboursement en France, avec une efficacité rhumatologique modérée en ACR 20, et un effet modeste sur le plan cutané [108].

Recommandation 11C. En cas de recours à un traitement ciblé, on peut privilégier en première intention un anti-TNFα ou un anti-IL-17.

Les études face/face anti-IL-17 vs anti-TNF dans le Rpso ont montré une efficacité identique sur les arthrites, avec une supériorité des anti-IL-17 concernant l'efficacité dermatologique (cf. 10.C). Les anti-IL-23 et les JAKi peuvent être proposés en 2° ligne de traitement ciblé.

Ces traitements ciblés ont montré un effet de ralentissement de la progression structurale dans le Rpso, d'ampleur variable selon les agents thérapeutiques [103].

Recommandation 11D. En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNFα.

Cette proposition est basée sur le fait que les anticorps anti-TNF représentent la classe qui a le plus de preuve d'efficacité sur ces deux manifestations extra-rhumatologiques. cf. 10.C.

Recommandation 11E. En cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17, un anti-IL12/23 ou un anti-IL-23.

Ces traitements ciblés ont montré une efficacité cutanée supérieure à un anti-TNF lors d'études face-face (cf. 10.C) [79, 80]. Le psoriasis sévère peut être défini par son étendue, sa localisation (découvert, génital, unguéal, palmoplantaire) ou son retentissement psychosocial ou fonctionnel.

Recommandation 11F. En cas d'atteinte axiale associée, on doit privilégier un anti-TNFα, un anti-IL17 ou un JAKi.

Ces traitements ciblés ont montré une efficacité sur les atteintes périphériques et également axiales. Les anti-IL-23 n'ont pas montré d'efficacité sur les symptômes axiaux dans les études contrôlées (cf. 10.C) [104, 110]. En cas de préférence pour la voie orale les JAKi seront privilégiés.

Recommandation 11G. On peut considérer l'aprémilast en cas de rhumatisme psoriasique en l'absence de maladie sévère (sans atteinte structurale) et résistante au traitement conventionnel (Fig. 2).

Cet inhibiteur de la phosphodiesterase 4 dispose d'une AMM dans le Rpso d'activité modérée, après échec au MTX et un remboursement en association à ce dernier ; il ne dispose pas de données d'efficacité structurale [111].

Recommandation 11H. L'association du méthotrexate à un traitement ciblé ne doit pas être systématique.

Les différentes études contrôlées avec les traitements ciblés n'ont pas montré d'augmentation du pourcentage de répondeurs en cas d'association au MTX comparativement à la monothérapie [112, 113]. Cependant, des études de cohortes et registres ont rapporté un meilleur maintien thérapeutique et taux de rémission avec les anticorps monoclonaux anti-TNF [114] en cas d'association au MTX ; de ce fait, il peut être maintenu en cas d'initiation d'un anticorps monoclonal anti-TNF (avis d'experts).

Recommandation 12. En cas d'enthésite et/ou dactylite en échec du traitement symptomatique.

Recommandation 12A. Les traitements de fond conventionnels synthétiques ne sont pas indiqués.

En effet, cette classe thérapeutique n'a pas fait la démonstration de son efficacité sur une enthésite ou dactylite isolée.

Recommandation 12B. En cas d'enthésite liée avec certitude à la maladie, ou de dactylite en échec du traitement symptomatique, un traitement ciblé (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-12/23, anti-IL-23, JAKi) peut être envisagé.

Des analyses post hoc ou des évaluations de critères secondaires d'études contrôlées [115, 116], ainsi que des études spécifiques sur les enthésites [117] ou les dactylites [118] ont montré une efficacité des traitements ciblés sur ces manifestations cliniques.

Recommandation 13. Dans toutes les présentations cliniques, en cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé, il faut éliminer des raisons autres que la SpA elle-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique,...) avant d'envisager un 2e traitement ciblé.

En cas de réponse inadéquate à un premier traitement ciblé, il convient d'analyser le type et la ou les raisons de l'échec (inefficacité primaire, échappement, intolérance, observance insuffisante…) et sur quel élément est définie la réponse insuffisante (douleur résiduelle, syndrome polyalgique…) (cf. recommandation 7) et d'étudier les possibles interférences avec l'évaluation de la réponse. En cas de persistance d'une activité inflammatoire de la maladie (objectif thérapeutique non atteint), une rotation vers un autre traitement ciblé peut être envisagée. Les études de registres et cohortes, d'une part, de phase III, d'autre part, ont montré qu'un second biomédicament (anti-TNF ou anti-IL-17 après un premier ou second anti-TNF) peut permettre l'obtention d'un résultat positif, bien qu'avec un pourcentage de répondeurs un peu plus faible que la molécule en première ligne. Ces résultats ont également mis en lumière une meilleure réponse globale en cas d'échec du premier traitement pour effet secondaire comparativement à un échec par échappement [119, 120]. En cas de non-réponse primaire à un premier anti-TNF, il semble pertinent de changer de cible et de passer à un anti-IL-17.

