

Maladies inflammatoires articulaires et MICI : quelles thérapeutiques ?

➔ **Thao Pham**

✉ Service de Rhumatologie, CHU Sainte-Marguerite, APMH, Aix Marseille Univ, Marseille

E-mail : thao.pham@ap-hm.fr

Introduction

L'association entre spondyloarthrites (SpA) et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est bien connue. La prévalence des SpA est probablement sous-estimée chez les patients atteints de MICI. Dans une cohorte de 103 patients atteints de MICI, 30 % avaient des rachialgies inflammatoires, 39 % avaient des manifestations articulaires et 10 % avaient des arthrites périphériques (1). Dix pour cent des patients répondaient aux critères de New York modifiés de spondylarthrite ankylosante.

Une étude prospective récente a comparé 155 patients avec MICI et douleurs articulaires chroniques et 100 MICI sans plaintes articulaires (2). La fréquence des douleurs articulaires était supérieure chez les patients avec maladie de Crohn (65 %) que chez ceux avec rectocolite hémorragique (49 %). La majorité des symptômes n'étaient pas en relation avec une SpA, mais avec des problèmes mécaniques, dégénératifs (n=92). En fonction des critères de classification utilisés, 12,3 % à 40,6 % des patients étaient considérés comme ayant une SpA. En d'autres termes, toute douleur articulaire chez un patient avec une MICI n'est pas une SpA et ces derniers résultats montrent la difficulté de diagnostic et de classification des SpA.

certain nombre d'items cliniques, biologiques et iconographiques. Les rhumatologues peuvent s'appuyer sur les critères de classification dont la majorité des items sont cliniques. Les critères les plus récents, ceux de l'*Assessment of SpondyloArthritis international society* (ASAS), ont intégré la CRP et l'IRM des sacroiliaques, ce qui n'était pas le cas des critères d'Amor, de l'ESSG ou de New York modifiés (Figure 1) (3, 4).

Quelle implication pour le gastro-entérologue ? Devant une suspicion de SpA chez un patient avec MICI, la mise en évidence de synovite (gonflement articulaire) ou d'enthésite est un critère diagnostique majeur. Il est important d'éviter d'introduire une corticothérapie orale avant avis rhumatologique pour en permettre la mise en évidence. Un autre critère diagnostique important est la sensibilité aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Bernard Amor a décrit cette sensibilité comme une nette amélioration de symptômes en moins de 48 heures sous AINS et rechute à l'arrêt. Il peut être important de pouvoir faire ce test de quelques jours pour asseoir le diagnostic de SpA. Les données concernant l'association possible entre prise d'AINS et poussée de MICI sont discordantes. Cependant, deux essais menés en double insu chez des patients avec MICI quiescente, évaluant l'efficacité de la tolérance d'un coxib *versus* placebo, n'ont pas rapporté de différence dans la fréquence des poussées de MICI dans les 2 bras de traitement. Ces données sont rassurantes sur une prise d'AINS à court terme, comme celle envisagée pour le test diagnostique. Enfin, les antalgiques non anti-inflammatoires ne modifient pas les explorations rhumatologiques.

Objectifs

- Connaître la stratégie thérapeutique initiale en cas de manifestations articulaires associées à une MICI débutante
- Connaître la place des AINS dans la prise en charge des spondyloarthrites
- Savoir si la sulfasalazine a encore une place dans la prise en charge des manifestations articulaires associées à une MICI
- Connaître les stratégies thérapeutiques des spondyloarthrites associées aux MICI

Liens d'intérêt

Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, Fresenius-Kabi, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, Sandoz, Sanofi, UCB

Mots-clés

Spondyloarthrite, AINS, Sulfasalazine

Diagnostic de SpA et implications thérapeutiques

Il n'existe pas de signe ou symptôme pathognomonique de SpA. Le diagnostic repose sur l'association d'un

