



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



## Recommandations

# Recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite<sup>☆</sup>



Daniel Wendling<sup>a,\*</sup>, Cédric Lukas<sup>b,1</sup>, Julien Paccou<sup>c,1</sup>, Pascal Claudepierre<sup>d</sup>, Laurence Carton<sup>e</sup>, Bernard Combe<sup>f</sup>, Philippe Goupille<sup>g</sup>, Francis Guillemin<sup>h</sup>, Christophe Hudry<sup>i</sup>, Corinne Miceli-Richard<sup>j</sup>, Maxime Dougados<sup>k</sup>

<sup>a</sup> Service de rhumatologie, université de Franche-Comté (EA 4266), CHRU de Besançon, boulevard Fleming, 25030 Besançon, France

<sup>b</sup> Institut universitaire de recherche clinique (EA2415), hôpital Lapeyronie, 34000 Montpellier, France

<sup>c</sup> Inserm U1088, UFR médecine/pharmacie, département de rhumatologie, université de Picardie-Jules-Verne, CHU d'Amiens, 80000 Amiens, France

<sup>d</sup> Service de rhumatologie, laboratoire d'investigation clinique (LIC) EA4393, université Paris-Est-Créteil, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 94010 Créteil, France

<sup>e</sup> Association France Spondylarthrites, 19000 Tulle, France

<sup>f</sup> Département de rhumatologie, université Montpellier 1, CHU Lapeyronie, 34000 Montpellier, France

<sup>g</sup> Service de rhumatologie, UMR CNRS 7292, université François-Rabelais de Tours, CHRU de Tours, 37000 Tours, France

<sup>h</sup> Inserm CIC-EC, service épidémiologie et évaluation cliniques, CHU de Nancy, 54505 Nancy, France

<sup>i</sup> Cabinet de rhumatologie, 75008 Paris, France

<sup>j</sup> Université Paris-Sud, hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>k</sup> Rheumatology B Department, Medicine faculty, Paris-Descartes university, Cochin hospital, AP-HP, 75014 Paris, France

## I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Accepté le 28 novembre 2013

Disponible sur Internet le 10 janvier 2014

Mots clés :

Spondyloarthrite

Spondylarthrite ankylosante

Traitement

Rééducation

Éducation thérapeutique

Kinésithérapie

AINS

anti-TNF

## R É S U M É

La prise en charge de la spondyloarthrite est difficile et a évolué en fonction des concepts et des nouveaux traitements. Objectif : élaborer des recommandations pour la prise en charge en pratique de patients atteints de spondyloarthrite (incluant le rhumatisme psoriasique), sous forme d'actualisation à partir des données récentes de la littérature des recommandations nationales et internationales préalables. Un groupe de travail et un groupe de lecture multidisciplinaire ont été constitués. Le groupe de travail a individualisé les questions en suspens. Partant des recommandations existantes et des données actualisées de la littérature, le groupe de travail a émis des recommandations, revues par le groupe de lecture, et gradées selon la grille AGREE. Des recommandations sont proposées pour la prise en charge de la spondyloarthrite. Après avoir rappelé les principes généraux du diagnostic, il est proposé cinq recommandations sur les principes généraux, quatre propositions sur la stratégie de prise en charge, cinq propositions sur la prise en charge non pharmacologique, sept recommandations sur la prise en charge par les moyens pharmacologiques conventionnels, six recommandations concernant les biomédicaments, et trois sur les moyens chirurgicaux et le suivi évolutif. Ces recommandations actualisées offrent au praticien un cadre global guidant la prise en charge de la spondyloarthrite en pratique courante.

© 2013 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction : le contexte

La spondyloarthrite regroupe différentes entités rhumatologiques d'expression clinique variée. Cette pathologie est en pleine évolution depuis plusieurs années, tant sur le plan de la

classification et de la nosologie, que des explorations paracliniques (d'imagerie en particulier) et surtout thérapeutiques, avec l'utilisation des biomédicaments anti-TNF. Dans ce contexte, la Société française de rhumatologie (SFR) a souhaité produire des recommandations, pour la pratique, de prise en charge des malades atteints de spondyloarthrite, à partir des recommandations antérieures et des données actualisées de la littérature.

## 2. Méthodologie

L'objectif général est la production de recommandations de prise en charge de la spondyloarthrite, avec comme socle de travail

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.12.002>.

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

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [dwendling@chu-besancon.fr](mailto:dwendling@chu-besancon.fr) (D. Wendling).

