

INNOVATIONS EN RHUMATOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

SOMMAIRE

LA BIOPSIE SYNOVIALE, UN OUTIL ESSENTIEL POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?

Docteur Laurent Meric de Bellefon¹, Docteur Maria S. Stoenoiu¹, Professeur Christine Galant², Madame Aleksandra Avramovska¹, Madame Séverine Nieuwland Husson¹, Docteur Adrien Nzeuseu¹ Toukap, Professeur Bernard Lauwerys¹, Professeur Frédéric A. Houssiau¹, Professeur Patrick Durez¹

Résumé

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu ces dernières années une évolution remarquable avec l'avènement de thérapeutiques ciblées très efficaces. Ces traitements ont pu être développés grâce à une connaissance plus précise de la physiopathologie de la polyarthrite en 2016. Dans les années futures, l'analyse de l'inflammation du tissu synovial sur le plan histologique et moléculaire permettra aux cliniciens de mieux définir le traitement de la PR.

Synovial biopsy: an essential tool for guiding rheumatoid arthritis treatment?

Over the last years, the management of rheumatoid arthritis (RA) has been largely improved owing to the introduction of biologicals. These agents have been developed based on a better understanding of the disease pathophysiology. In the next years, the histopathological and molecular features of the synovial tissue will likely help clinicians better define RA treatment strategies.

LES SPONDYLOARTHRISES: NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOGÉNIQUES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES !

Docteur Adrien Nzeuseu Toukap¹

Résumé

- La spondyloarthrite est une affection inflammatoire chronique, d'origine immunitaire, caractérisée par une atteinte du squelette (axiale et/ou périphérique), associée la plupart du temps aux manifestations extra-articulaires (cutanée, digestive, oculaire).
- Ce rhumatisme, très hétérogène, peut causer des dégâts structurels et un handicap fonctionnel, entraînant une importante réduction de la qualité de vie.
- Une meilleure compréhension de sa physiopathologie a permis, grâce à la recherche translationnelle, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec un changement substantiel dans la prise en charge de cette affection.

Spondyloarthritis: New insights in the pathophysiology and therapeutics perspectives!

- Spondyloarthritis (Spa) is a chronic immune-mediated inflammatory disease characterized by skeletal involvement (axial, an peripheral or both), at times associated with extra-articular manifestations (skin, gut, or eye)
- This heterogenic rheumatic disease may cause structural and functional impairments, in addition to a decrease in patients' quality of life.
- A better understanding of the disease's pathophysiology has led to new encouraging therapeutics strategies for managing this disease.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10,
B-1200 Bruxelles

- 1 Service de Rhumatologie
- 2 Service d'anatomopathologie

CORRESPONDANCE

Professeur Frédéric Houssiau
frederic.houssiau@uclouvain.be

LA BIOPSIE SYNOVIALE, UN OUTIL ESSENTIEL POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?

L. Meric de Bellefon, M.S. Stoenoiu, Ch. Galant, A. Avramovska, S. Nieuwland Husson, A. Nzeusseu Toukap, B. Lauwerys, F.A. Houssiau, P. Durez

Mots-clés

Polyarthrite rhumatoïde, biopsie synoviale, traitement

Key words

Rheumatoid arthritis, synovial biopsy, treatment

Les progrès de la rhumatologie ces 15 dernières années ont été spectaculaires dans la classification des arthrites inflammatoires, dans la compréhension des mécanismes physiopathogéniques mais surtout dans l'avènement des traitements biologiques ciblés. La PR reste l'affection de référence car elle reste l'arthrite inflammatoire la plus fréquente avec des conséquences parfois sévères sur le plan du handicap fonctionnel, de la morbidité et de la mortalité.

Beaucoup d'efforts ont été faits pour le diagnostic précoce de la maladie et sa prise en charge thérapeutique rapide. Pour cela, les nouveaux critères de classification et les outils diagnostiques tels que la recherche des anticorps anti-peptides citrullinés, l'évaluation clinique rigoureuse et l'imagerie médicale incluant échographie et imagerie par résonance magnétique (IRM), ont un apport considérable. Cependant, en dépit de ces avancées notamment pour la PR, il existe encore de nombreux défis pour les rhumatologues :

- pourquoi 30 à 40% des patients ne répondent pas aux traitements actuels ? (1)
- pourquoi le diagnostic reste parfois difficile malgré les nouveaux critères internationaux ACR/EULAR 2010 (2-3).

Ceci est probablement dû au fait que la PR est une maladie hétérogène et complexe.

L'avènement de l'échographie et de l'IRM articulaires a confirmé l'importance de la synoviale articulaire dans la physiopathologie de la PR (4).

Cette synovite est depuis de nombreuses années, étudiée grâce aux biopsies synoviales réalisées par mini-arthroscopie ou arthroscopie à l'aiguille.

Des arthrites des articulations de la main – poignets, articulations métacarpo-phalangiennes – sont trouvés dans environ 50% des rhumatismes inflammatoires débutants. Les prélèvements synoviaux au niveau de ces petites articulations, ont été longtemps limités par des problèmes techniques ; en effet les miniarthroscopies peuvent être réalisées à ce niveau mais sont invasives et limitées par des problèmes techniques.

Une nouvelle technique de biopsies synoviales est apparue depuis une dizaine d'années : les biopsies échoguidées à l'aiguille. Elles permettent, de façon moins invasive, de biopsier toutes les articulations notamment les plus petites

comme celles de la main ce qui représente un avantage indéniable dans l'étude des rhumatismes inflammatoires débutants.

L'intérêt des biopsies synoviales dans le diagnostic

L'indication principale est l'exclusion d'une arthrite septique en l'absence de pathogènes révélés, notamment lors de l'analyse du liquide synovial. Une autre indication possible est, en absence d'éléments cliniques et para-cliniques discriminants, de différencier les rhumatismes inflammatoires des affections dégénératives telles que l'arthrose ou des pathologies métaboliques telles que la goutte et la chondrocalcinose. Enfin pour différencier les différentes arthrites inflammatoires, le rhumatologue utilise des critères de classification. Il se trouve parfois confronté à un diagnostic différentiel difficile ou à une forme que l'on qualifie d'arthrite indifférenciée.

Que nous a appris l'étude de la synoviale articulaire ?

L'inflammation synoviale ou synovite est caractérisée par une hypervascularisation, un infiltrat inflammatoire et prolifération avec épaissement de la membrane synoviale. Cela aboutit à une destruction osseuse et cartilagineuse (5-6).

1) Présence de riches infiltrats inflammatoires au sein de la synoviale

Dans la synoviale de patients souffrant de PR, de nombreuses modifications de la synoviale peuvent être observées :

- un épaissement de la couche intinale par une infiltration de cellules CD68+ et des synoviocytes montrant des caractéristiques d'hyperprolifération et de moindre apoptose.
- une néovascularisation de la couche sous-intinale avec infiltration par lymphocytes CD4+ et CD20+ ainsi que par des cellules CD68+
- une altération des molécules d'adhésion (alphaV intégrines)

Des comparaisons avec des synoviales de patients souffrant de spondyloarthrites démontrent la grande diversité des populations cellulaires présentes dans ce tissu (selon le patient et selon la maladie) mais de fortes infiltrations en macrophages et plasmocytes sont corrélées avec le diagnostic de PR. La néovascularisation est plus importante dans la synoviale de patients souffrant de spondyloarthrites (7).