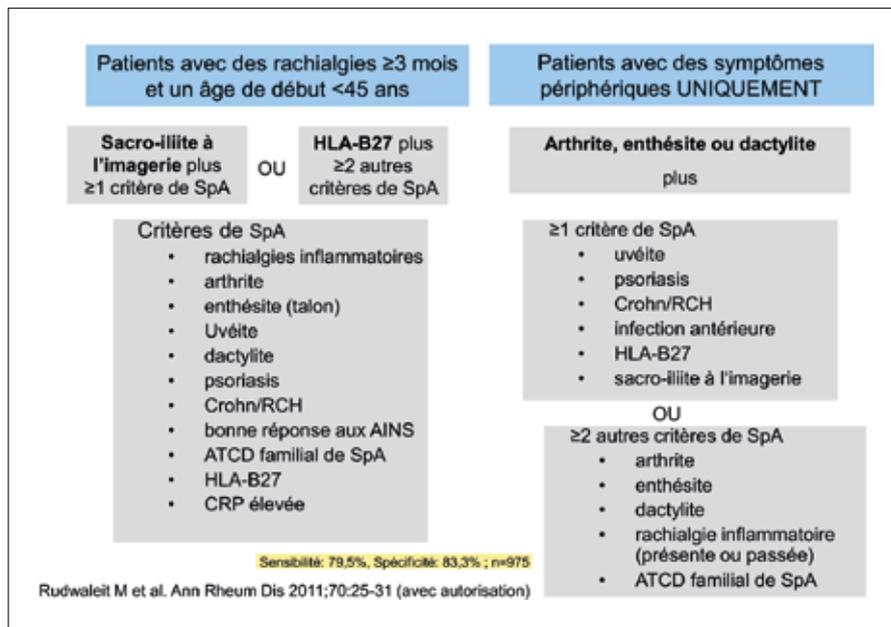


Figure 1 : Critères de classification ASAS de spondyloarthrite (3, 4)

Pour résumer, le diagnostic de SpA repose principalement sur des critères cliniques. Dans la mesure du possible, il vaut mieux éviter la corticothérapie générale avant l'examen rhumatologique et un test aux AINS de courte durée pourra être proposé à visée diagnostique, après accord du gastroentérologue.

Prise en charge thérapeutique conjointe d'une MICI et d'une SpA

Il existe différentes recommandations de la prise en charge thérapeutique des spondyloarthrites, élaborées par les sociétés savantes françaises, européennes et internationales. Ces recommandations ne sont pas strictement identiques, mais s'accordent sur les grandes lignes (5, 6). Les traitements diffèrent en fonction du phénotype de la SpA, axial ou périphérique.

Quel que soit le phénotype, les AINS sont la pierre angulaire du traitement et doivent être utilisés en première ligne sauf contre-indications.

En revanche, le choix du traitement de fond de première ligne n'est pas le même selon le phénotype. Pour les formes axiales, en cas d'échec ou de contre-indication des AINS, on proposera directement un biomédicament en première ligne de traitement de fond. Pour les formes périphériques, on proposera d'abord

un traitement de fond conventionnel synthétique (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug* (csDMARDs)), tel que le méthotrexate, la sulfasalazine ou le léflunomide en première ligne de traitement de fond. Les biomédicaments ne seront proposés qu'en cas d'échec d'un csDMARD.

Quelle est la place des AINS dans la prise en charge thérapeutique conjointe d'une MICI et d'une SpA ?

La place des AINS a été évoquée au moment du diagnostic, à la recherche d'une sensibilité à ce type de traitement, avec une prise sur une très courte durée.

Pour le traitement à long terme, l'utilisation des AINS dans les MICI est controversée et la plupart des recommandations la contre-indiquent ou la déconseillent, par crainte d'une augmentation du risque de poussée de la maladie digestive inflammatoire (7, 8). Les études épidémiologiques à ce sujet sont de qualité méthodologique très variable et ont des résultats contradictoires. Deux études contrôlées randomisées en double insu ont été menées afin d'évaluer la tolérance de coxibs (célécoxib et étoricoxib) dans les MICI. Elles n'ont pas montré de différence de fréquence des poussées entre les patients non-traités et traités par coxibs (9, 10). La durée de suivi et les effectifs ne permettent pas de conclure à une innocuité des coxibs,

mais permettent d'envisager leur utilisation en cas de poussée de SpA, sous réserve de l'aval du gastroentérologue.