En cas de réponse partielle, une adaptation (augmentation ou rapprochement) des doses de biomédicament peut éventuellement être envisagée dans certaines situations. La posologie peut être doublée pour le golimumab en cas de poids du patient supérieur à 100kg, et pour le secukinumab en cas de réponse insuffisante dans la spondylarthrite ankylosante ou en cas de psoriasis associé.
En cas d'échappement secondaire à un premier anti-TNF, il peut être proposé un second anti-TNF ou un anti-IL-17 [119, 120]. Des données de registre suggèrent une absence de différence nette entre ces deux options [121, 122], une étude prospective randomisée multicentrique est en cours en France.

Recommandation 14. Dans toutes les présentations cliniques, en cas de rémission ou faible activité maintenue au moins 6 mois sous biomédicament, l'espacement progressif des administrations ou la réduction de posologie du traitement peuvent être envisagés.

Cette recommandation n'a pas été modifiée par rapport à la version précédente. L'arrêt du biomédicament s'accompagne régulièrement d'une récidive des symptômes dans les mois suivants l'interruption. Des données récentes viennent enrichir la discussion dans la SpA axiale. Pour les anti-TNF, une étude ouverte non randomisée a montré, dans une population de patients en faible niveau d'activité, une évolution équivalente sur un an entre maintien et espacement des administrations [123]. Dans le suivi de l'étude C-Optimise, chez les patients en rémission, celle-ci peut être maintenue sur un an avec diminution de moitié de posologie de certolizumab [124]. L'attention a été rappelée sur le risque plus élevé de poussées en cas d'espacement des administrations d'anti-TNF dans les données de la littérature [125]. L'étude SPACING est un essai randomisé prospectif évaluant, chez des patients en faible activité de la maladie depuis au

moins 6 mois, l'espacement de l'anti-TNF ou le maintien de la posologie standard, avec suivi tous les 3 mois et adaptation de l'intervalle d'administration (augmentation ou diminution) en fonction de l'activité, sur 12 mois [126]. La non-infériorité est statistiquement démontrée : parmi les 373 patients ayant un suivi complet (93,7 %), 162/184 (88,0 %) présentaient une faible activité de la maladie dans le groupe « espacement » par rapport à 173/189 (91,5 %) dans le groupe « inchangé » à 12 mois.

Avec les anti-IL-17, l'étude COAST-Y, contrôlée randomisée, a évalué l'arrêt versus le maintien de l'ixekizumab dans la SpA axiale en rémission. Le maintien du traitement est associé à un moindre risque et un plus long délai d'apparition de la première poussée, par rapport à l'arrêt (cependant sans différence entre les deux groupes durant les 40 premières semaines de suivi) [127]. Dans les formes périphériques de Rpso, des constatations similaires ont été rapportées avec l'ixekizumab [128].

Recommandation 15. Chirurgie. La chirurgie peut être discutée en cas de destruction articulaire avancée, d'ankylose rachidienne avec déformation majeure ou de fracture rachidienne.

Cette recommandation n'a pas été modifiée de façon substantielle. Le recours à la chirurgie peut se discuter dans certaines de ces situations qui ont tendance à devenir plus rares [129, 130, 131, 132].

Discussion

Ce travail a permis de proposer une révision des recommandations de la SFR concernant la prise en charge des patients atteints de SpA incluant le Rpso, synthétisées dans le Tableau 1. Conformément à l'objectif, elles permettent d'envisager la majorité des situations en prenant en compte la présentation phénotypique rhumatologique et l'existence éventuelle de manifestations extra-rhumatologiques et leurs niveaux d'activité ou de sévérité. Ces recommandations se veulent une aide pour le praticien confronté à la complexité de la maladie et à la multiplication des possibilités thérapeutiques, elles ne sauraient en aucun cas représenter un document opposable. Des questions ont émergé durant le processus d'élaboration et n'ont, à ce jour, pas de réponse formelle. Elles font partie de l'agenda de recherche, résumé dans l'Encadré 1. Les prochaines étapes sont la diffusion et l'implémentation de cette actualisation. Une nouvelle actualisation de ces recommandations est d'ores et déjà envisagée par la SFR dans un délai qui dépendra de l'évolution des connaissances et des concepts et des résultats des études en cours ou programmées.

Encadré 1

Agenda de recherche.