L'hétérogénéité de l'inflammation synoviale a également été confirmée par Pitzalis et coll. avec l'identification de 3 grands types de lésions histologiques dans la PR (8).

2) Une découverte de biomarqueurs synoviaux

* Facteurs diagnostiques : comme rapporté plus haut, l'analyse histologique des biopsies synoviales essaie de retrouver certaines caractéristiques : hyperplasie des synoviocytes, nécrose fibrinoïde en surface sous forme de dépôts en surface des synoviocytes, infiltrat inflammatoire du chorion (lympho-plasmocytaire, diffus ou localisé, périvasculaire, etc.), franges de congestion et de prolifération vasculaires.

* Facteurs pronostiques :

- > La présence de macrophages (CD68+) ainsi que l'expression d'IL6 ou de TNF-alpha ont été corrélées avec l'activité de la maladie, et ce, quelle que soit la durée de la PR (9)
- > Le marquage en immunohistochimie pour le CD68+ des macrophages a été identifié comme biomarqueur acceptable de la réponse thérapeutique dans plusieurs études cliniques (10).
- > La diminution du nombre de lymphocytes B CD20+ est corrélée à la réponse au rituximab (11).
- > L'utilisation de ces biomarqueurs pourrait permettre à terme de diminuer le nombre de patients à inclure dans les études pour valider certaines molécules (12-13).
- > L'étude de la transcriptomique c'est-à-dire l'expression des gènes dans la synoviale de personnes souffrant de rhumatismes inflammatoires, est également intense avec des corrélations faites avec les réponses ou non à certains traitements, des diagnostics moléculaires et la sévérité de ces affections (14).

Cette analyse de l'expression des gènes au sein de la synoviale est discriminante pour les patients souffrant d'arthrose, de PR, d'arthrite psoriasique ou de lupus. Cette approche permet dès lors de poser un meilleur diagnostic et d'initier plus rapidement une thérapeutique adaptée.

Techniques pour les prélèvements synoviaux

Depuis plus de 20 ans maintenant, des biopsies synoviales sont effectuées en rhumatologie soit à l'aiguille soit par arthroscopie.

1) Les biopsies synoviales à l'aveugle

Les aiguilles de Parker-Pearson de 14G permettent de faire des biopsies synoviales de façon sûre sans incision cutanée.

Après anesthésie locale par de la lidocaïne 1 %, le trocart peut être introduit pour faire des biopsies. C'est une technique simple, peu chère, avec peu d'effets secondaires et facile techniquement et dont les biopsies sont de bonne qualité.

Mais elle présente certaines limitations :

- aucune visualisation de la zone biopsie, biopsie dite « à l'aveugle »
- accès difficile des petites articulations moyennant des adaptations techniques de l'aiguille.

2) L'arthroscopie ou miniarthroscopie

Elle est actuellement la technique de référence pour les prélèvements synoviaux. Elle permet des prélèvements de qualité avec une très bonne sécurité et peu ou pas de complications. Les articulations les plus facilement accessibles sont les genoux et les chevilles. Ses inconvénients sont principalement

- le caractère invasif
- la nécessité d'une infrastructure
- les petites articulations comme le poignet ou l'articulation métacarpophalangienne du 1^{er} rayon peuvent être atteintes mais au prix de matériel adapté.

3) Techniques de biopsies synoviales échoguidées

Historique

La première publication sur des biopsies synoviales échoguidées date de 1997 et provient de l'université d'Utrecht. Sept patients souffrant d'une arthrite indifférenciée ont bénéficié de biopsies synoviales échoguidées au niveau du poignet en utilisant une aiguille à biopsie de type TRU-CUT 18G. Chez les 7 patients, l'examen histologique a confirmé que le prélèvement contenait bien du tissu synovial.

Apport de l'échographie

L'utilisation de l'échographie a permis d'augmenter le rendement des biopsies synoviales en permettant de visualiser les zones à biopsier et éventuellement de renoncer à la biopsie en l'absence d'épaississement synovial. L'identification des articulations-cibles se fait par un bilan échographique complet pré-biopsie (15) en recherchant la présence de synovite, de liquide synovial et d'hypervascularisation en mode Doppler puissance selon les définitions de l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis in Clinical Trials).

Techniques

Actuellement, il existe deux techniques de prélèvement synovial sous anesthésie locale, guidé en temps réel par l'échographie. Les procédures se déroulent dans des conditions stériles avec port de masque, bonnet, gants et blouse stériles. La zone d'intérêt est lavée avec de la

chlorhexidine 2-4 % et isolée par des champs stériles. La sonde d'échographie est placée dans un manchon stérile. Après un repérage échographique destinée à évaluer l'importance et la localisation de la synovite, en utilisant des sondes linéaires à haute fréquence pour le poignet et les articulations métacarpo-phalangiennes, une anesthésie locale est réalisée sous contrôle échographique direct . Le mode Doppler couleur ou Doppler puissance permet de visualiser les structures vasculaires afin de les éviter. L'échoguidage est une technique sûre car elle permet de visualiser les éléments du paquet vasculo-nerveux ou les tendons à éviter et de détecter la survenue d'un hématome au cours de l'examen.

o *Biopsies avec introducteur et pince-forceps*

Un introducteur est placé dans l'articulation sous contrôle échographique. Une pince « forceps » peut être introduite par celui-ci pour prélever les fragments synoviaux également sous contrôle échographique (16).

o *Biopsies avec aiguille à guillotine avec un mécanisme déclencheur semi-automatique sans nécessité*

d'utiliser un introducteur (Images 1 et 2). Pour chaque prélèvement, l'aiguille à biopsie de 14 G ou 16 G est introduite sous contrôle échographique direct jusqu'à la zone d'épaississement synovial à biopsier. Les différences et similitudes entre ces deux techniques sont reprises dans la revue de Lazarou et al. (17)

Validité des résultats

Les techniques d'analyse de la synoviale ont fait l'objet d'un consensus de standardisation par un groupe de travail de l'OMERACT. Le nombre de prélèvements synoviaux ainsi que les techniques d'analyse sont détaillés.

- Au niveau du genou – articulation la plus souvent étudiée par la miniarthroscopie –, il convient d'éviter un biais d'échantillonnage compte tenu de l'hétérogénéité morphologique de l'inflammation synoviale. Un nombre de 6 à 8 sites de biopsies est nécessaire. En outre, ce nombre doit être maintenu pour chaque technique d'analyse (immunohistochimie, PCR, etc.) (18). Pour les

Image 1. Anesthésie locale de l'articulation radio-carpienne droite sous contrôle échographique.



Image 2. Biopsie synoviale au niveau radiocarpien droit grâce à l'aiguille à guillotine sous contrôle échographique.



biopsies synoviales réalisées sous contrôle échographique au niveau de grosses articulations telles que le genou, l'analyse de 3 prélèvements avec une surface cumulée de 2.5 mm² a été validée comme suffisante pour donner une idée de l'inflammation de toute l'articulation.