Quelle est la place de la sulfasalazine dans la prise en charge thérapeutique conjointe d'une MICI et d'une SpA ?

Comme nous l'avons dit plus haut, les csDMARDs sont indiqués seulement dans la prise en charge des SpA avec phénotype périphérique résistant au traitement symptomatique. Que ce soit le méthotrexate ou la sulfasalazine, aucun de ces traitements n'a fait la preuve de son efficacité dans les SpA axiales et la spondylarthrite ankylosante (11).

Selon les recommandations, le méthotrexate est le traitement d'ancrage des SpA périphérique et il a aussi démontré son efficacité dans la maladie de Crohn (12-14). En revanche, son choix en monothérapie ne paraît pas judicieux en cas de RCH associée, le méthotrexate n'ayant pas fait la preuve de son efficacité (15, 16).

La sulfasalazine, qui associe sulfapyridine et acide 5-aminosalicylique [5-ASA], est aussi une des options thérapeutiques de la SpA périphérique, même si les preuves sur lesquelles s'appuient les recommandations sont faibles. Le 5-ASA seul, lui, n'a pas montré d'efficacité dans le traitement des SpA (17). L'efficacité de la sulfasalazine a été étudiée dans la RCH et la maladie de Crohn. Dans la RCH, deux méta-analyses de la revue Cochrane ont montré une efficacité similaire du 5-ASA et de la sulfasalazine dans l'induction de la rémission et une efficacité supérieure de la sulfasalazine dans le maintien de la rémission (18, 19). Dans la maladie de Crohn, la sulfasalazine n'a pas démontré d'efficacité claire et toujours inférieure à celle du 5-ASA (20, 21).

Au total, l'utilisation de la sulfasalazine peut s'envisager dans les formes périphériques de la SpA associées à une RCH. En dehors de cette situation particulière, son intérêt est très relatif.

Quelle stratégie thérapeutique des traitements ciblés dans la prise en charge thérapeutique conjointe d'une MICI et d'une SpA ?

En l'absence d'étude face-face montrant une éventuelle différence d'efficacité et du fait d'un plus grand recul sur la tolérance, les anti-TNF sont les biomédicaments de première