- Intérêt du *self-assessment* (auto-évaluation)/self-management (autogestion) dans la prise en charge
- Intérêt de l'imagerie dans la prise en charge d'une mono-enthésite/dactylite
- Place du MTX dans formes périphériques en fonction du traitement ciblé initié
- Modalités du traitement physique/kinésithérapie en fonction de la présentation clinique et la sévérité de la maladie
- Stratégie thérapeutique en 2e ligne de traitement ciblé
- Évaluation anti-TNF après anti-IL-17 dans axSpA
- Évaluation efficacité anti-IL-17 et JAKi dans les SpA axiales sans signes objectifs d'inflammation
- Études face-à-face anti-TNF/anti-IL-17 dans axSpA
- Évaluation JAKi dans les SpA axiales non radiographiques
- Résultats des autres anti-IL-17 : bimekizumab, brodalumab
- Résultats des autres anti-IL-23 : risankizumab, tildrakizumab
- Évaluation de nouveaux biomarqueurs d'activité de la maladie, de réponse thérapeutique
- Place du *biomonitoring* dans la stratégie thérapeutique des bDMARDs
- Facteurs prédictifs de réponse aux anti-IL-17, anti-IL-23 et JAKi
- Utilisation optimale des AINS
- Intérêt de la dose de charge des anti-IL-17/IL-23

- Effet structural des biomédicaments et traitements ciblés dans les formes axiales
- Impact médico-économique des biomédicaments et traitements ciblés

Financement

Prise en charge des frais d'organisation et de publication : Société française de rhumatologie.

Déclaration de liens d'intérêts

DW : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, Nordic Pharma, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Sandoz, Grunenthal. Intérêts indirects : Abbvie, Pfizer, Roche Chugai, MSD, UCB, Mylan, Fresenius-Kabi.

SH : déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

OF : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : Abbvie, Novartis, UCB. Intérêts indirects (Aide à la recherche) : aucun.

JGL : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : Sêmia. Intérêts indirects (Aide à la recherche) : Pfizer.

FV : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : MSD, Novartis, Amgen, Celgene, Sanofi Genzyme, BMS, Chugai, Lilly, Jansen, Abbvie. Intérêts indirects : aucun.

TP : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, Celltrion, Fresenius-Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, MSD, Nordic, Novartis, Pfizer, Roche Chugai, Sandoz, Sanofi, UCB. Intérêts indirects (Aide à la recherche) : AbbVie, Pfizer, Novartis.

CP : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, Pfizer, Amgen, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Sandoz. Intérêts indirects : Pfizer, Fresenius-Kabi.

AM : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Biogen. Intérêts indirects (bourses) : Pfizer, UCB.

PG : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : Abbvie, Amgen, BMS, Celgene, Chugai, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB. Intérêts indirects : Abbvie, Pfizer, Novartis, Lilly, MSD, UCB.

ED : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Galapagos. Intérêts indirects (aide à la recherche) : BMS, Amgen, UCB, Novartis JGL.

AS : lien d'intérêt : Abbvie, Bristol Myers Squibb, Lilly, MSD, Nordic, Novartis, Pfizer, Roche Chugai, UCB.

ARW : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Fresenius-Kabi, Galapagos, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche Chugai, Sanofi, Sandoz, UCB. Intérêts indirects : Abbvie, Pfizer, Lilly, Janssen, Viatris.

CL : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, Amgen, BMS, Fresenius-Kabi, MSD, Pfizer, Roche Chugai, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Galapagos. Intérêts indirects (Aide à la recherche) : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, UCB, Novartis, Lilly, Janssen.

CMR : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Galapagos. Intérêts indirects (aide à la recherche) : Roche, Pfizer, Abbvie, MSD Avenir, Novartis, Biogen.

CH : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, Nordic Pharma, UCB, Novartis, Lilly, Sandoz, Galapagos, SANOFI, Mylan.

PR : honoraires de : Abbvie, Janssen, Pfizer, UCB, Lilly, Amgen.

MB : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : UCB, Fresenius-Kabi, Biocodex. Intérêts indirects : Gilead, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB.

LG : *research grants* : Amgen, Galapagos, Lilly, Pfizer, Sandoz, Sanofi ; *consulting fees* : AbbVie, Amgen, BMS, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi-Aventis, UCB.

MD : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Galapagos, Biogen. Intérêts indirects (aide à la recherche) : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, UCB, Novartis, Lilly, Janssen, Galapagos, Biogen.

PC : intérêts financiers : aucun. Liens durables ou permanents : aucun. Interventions ponctuelles : AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Amgen, UCB, Novartis, Lilly, Janssen. Intérêts indirects : Abbvie, Pfizer, Novartis, Lilly, MSD, UCB.

☆ Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

© 2022 The Author(s). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.