- Au niveau des petites articulations, le nombre médian de biopsies était de 5 prélèvements par articulation en utilisant la technique de biopsie avec introducteur et pince-forceps (16). Dans l'étude de Kelly *et al*, 8 à 12 biopsies devraient théoriquement être prélevées pour avoir un résultat valide, en utilisant technique de biopsie avec aiguille à guillotine (19).

Sécurité

- > Une revue des 7 études publiées regroupant 250 patients chez qui des biopsies synoviales ont été réalisées sous contrôle échographique, ne rapporte que très peu d'effets indésirables : 18 cas d'arthralgies modérées, 3 épisodes lipothymiques et une infection cutanée sur 93 biopsies synoviales (17). Les résultats du suivi à long terme n'ont pas encore été publiés.
- > Dans notre expérience aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, aucun effet secondaire n'a été rapporté à court terme sur les 44 biopsies synoviales réalisées pendant 1 an. Concernant l'évolution de la chondrolyse, des érosions et de la synovite au niveau de l'articulation biopsiée, il est particulièrement nécessaire de disposer d'un suivi standardisé suffisamment long. Comme on pouvait s'y attendre, une analyse préliminaire a montré une tendance à la diminution de l'épaississement synovial (échelle de gris) et une diminution de la surface synoviale présentant un signal positif en mode Doppler puissance deux semaines après la biopsie.

Tolérabilité

- > Les biopsies synoviales échoguidées sont très bien tolérées par les patients. Dans l'étude de Kelly *et al*., sur les 93 patients inclus, seuls 20% ont rapporté des douleurs modérées bien contrôlées par la prise de Paracétamol. En outre, 95% des patients ont accepté une seconde biopsie (15).
- > Dans notre centre, nous n'avons observé aucune modification statistiquement significative de l'évaluation de la douleur, de la raideur et de la tuméfaction articulaire rapportés par le patient avant et 2 semaines après la biopsie.

Analyses

- > Les analyses réalisées sur le tissu synovial permettent d'orienter le diagnostic et la prise en charge ultérieure des patients. Elles constituent également une source d'informations précieuses pour la recherche translationnelle.
- > Dans notre centre, les analyses immunohistochimiques pour détecter la présence des macrophages (CD68) de

lymphocytes T (CD3), de lymphocytes B (CD20) et des néo-vaisseaux (WT1) sont réalisées systématiquement. En outre, des analyses bactériologiques et la recherche d'ADN bactérien par PCR sont demandées en cas de suspicion d'arthrite infectieuse. De même, en cas de suspicion d'arthrite microcristalline, des techniques de fixation spéciales du tissu synovial peuvent être réalisées pour mettre en évidence des cristaux.

- > Une extraction d'ARN est également réalisée à partir des prélèvements synoviaux recueillis dans un milieu approprié (RNA later) directement après la biopsie. Les premiers résultats ont démontré une bonne qualité et quantité d'ARN extrait, ce qui permettra de réaliser des analyses transcriptomiques ultérieures à des fins de recherche.

En résumé, l'échographie permet de guider en temps réel la réalisation de biopsies synoviales. Il s'agit d'une procédure simple et rapide mais la courbe d'apprentissage peut être longue. Une bonne connaissance de l'échographie articulaire et des techniques d'infiltration sous contrôle échographique est indispensable, et le risque d'échec n'est pas nul et survient surtout lorsque l'épaississement synovial est discret.

L'intérêt des biopsies synoviales dans la PR débutante

Comme décrits plus haut, la PR débutante est une affection très hétérogène car les patients diffèrent par la présence ou non d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptides citrullinés), par le nombre d'articulations atteintes, par l'atteinte ou non de grosses articulations en plus d'une atteinte des mains et des pieds, par la présence ou non de paramètres inflammatoires (CRP, VS) et surtout par la présence ou non d'érosion ou de chondrolyse articulaire. La présence de ces facteurs pronostiques peuvent favoriser une évolution plus défavorable de la PR mais à ce jour, aucune classification ne permet de différencier les PR débutantes sévères des formes modérées ou bénignes.

La prise en charge précoce et la réponse thérapeutique de la PR sont essentielles car elles permettent d'influencer à long terme le pronostic clinique, fonctionnel et radiologique.

Pendant la phase de diagnostic et d'évaluation repose le traitement est symptomatique avec anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou par glucocorticoïdes à faibles doses (moins de 10 mg de prednisolone par jour).

Une fois le diagnostic établi, le patient bénéficiera d'un traitement de fond dont le premier choix sera la prise hebdomadaire de Methotrexate. La dose initiale peut être d'emblée de 15 mg par semaine associé à 5 mg d'acide folique le lendemain et la dose peut être majorée à 20 mg par semaine après un mois. En cas d'échec après 3 à 6 mois d'évaluation, le méthotrexate pourra être associé ou remplacé par d'autres traitements de fond tels que la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le leflunomide.

Tous ces traitements sont empiriques et aucun clinicien ne peut prédire un bénéfice ou un échec clinique. Il

existe donc un intérêt majeur d'identifier des marqueurs synoviaux précoces capables de mieux définir le pronostic et la réponse initiale au traitement, notamment au Methotrexate.

C'est ainsi que les biopsies synoviales sont proposées aux patients souffrant de rhumatismes inflammatoires débutant dans le cadre du projet de recherche inter-universitaire CAP48 dont l'objectif principal est d'induire une rémission précoce.

L'intérêt des biopsies synoviales dans la PR sévère et réfractaire

L'introduction d'inhibiteurs spécifiques du système immunitaire (TNFalpha, IL-6, lymphocytes) pour le traitement de la PR représente un enrichissement essentiel de l'arsenal thérapeutique contre cette maladie systémique chronique inflammatoire. De nombreux travaux fondamentaux et cliniques ont démontrés l'intérêt de bloquer ces cibles afin de permettre une amélioration très significative des paramètres histologiques, biologiques, cliniques et radiologiques. Cinq agents bloquant le TNFalpha sont actuellement disponibles et commercialisés en Belgique pour le traitement de la PR et pour d'autres maladies systémiques inflammatoires telles que les spondylarthropathies: l'Etanercept (Enbrel), l'Adalimumab (Humira), l'Infliximab (Remicade), le Certozilumab (Cimzia) et le Golimumab (Simponi).

Les autres biothérapies sont l'Abatacept (Orencia), un agent thérapeutique permettant de bloquer le signal costimulateur du lymphocyte T, le Tocilizumab (Roactemra), un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-6 et le Rituximab (Mabthera), un anticorps déplaçant dirigé contre le lymphocyte B CD20+.

Finalement, de nouveaux agents inhibiteurs des Jak kinases, capables de réguler la production des cytokines proinflammatoires sont en cours d'investigation ou en voie d'être commercialisés. D'autres pistes de régulation de la PR ont été envisagées ou sont en développement (anti-IL1b, anti-IL17, anti-GMCSF...).

L'admission au remboursement est défini par des critères restrictifs accordés à des patients réfractaires à 15 mg par semaine de methotrexate ayant déjà échoué à une autre thérapeutique de fond et présentant une maladie active et évolutive sur le plan inflammatoire.