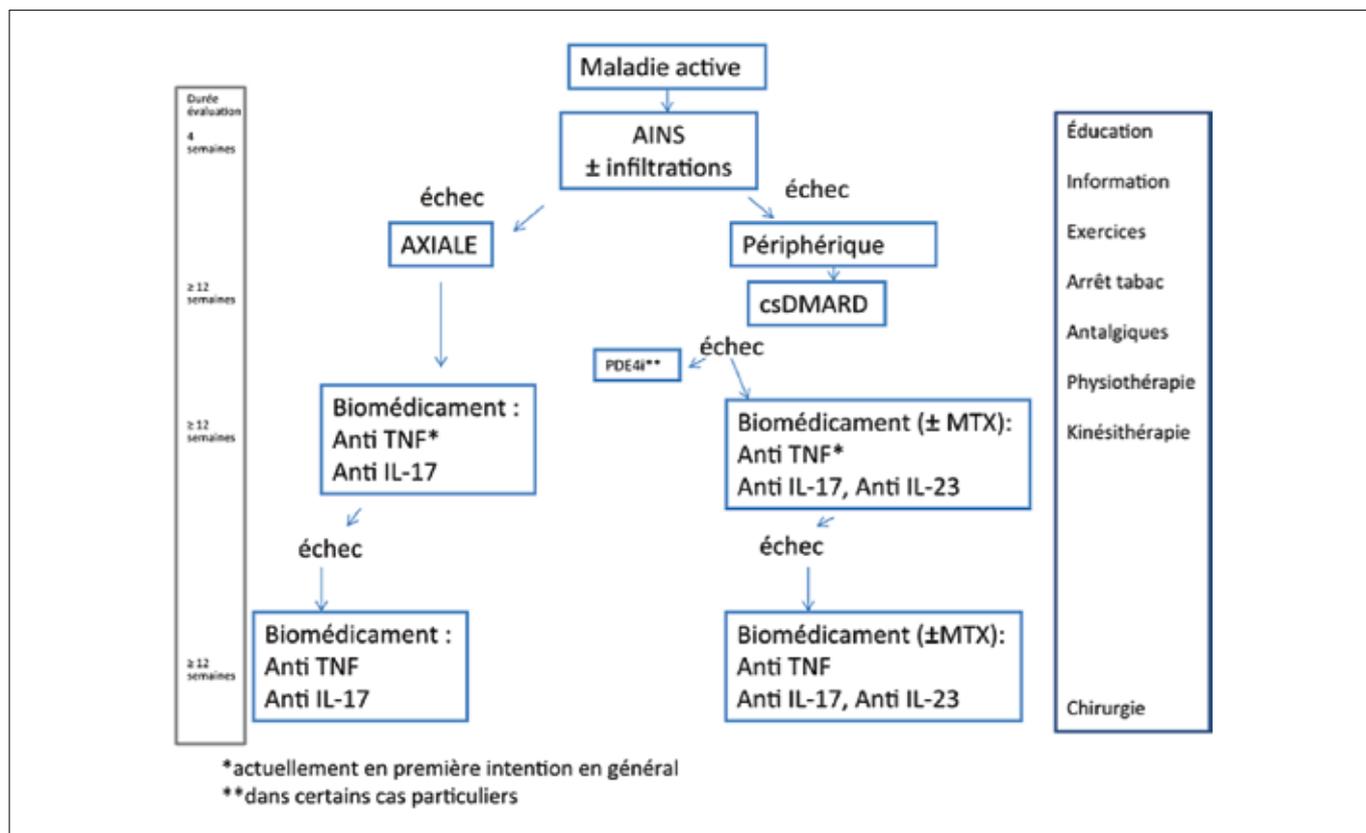


Figure 2. Algorithme de traitement de la SpA selon les recommandations 2018 de la Société Française de Rhumatologie (12)

ligne. Cinq molécules anti-TNF sont disponibles actuellement : trois anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab et golimumab), un fragment Fab d'anticorps monoclonal (certolizumab pegol) et un récepteur soluble (étanercept). Tous ont fait la preuve de leur efficacité dans les SpA et seul l'étanercept n'a pas démontré son efficacité dans les MICI (22). Les posologies et le rythme d'administration diffèrent selon l'indication. Une dose de charge (induction) est systématique en cas de MICI, alors qu'elle n'est indiquée dans les SpA qu'avec l'infliximab et le certolizumab. En cas d'atteinte conjointe MICI/SpA, le choix du traitement s'orientera initialement vers un anticorps anti-TNF et aux posologies adaptées à la MICI.

Une autre question se pose : Mono ou Combo ? L'association entre un traitement immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) et anti-TNF a démontré qu'elle limitait la formation d'anticorps anti-biomédicament (ADAb) dans les MICI (23, 24). La combothérapie améliore le taux de réponse et le maintien dans la maladie de Crohn (25). La réponse est nettement moins tranchée dans les spondylarthrites. Tous les essais thérapeutiques montrent un taux de

réponse similaire entre biomédicament en monothérapie et combothérapie, que ce soit pour les formes axiales ou les formes périphériques. Concernant l'intérêt de la combothérapie dans le maintien du traitement, les résultats discordent (26-28). Le méthotrexate pourrait améliorer la survie de l'infliximab, sans modifier celle des autres anti-TNF, mais sans bénéfice sur l'efficacité.

En cas d'échec à un premier anti-TNF, le choix de changer d'anti-TNF ou de changer de voie d'inhibition est désormais possible. Les inhibiteurs de l'interleukine 23 (p19 ou p40) et les JAK inhibiteurs ont montré leur efficacité dans les formes périphériques de SpA, alors que les anti-IL17 eux ont aussi démontré une efficacité dans les formes axiales de SpA (29). Ces derniers sont en revanche contre-indiqués en cas de MICI en poussée. La figure 2 résume l'algorithme de prise en charge proposé par la société française de rhumatologie (12). En deuxième ligne de biomédicament, il n'y a pas de préférence dans le choix de la voie d'inhibition. Des études de stratégies thérapeutiques concernant les séquences de traitement sont en cours.