Le rhumatologue ne dispose pas à ce jour d'outils prédictifs de réponse pour choisir un traitement biologique. Ainsi, chez le patient avec une PR réfractaire, la réalisation d'une biopsie synoviale permettrait d'expliquer l'absence de réponse au traitement et de mieux définir les voies d'activation immunitaire par des études histologiques et transcriptomique. In fine, la détermination des marqueurs de réponse est essentielle sur le plan pharmacoéconomique car elle permettrait d'épargner des choix inefficaces et onéreux ; en effet un traitement d'une année revient à près de 15000 euros.

Conclusion

L'intérêt de l'analyse synoviale chez un patient souffrant de PR ou d'un rhumatisme inflammatoire est très prometteur avec l'intérêt d'un diagnostic plus précis, des indications sur la sévérité et la mise en évidence de biomarqueurs de réponse ou non réponse aux traitements.

Les techniques permettant d'obtenir ces biopsies évoluent et les biopsies synoviales échoguidées à l'aiguille sont aisées et bien tolérées.

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt pour cet article.

RÉFÉRENCES

1. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 433-40.
2. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl L, van Schaar-denburgh D. Validation of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1468-70.
3. Hair MJ, Lehmann KA, van de Sande MG, Majier KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 ACR/EULAR criteria: Is this still the same disease? *Arthritis Rheum* 2012; 64: 389-93.
4. Tak PP. Analysis of synovial biopsy samples: opportunities and challenges. *Ann Rheum Dis* 2000 Dec;59(12):929-30.
5. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
6. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D *et al.* Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Jan;48(1):64-71.
7. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, *et al.* Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000;59:945-53.
8. Pitzalis C1, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol* 2013 May;25(3):334-44.
9. Tak PP, Smeets TJ, Daha MR, *et al.* Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 217 - 25.
10. JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJ, Kraan MC, Baeten D, McInnes IB, *et al.* Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:834-838.
11. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):917-25.
12. van de Sande MG, Gerlag DM, Lodde BM, *et al.* Evaluating anti-rheumatic treatments using synovial biopsy: a recommendation for standardisation to be used in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:423-427. doi:10.1136/ard.2010.13955.

13. Baeten D, Houbiers J, Kruithof E, Vandooren B, Van den Bosch F, Boots AM, *et al.* Synovial inflammation does not change in the absence of effective treatment: implications for the use of synovial histopathology as biomarker in early phase clinical trials in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:990-997.
14. Lauwerys BR, Hernández-Lobato D, Gramme P, Ducreux J, Dessy A, Focant I, *et al.* Heterogeneity of Synovial Molecular Patterns in Patients with Arthritis. *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0122104.
15. Kelly S, Humby F, Filer A, *et al.* Ultrasound-guided synovial biopsy: a safe, well-tolerated and reliable technique for obtaining high-quality synovial tissue from both large and small joints in early arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2015, 74(3): 611-617
16. Koski JM, Helle M. Ultrasound guided synovial biopsy using portal and forceps. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 926-9.
17. Lazarou I, D'Agostino MA, Naredo E, Humby F, Filer A, Kelly SG. Ultrasound-guided synovial biopsy: a systematic review according to the OMERACT filter and recommendations for minimal reporting standards in clinical studies. *Rheumatology* 2015; 54(10):1867-75.
18. Smith MD, Baeten D, Ulfgrén AK, McInnes IB, Fitzgerald O, Bresnihan B, *et al.*; OMERACT synovial special interests group: Standardisation of synovial tissue infiltrate analysis: how far have we come? How much further do we need to go? *Ann Rheum Dis* 2006, 65:93-100.
19. Scirè CA, Epis O, Codullo V, Humby F, Morbini P, Manzo A, *et al.* Immunohistological assessment of the synovial tissue in small joints in rheumatoid arthritis: validation of a minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsy procedure. *Arthritis Res Ther* 2007;9(5):R101
20. Parker RH, Pearson CM. A simplified synovial biopsy needle. *Arthritis Rheum* 1963; 6: 172-176.

LES SPONDYLOARTHITES : NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOGÉNIQUES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES !

A. Nzeuseu Toukap

Mots-clés

Spondyloarthrite, physiopathogénie, enthésite, thérapeutique, anti-TNFa, IL-23R, IL-17

Key words

Spondyloarthritis, pathophysiology, enthesitis, therapeutic, TNFa blockade agents, IL-23R, IL-17

What is already known about the topic?

1. For patients suffering from spondyloarthritis (SpA), physical therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and anti-tumor necrosis factor alpha (TNF α -blockers) have been to date the sole therapeutic arsenal, in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) to induce remission in peripheral forms.
2. In spite of the anti-TNF α drugs' efficacy in axial and peripheral SpA forms, disease activity persists in numerous patients, resulting in disease progression towards ankylosis.

What does this article bring up for us?

1. SpA pathogenesis has been shown to be strongly related to the IL-23 / IL-17 axis, while involving the entheses (meaning the bone insertion of tendons and ligaments).
2. New therapeutic targets presently exist, offering greater hope to patients to achieve remission, due to their more significant reduction in disease activity and functional deficits. This should eventually limit the occurrence of ankylosis.

Que savons-nous à propos ?

1. Dans les SpA, la kinésithérapie, les AINS et les anti-TNF α (associés dans les formes périphériques aux DMARDs – inducteurs de rémission non biologiques) constituaient jusqu'à présent l'arsenal thérapeutique.
2. Malgré l'efficacité des anti-TNF α dans les formes axiales et périphériques de la SpA, bon nombre de patients gardent une activité de leur maladie, et une évolution vers l'ankylose.

Que nous apporte cet article ?

1. La pathogénèse de la SpA est fortement liée à l'axe IL-23 / IL-17, et se situe dans l'enthèse (qui représente l'insertion osseuse des tendons et ligaments).
2. De nouvelles cibles thérapeutiques existent, et offrent un plus grand espoir de rémission aux patients, avec probablement une réduction plus importante de l'activité de la maladie et du déficit fonctionnel. Ce qui à terme limitera l'ankylose.

Concept de spondyloarthrite : définition, prévalence, comorbidités

Commençons par distinguer 2 termes:

Spondylarthrite : arthrite de la colonne.

SpondylOarthrite : atteinte de la colonne (spondylite) **ET** atteinte périphérique, à savoir des membres (arthrite).

Le "o" connectif a valeur de "et", tout comme dans bronchoalveolaire il s'agit des bronches ET des alvéoles.

Les spondyloarthrites (SpA) regroupent un groupe de pathologies inflammatoires, à médiation immunitaire, qui partagent des caractéristiques génétiques, cliniques, et pathogéniques semblables. La figure 1 reprend l'ensemble des affections concernées.

On estime que la prévalence se situe entre 0.5 et 1.5 % de la population, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis. Le poids de la génétique est important, avec un facteur de risque génétique de 80 à 90 % dans la spondylarthrite ankylosante (SA). La concordance entre les jumeaux (risque de développer la maladie par un des jumeaux quand l'autre est malade) est de 15 % pour les dizygotes, et va de 50 à 75% pour les monozygotes. On estime que 5 à 6 % de la population caucasienne HLA-B27 risque de faire une SA. (Ref 1, 2, 3).

Le rhumatisme psoriasique est relativement fréquent. C'est une problématique complexe qui a parfois de lourdes conséquences chez les patients. Au quotidien, il a un impact sur la qualité de vie, au vu de l'impotence fonctionnelle, en plus du stress, de l'anxiété, et de la dépression nerveuse engendrée chez ces patients. Bien entendu, le risque d'usage abusif de tabac, alcool, ou drogues est grand chez ces personnes. Sa perception par l'entourage n'est pas toujours facile, Etant parfois considéré à tort comme une « maladie contagieuse », surtout en cas d'atteinte cutanée.

Ces rhumatismes sont associés à une co-morbidité accrue. Les principales co-morbidités sont : l'ostéoporose (13%), les problèmes gastro-entérologiques (11 %), l'atteinte cardiovasculaire, l'obésité, le diabète, l'infection, et les néoplasies, comme le montre l'étude ASAS – COMOSPA, portant sur 3984 patients SpA, menée dans 22 pays et 4 continents. (Ref 2, 4).

Les facteurs de risques associés (HTA dans 34%, tabagisme dans 29%, hypercholestérolémie dans 27% des cas) sont également à prendre en considération. Il y a bien entendu un impact de la co-morbidité sur le choix thérapeutique.

Physiopathologie générale

L'enthésite est un élément important dans la pathogénèse de la SpA, et contribue à l'atteinte axiale et périphérique, même si la synovite existe parfois (figure 2) (Ref 5). C'est surtout le complexe enthésosynovial qui est le siège des hostilités (figure 3) (Ref 6). Le stress mécanique sur un terrain génétiquement prédisposé, entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), l'interleukine -23 (IL-23), l'interleukine -17 (IL-17). De plus, la production de l'interleukine 22 (IL-22), et du Bone Morphogenic Protein 7(BMP7) occasionne une ostéoprolifération importante. Ce qui entraîne l'ankylose, bien connue et caractéristique de la Spondylarthrite ankylosante (SA).

Il existe une association entre la SpA et les gènes de l'Human Leucocyte Antigen B27 (HLA-B27), de l'Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase 1 (ERAP1), et surtout du récepteur de l'Interleukine-23 (IL-23R) (Tableau 1, Ref 3). La présence de ces gènes augmente le risque de développer la maladie, comme le prouve des modèles animaux, notamment les rats transgéniques B-27.

Figure 1. Concept de Spondyloarthrite.



Figure 2. Facteurs associés au développement de l'enthésite

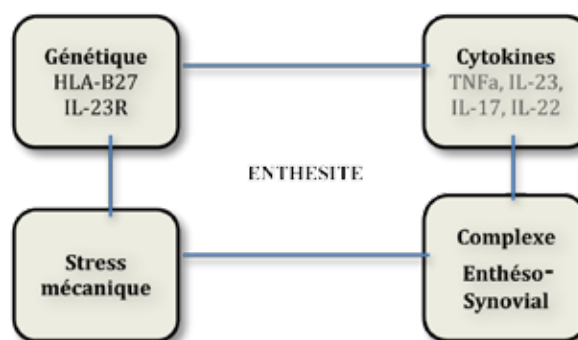


Figure 3. La réponse au stress mécanique dans l'enthèse n'est pas confinée au point d'attache, mais s'étend aux tissus adjacents, à savoir le fascia, le complexe enthésosynovial, et l'os (les régions dans le cercle rouge).

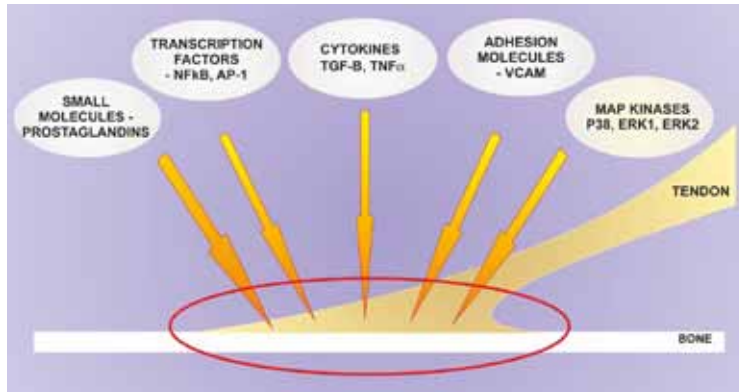


Tableau 1. Vue d'ensemble du locus, du gène, et de la fonction des facteurs de risque génétique probable et défini dans la spondylarthrite ankylosante (SA).

Le gène de l'IL-23R est impliqué dans la SA, le rhumatisme psoriasique, et les maladies inflammatoires du tube digestif

Gene	Function	Associated with	Associated with		
			Ankylosing spondylitis	Psoriasis*	Inflammatory bowel disease*
6p21.3	HLA-B	Antigen presentation	Yes	--	--
5q15	ERAP1	Aminopeptidase	Yes	Probable	--
1p31.2	IL23R	Cytokine receptor	Yes	Yes	Yes
2p15	--	--	Yes	--	--
21q22	--	--	Yes	--	--
12p13.2	TNFRSF1A	Cytokine receptor	Probable	--	Yes
16q22	TRADD	Signalling	Probable	--	--
9q32	TNFSF15	Inflammatory cytokine	Probable	--	Yes
2q14	IL1A	Inflammatory cytokine	Probable	--	--
2q12	IL1R2	Cytokine receptor	Probable	--	--
9q34	CARD9	Innate immune defence	Probable	--	--
4q21.3	ANTXR2	Vascular morphogenesis	Probable	--	--

*Some factors are also associated with psoriasis or inflammatory bowel disease.

Table: Overview of the locus, gene, and function of definite and probable genetic risk factors for ankylosing spondylitis

Les enthèses (autant que l'articulation, la peau, l'uvée, ou la racine de l'aorte entre autre) contiennent une population cellulaire résidente exprimant l'IL23R. Ce sont des cellules (IL-23R+RORyt+CD3+CD4-CD8-) TH17, qui sont des Lymphocytes T helpers-17.

L'expérience de Sherlock JP et al (Ref 7) publiée dans Nature Medicine en 2012, montre qu'après une nuit de culture d'enthèses provenant de tendon achilléen de souris, en présence d'IL-23, les cellules TH17 sus-mentionnées sont activées, et surexpriment l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-22, et Bmp7. Ce qui entraîne une inflammation tant axiale que périphérique. Cependant, l'équipe de Sherlock ne nous dit pas pourquoi est-ce qu'on produit de l'IL-23.

L'IL-23 peut être produite en réponse à une stimulation bactérienne d'origine digestive, comme l'ont prouvé Benham et al (Ref 8).

L'IL-12 et l'IL-23, par interaction avec leurs récepteurs respectifs, entraînent une activation des voies de signalisation en aval, avec synthèse de l'interféron gamma et développement de TH1 pour l'IL-12, alors que pour l'IL-23, on a une production d'IL-17A, IL-17F, IL-22, et une stabilisation de TH17 (figure 4) (Ref 9).

Dans la SpA, il y a donc de nouvelles cibles thérapeutiques différentes du TNF α , notamment par l'antagonisme de l'IL-23R ou de l'IL-17 (pour l'activité inflammatoire de la maladie), ou par blocage de l'IL-22 impliquée dans l'ostéoprolifération (responsable de l'ankylose, à l'origine du handicap fonctionnel dans les atteintes axiales).

Diagnostic et classification

Avant de poser un diagnostic de SpA devant une enthésite ou une sacroiliite, il conviendrait au préalable d'exclure les autres causes pouvant être associées à ces manifestations. (Cf. tableau 2).