Conclusion

La prise en charge thérapeutique conjointe d'une MICI et d'une SpA doit prendre en compte l'activité et la sévérité de chacune des pathologies.

Références

1. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2860-5.
2. van Erp SJ, Brakenhoff LK, van Gaalen FA, van den Berg R, Fidler HH, Verspaget HW, et al. Classifying Back Pain and Peripheral Joint Complaints in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Prospective Longitudinal Follow-up Study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):166-75.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.

4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al*. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
5. Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemain F, Le Loet X, *et al*. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007;74(6):638-46.
6. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, *et al*. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
7. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, *et al*. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
8. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2):465-83; quiz 4, 84.
9. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, *et al*. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):203-11.
10. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(2):311-7.
11. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):Cd004800.
12. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, *et al*. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):275-84.
13. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, *et al*. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(22):1627-32.
14. Martreau P. [A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2000;24(12):1243-4.
15. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, *et al*. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1098-108.e9.
16. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, *et al*. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150(2):380-8.e4.
17. van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma I, Bezemer PD, Dijkmans BA. Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1558-60.
18. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD000544.
19. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:Cd000543.
20. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, *et al*. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(3):461-72.
21. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:Cd008870.
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, *et al*. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1088-94.
23. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-31.
24. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, *et al*. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010;59(10):1363-8.
25. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Wisniewski A, Landman C, *et al*. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(10):1102-13.
26. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, *et al*. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):132-7.
27. Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, *et al*. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382-90.
28. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandstrom T, Askling J, Jacobsson LT. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):970-8.
29. Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, *et al*. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):490-8.

LES CINQ POINTS FORTS

L'utilisation des AINS peut être utile, à la fois pour le diagnostic et le traitement des SpA associées aux MICI. Cette utilisation doit être prudente, doit privilégier les coxibs et doit se faire avec l'accord du gastroentérologue.

L'intérêt de la sulfasalazine est limité dans le traitement des associations de MICI et SpA. Elle ne concerne que la première ligne de traitement de SpA périphérique associée à une RCH avec des formes peu actives et/ou peu sévères.

L'association d'un immunosuppresseur et d'une biothérapie n'a pas d'intérêt dans les formes axiales de SpA.

La première biothérapie pour la prise en charge thérapeutique conjointe d'une MICI et d'une SpA est un anticorps anti-TNF.

Il n'y a pas d'argument pour préférer une autre voie d'inhibition à un deuxième anti-TNF en cas d'échec à un premier anti-TNF.

Questions à choix unique

Question 1

Dans les spondyloarthrites, la sulfasalazine : (une réponse exacte)

- A. Est efficace dans les formes axiales
- B. Est efficace dans les formes périphériques
- C. Limite l'évolution structurale (destruction articulaire)
- D. Augmente l'efficacité des anti-TNF en cas d'association
- E. Est aussi efficace que le 5-ASA

Question 2

Chez un lombalgique chronique, le diagnostic de spondyloarthrite axiale est : (une réponse exacte)

- A. Confirmé par la seule présence d'une sacro-iliite en IRM
- B. Confirmé par la seule présence de l'antigène HLA B27
- C. Confirmé par la seule présence d'une MICI
- D. Soutenu par la bonne réponse aux AINS
- E. Soutenu par la bonne réponse aux anti-TNF

Question 3

Des 5 affirmations qui suivent, une seule est correcte :

- A. L'infliximab a démontré une meilleure efficacité que l'adalimumab
- B. L'association immunosuppresseur - anti-TNF est plus efficace que l'anti-TNF seul
- C. L'association immunosuppresseur - anti-TNF permet un meilleur maintien thérapeutique que l'anti-TNF seul
- D. Après échec d'un premier anti-TNF, il vaut mieux changer de voie d'inhibition
- E. En dehors des anti-TNF, seuls les anti-IL17 ont démontré un effet sur les formes axiales

Notes