En 2009, des critères ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) de classification des SpA ont été établis. On distingue donc 2 groupes : la SpA axiale (avec une prédominance de l'atteinte de la colonne), et la SpA périphérique (prédominance du squelette appendiculaire). La figure 5 (Ref 11) reprend les différents éléments requis.

Pour l'atteinte axiale, il faudrait idéalement, avoir des rachialgies inflammatoires (qui réveillent la nuit, et sont calmées par l'exercice) depuis au moins 3 mois, avant l'âge de 45 ans, avec un volet radiologique (sacroiliite), associées à au moins une des 11 caractéristiques propres aux SpA. Si on a plutôt le volet clinique (HLA-B27), il faudrait y associer au moins 2 caractéristiques de SpA.

Pour l'atteinte périphérique, le critère clinique (enthésite, dactylite, arthrite) devrait également être associé aux autres caractéristiques de SpA.

Etant donné le délai moyen de 6 ans avant le diagnostic de l'atteinte axiale (axSpA), il est important de détecter et traiter précocement ces patients (fenêtre d'opportunité ?). Le diagnostic clinique étant souvent difficile face aux lombalgies atypiques

Figure 4. Représentation schématique de l'IL-12 et IL-23, et de leurs récepteurs, ainsi que les voies de signalisation activées en aval

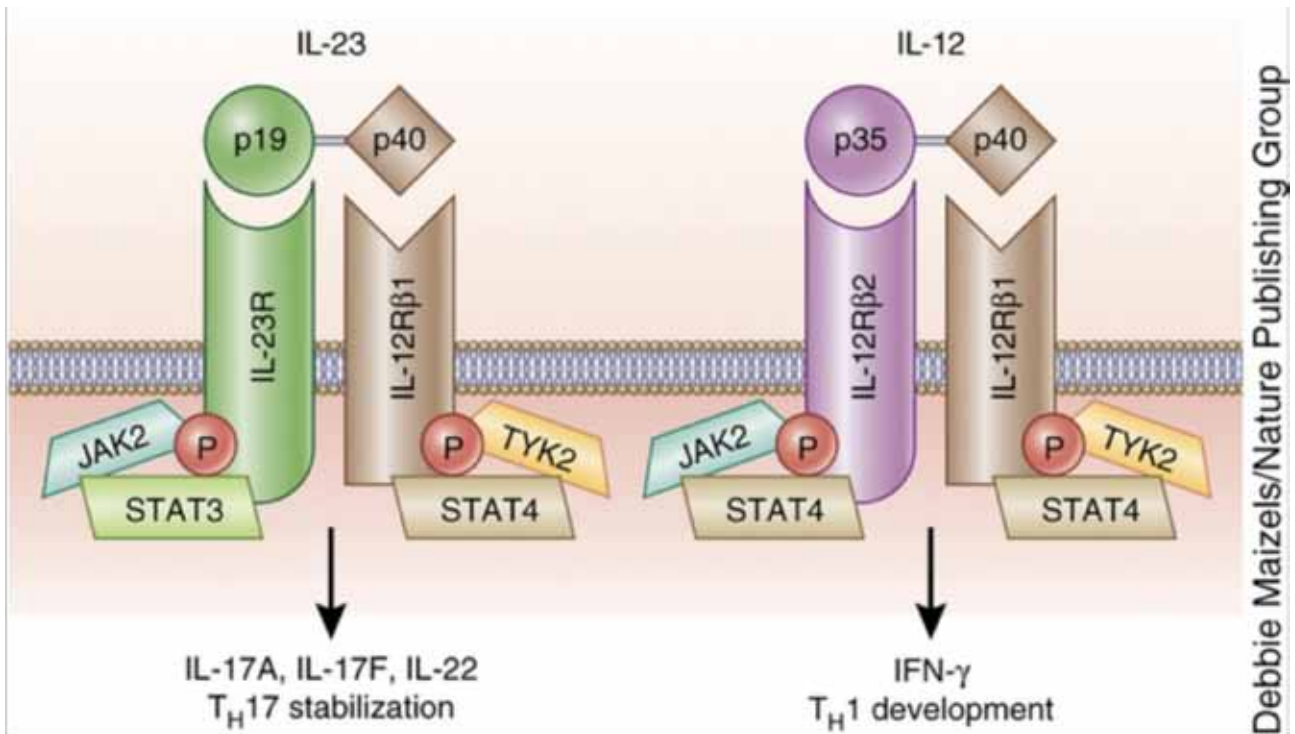


Figure 5. Critères ASAS* de classification de la SpA

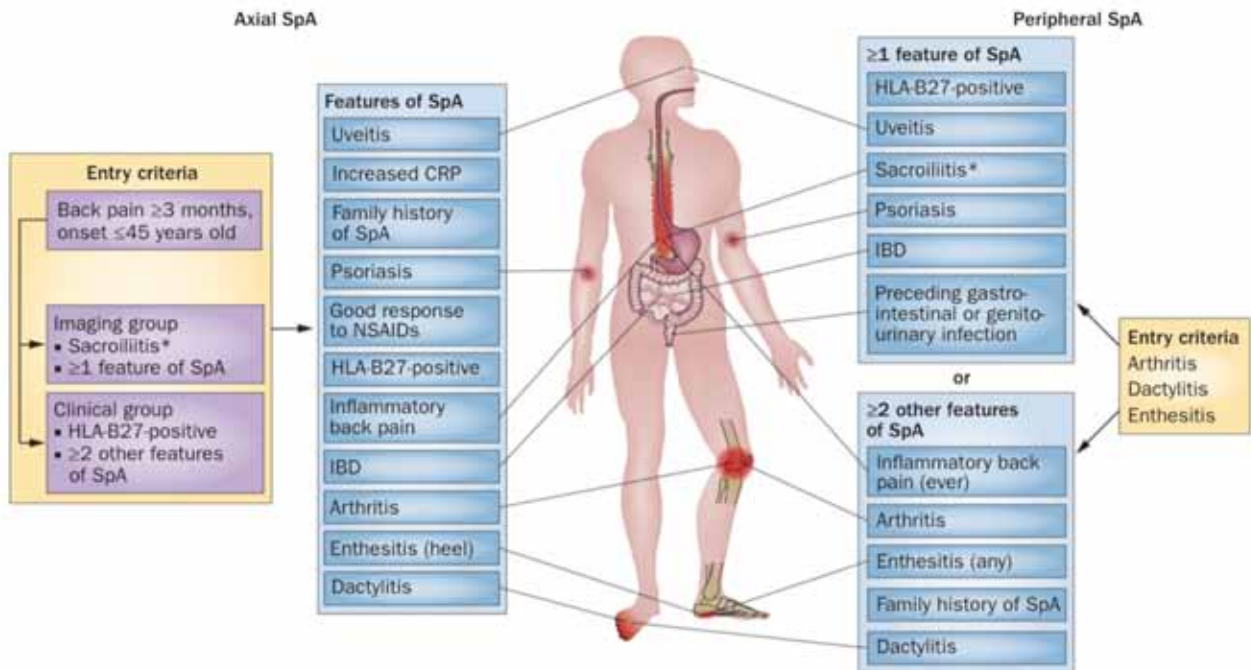


Tableau 2.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE L'ENTHESITE (5)

PATHOLOGIES RHUMATISMALES

- Spondyloarthropathies
- Polyarthrite rhumatoïde
- Chondrocalcinose
- Arthrose
- DISH (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis)

PATHOLOGIES METABOLIQUES ET ENDOCRINIENNES

- Hyper / Hypoparathyroïdisme
- Acromégalie
- Hémochromatose
- Diabète

CAUSES MEDICAMENTS

- Fluorides
- Fluoroquinolones
- Glucocorticoïdes
- Rétinoïdes

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA SACROILIITE (10)

AUTRES MALADIES RHUMATISMALES

- Ostéose iliaque condensante
- Ostéoarthrite sacro-iliaque
- Maladies microcristallines (Chondrocalcinose, Goutte)
- Paget
- Fièvre familiale méditerranéenne
- Behçet
- BBS
- SLE

INFECTION DES SACROILIAQUES

- Staphylocoques, streptocoques
- M. Tuberculosis
- Brucellose
- Modifications structurelles post-infectieux

FRACTURES PELVIENNES

TUMEURS (lymphome, leucémie, sarcome).

Clinique

La **clinimétrie** est l'ensemble des moyens permettant de mesurer les signes et symptômes cliniques de façon objective.

L'évaluation subjective comprend pour les atteintes axiales 2 questionnaires relatifs à la situation fonctionnelle du patient (BASFI, 10 questions), et à l'activité de sa maladie (BASDAI, 6 questions) au courant de la semaine qui précède la consultation.

L'évaluation objective comprend une série de mesures. Dans les atteintes périphériques, le patient désigne sur une échelle allant de 0 à 10 sa situation globale en termes de douleur et d'activité de sa maladie (EVA), et complète en plus une série de 10 questions sur son état de santé (HAQ). Les mesures relatives à la mobilité (BASMI), l'évaluation articulaire (NAD/NAG), l'évaluation cutanée (BSA, PASI) et

unguéale (NAPSI) et la quantification des enthèses (MASES) complètent le tableau.

Le score ASDAS (AS Disease Activity Score) permet d'établir l'activité de la maladie de manière objective (car présence d'un paramètre biologique de type CRP ou VS), contrairement à l'index BASDAI qui est plus subjectif. De plus, l'ASDAS est utile dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

On distingue 2 types de score ASDAS, obtenus par le calcul ci-dessous, en fonction de la CRP ou de la VS:

ASDAS-crp

$(0.121 \times \text{Rachialgies}) + (0.110 \times \text{EVA patient}) + (0.073 \times \text{atteinte Périphérique}) + (0.058 \times \text{durée de RM}) + 0.579 \times \text{Ln (CRP +1)}$

ASDAS-vs

$(0.079 \times \text{Rachialgies}) + (0.113 \times \text{EVA patient}) + (0.086 \times \text{atteinte Périphérique}) + (0.069 \times \text{durée de RM}) + (0.293 \times \text{Racine carrée ESR})$

Bilan paraclinique

Sur le plan **biologique**, les analyses seront faites en tenant compte du diagnostic différentiel (Cf. Tableau 2), et de la comorbidité. On demandera les paramètres inflammatoires (CRP, VS), un hémogramme, une enzymologie hépatique, une fonction rénale, des sérologies (infectieuses, auto-immunes y compris l'HLA-B27), et les analyses relatives aux co-morbidités (lipidogramme, remodelage osseux,....).

L'imagerie diagnostique a fait d'énormes progrès ces dernières années. S'il est vrai que les **radiographies standards** permettent de poser le diagnostic de SA selon les critères de New-York modifiés (datant de 1984, et qui associent la rachialgie inflammatoire avec limitation fonctionnelle à l'atteinte radiologique des sacro-iliaques), de nouvelles approches iconographiques ont vu le jour. Les **échographies** sont de plus en plus performants dans l'évaluation des enthèses et des articulations. **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** n'est pas en reste. Elle permet non seulement de poser un diagnostic plus précoce (par exemple dans les atteintes actives non radiologiques), mais surtout d'avoir en même temps une évaluation complète de l'atteinte axiale et/ou périphérique, notamment par le moyen d'une IRM de la colonne totale et/ou du corps entier. De plus, l'absence d'irradiation tant pour le diagnostic que pour le suivi sous traitement, dans une population relativement jeune (< 45 ans), est un atout important. Par ailleurs, en utilisant des séquences spécifiques, on pourrait évaluer lors du même examen l'activité de la maladie (en STIR) et la présence de signes de chronicité (en pondération T1).

La **scintigraphie osseuse** et la tomographie par émission de positrons ou **PETscan** peuvent trouver une indication dans le diagnostic différentiel.

La **densitométrie osseuse** est utile dans le cadre de la comorbidité, car l'ostéoporose est fréquente dans ce type de rhumatisme inflammatoire.

Traitement

Depuis 2003 (date du début de leur remboursement dans la SpA), les **anti-TNFa** ont transformé de manière remarquable le quotidien des patients SpA, résistants ou intolérants aux **AINS** (dans les formes axiales ou axSpA), et aux corticoïdes locaux ou systémiques, associés ou non aux inducteurs de rémission non biologiques (**nbDMARDs**) dans les formes périphériques. Les facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNFa dans l'axSpA étant le jeune âge, la courte durée de la maladie (< 3 ans), l'index d'activité BASDAI élevé, la CRP élevée, et la présence de lésions actives à l'IRM.

Dans ce cadre, la présence de signes d'activité à l'IRM rachidienne et/ou des sacro-iliaques, sans signes d'atteinte radiologique (patients ne respectant pas les critères diagnostics de New-York modifiés) établi une entité nosologique de plus en plus reconnue et nommée « spondyloarthrite axiale non radiologique – nraxSpA ». De plus, depuis 2014, nous avons en Belgique le remboursement des anti-TNFa dans cette indication spécifique.

Cependant, malgré leur efficacité sur l'activité de la maladie, les anti-TNFa ne freinent pas de façon substantielle l'évolution vers l'ankylose, principale cause de la limitation fonctionnelle dans l'axSpA.

De récentes études montrent que **l'Aprémilast** (inhibiteur des phosphodiesterases 4 –PDE4) à la dose de 30 mg 2x/j donne des résultats cliniques intéressants pour le score ACR20 (20% d'amélioration clinique selon les critères de

l'American College of Rheumatology), et significativement différents du placebo, dès la 16ème semaine, et ce jusqu'à la 52ème semaine de traitement. (Ref 12). Il est surtout indiqué dans les formes périphériques (arthrite psoriasique), en cas d'échec ou de mauvaise tolérance aux nbDMARDs tel que le Méthotrexate ou la Salazopyrine. Il est commercialisé en Belgique depuis ce 01fevrier 2016 sous le nom d'OTEZLA.

La mise en évidence de nouveaux mécanismes physiopathogéniques, notamment la découverte de l'axe IL-23 – IL-17 et sa grande implication dans la SpA donne des espoirs quant à un meilleur contrôle de cette maladie, au demeurant très hétérogène.

Des études publiées en 2015 dans Nature Medicine (Ref 9) et dans le NEJM (Ref 13), montrent l'efficacité des **anti-IL-23** et **anti-IL-17** dans le psoriasis cutané, avec ou sans atteinte articulaire (figure 6).

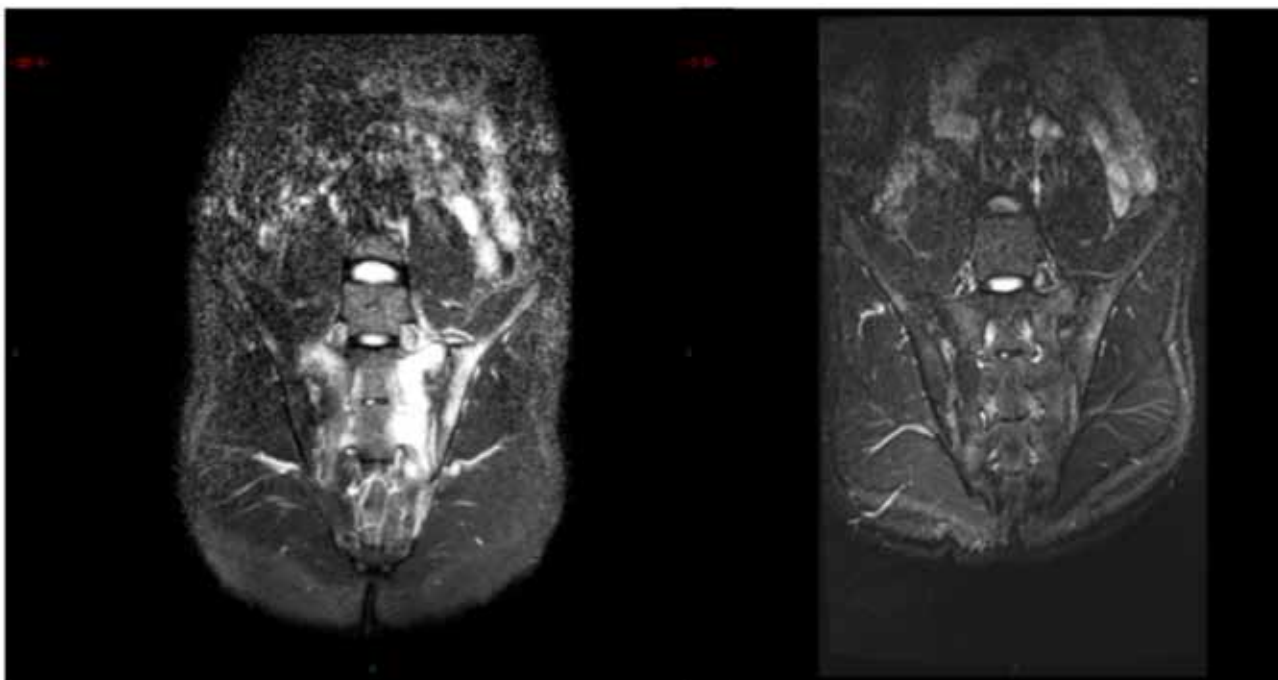
Une des études à laquelle nous avons participé à St-Luc (grâce à notre « Spondyloarthritis clinic »), et qui vient d'être publiée dans le NEJM (24 décembre 2015) montre l'efficacité du Sécukinumab (anti-IL-17A) dans l'axSpA (Ref 14) (figure 7).

Pour le futur, bloquer l'IL-22 pourrait s'avérer salutaire dans les formes axiales, étant donné son implication dans la prolifération osseuse et le développement de l'ankylose. Cependant, la prudence est de mise vu son rôle dans la protection du tube digestif.

Figure 6. Évolution sous Secukinumab: atteinte périphérique
Chez une patiente de la soixantaine, souffrant de rhumatisme psoriasique.



Figure 7. Évolution sous Secukinumab : atteinte des sacro-iliaques
Chez un patient de 24 ans, souffrant de Spondyloarthrite axiale



IRM CORO –STIR (avant traitement)

Zone hyperintense (blanche)
au niveau des sacro-iliaques, à
prédominance gauche.

IRM CORO –STIR (après traitement)

Quasi-disparition des zones d'activité
(blanchâtre) après 8 mois de traitement
par Secukinumab (anti-IL-17A).

Consultation spécialisée (clinique des spondyloarthrites) : du nouveau à saint-luc !!!

Au sein du service de **Rhumatologie des CUSL**, une consultation dédiée aux spondyloarthropathies inflammatoires (entre autre, la pelvi-spondylite et le rhumatisme psoriasique) et nommé « **Spondyloarthritisme clinic** » **a vu le jour**. Elle se déroule chaque jeudi (de 08h à 17h). Les patients (venant pour la 1^{ère} ou la n^{ième} fois) ayant des plaintes axiales et/ou périphériques sont évalués cliniquement, et leur iconographie est discutée avec nos **radiologues osseux**, particulièrement avisés depuis de nombreuses années sur ces pathologies. Ce qui permet dans la majorité des cas de donner un avis le jour même. De plus, l'accès à une évaluation **échographique quantitative**, et à une **IRM du corps entier** permet d'avoir une « cartographie complète » tant axiale que périphérique, de la situation du patient. La prise en charge diagnostique et thérapeutique étant ainsi bien meilleure.

Par ailleurs, cette clinique de la SpA permet d'offrir aux patients l'opportunité d'avoir **accès aux nouvelles molécules**. Bien entendu, le traitement standard associant les AINS ou les DMARDs (biologiques ou non), à une prise en charge en **physiokinésithérapie** (Kinésithérapeute – madame Marie Avaux, physiothérapeute – Dr Virginie FRASELLE), n'est certainement pas délaissé.

Une **collaboration pluridisciplinaire** (gastro-entérologie, dermatologie, ophtalmologie, médecine physique, radiologie) est indispensable chez certains patients, dans un souci d'évaluation optimale de cette pathologie aux multiples facettes.

Pour prendre rendez-vous en Rhumatologie (SpA clinic - clinique de la SpA) :

- > Secrétariat (Rendez-vous) : 02/764.29.92 (route 604) (Etage -2).
- > Nom du médecin : Adrien NZEUSSEU TOUKAP
- > Email : Adrien.Nzeusseu@uclouvain.be

RÉFÉRENCES

1. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun; 64(6):905-10
2. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar; 27(2):118-26.
3. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18; 377(9783):2127-37.
4. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct 21
5. Ritchlin CT. Psoriatic enthesitis: an update from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2014 Jun; 41(6):1220-3.
6. McGonagle D, Thomas RC, Schett G. Spondyloarthritis: may the force be with you? *Ann Rheum Dis* 2014 Feb; 73(2):321-3.
7. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathie M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesial resident T cells. *Nat Med* 2012 Jul 1; 18(7):1069-76.
8. Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, Velasco J, Baillet AC, Ruutu M, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial β -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jul; 66(7):1755-67.
9. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015 Jul; 21(7):719-29.
10. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Sieper J. Classification and diagnosis of axial spondyloarthritis--what is the clinically relevant difference? *J Rheumatol* 2015 Jan; 42(1):31-8.
11. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb; 11(2):110-8.
12. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015 Mar; 42(3): 479-88
13. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015; 373:1329-1339.
14. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015 Dec 24; 373(26):2534-48.rouge).