<sup>1</sup> Contribution équivalente.

une actualisation et une adaptation française des recommandations existantes proposées par les groupes de travail ASAS/EULAR et ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society) [1,2]. L'élaboration de cette actualisation/adaptation de recommandations a été effectuée selon les principes généraux AGREE II [3] et les conseils de l'EULAR pour l'élaboration de recommandations [4].

La base de travail était donc les recommandations ASAS/EULAR de prise en charge des spondylarthrites ankylosantes [1] et l'actualisation des recommandations d'utilisation des anti-TNF dans les spondylarthrites [2], avec leurs recherches bibliographiques correspondantes [5,6], les recommandations concernant le rhumatisme psoriasique [7,8] et les recommandations françaises sur l'utilisation des anti-TNF dans la spondylarthrite et le rhumatisme psoriasique [9] et sur l'utilisation des anti-TNF en général [10]. Étaient également prises en compte les récentes recommandations pour un traitement ciblé [11] et leur argumentaire bibliographique [12].

Un groupe de travail a été constitué, coordonné par un chef de projet désigné par la SFR (DW). Ce groupe comprenait des médecins rhumatologues considérés comme experts de la maladie par la société savante, un rhumatologue méthodologiste et épidémiologiste, une personne atteinte de la maladie et membre d'une association de patients. L'analyse systématique de la littérature a été effectuée par deux rhumatologues hospitalo-universitaires, formés à ce type d'analyse (CL, JP). Cette analyse a porté sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 17 juin 2013, 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. Une réunion physique de travail a permis l'élaboration du libellé des recommandations, après exposé des données de la littérature et discussion entre les experts. À distance, le texte des recommandations a été soumis aux mêmes experts, pour validation et notation du degré d'accord, donnant la force de la recommandation. Les recommandations ont ensuite été soumises à un groupe de lecture, désigné par le groupe de travail, dont la composition figure plus bas. La version finale a été modulée en fonction des remarques des deux groupes.

### 3. La cible des recommandations

Ces recommandations concernent les médecins et l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de patients atteints de spondylarthrite. Cependant, dans leur vision globale, ces recommandations s'adressent principalement aux médecins rhumatologues. Un document à destination des patients sera élaboré dans un second temps.

### 4. La définition conceptuelle de la maladie : les malades concernés

Le champ d'application de ces recommandations concerne l'ensemble des patients adultes répondant aux critères de classification actuels. Ces derniers ont évolué de façon successive dans le temps et avec l'intégration des moyens actuels d'imagerie, en particulier de l'IRM des sacro-iliaques comme outil diagnostique. L'ASAS a élaboré des critères de classification de la spondylarthrite pour les formes axiales [13] et périphériques [14]. Ces recommandations s'appliquent donc globalement aux patients répondant aux critères ASAS, mais également à ceux satisfaisant d'autres systèmes de critères comme ceux proposés par Amor et al. ou l'ESSG [15], et qui restent tout à fait valides.

### 5. Terminologie

On peut ainsi regrouper sous le terme spondylarthrite différentes formes phénotypiques de la maladie permettant par ailleurs d'inclure les formes nosologiques classiques (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites réactionnelles et des entérocolopathies, spondylarthropathies indifférenciées).

Ainsi, le terme utilisé pour désigner l'ensemble des ces affections est « spondylarthrite » [16], et correspond au concept préalable de « spondylarthropathie » (Tableau 1).

Ces critères permettent d'individualiser le concept de spondylarthrite axiale non radiographique [17]. Cette classification permet, entre autres, d'intégrer le rhumatisme psoriasique et ses différentes présentations phénotypiques. Le rhumatisme psoriasique entre ainsi dans le cadre nosologique de la spondylarthrite, et est donc concerné par ces recommandations, pour ses formes axiales, périphériques articulaires et périphériques enthésitiques.

### 6. Diagnostic

Le diagnostic précoce de spondylarthrite est difficile et repose en fait sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et d'imagerie, permettant de fonder l'avis de l'expert. Le groupe de travail insiste sur l'importance de respecter de façon stricte la définition des différents items constitutifs des critères pour les considérer comme valides. Cela vaut également pour le critère d'imagerie, en particulier l'IRM. Les risques d'un diagnostic par excès doivent être connus et pris en compte [18].

L'élément d'imagerie pris en compte pour le diagnostic est à ce jour la mise en évidence sur les articulations sacro-iliaques d'un œdème osseux sous-chondral en IRM, objectivé sur au moins 2 coupes consécutives si une seule zone topographique est anormale, ou sur la présence d'un œdème osseux sur au moins 2 sites péri-articulaires différents. Ces anomalies pour être retenues doivent être non équivoques, d'étendue suffisamment importante pour écarter la possibilité d'une lésion aspécifique ou d'un artefact, vasculaire en particulier [19]. Il est cependant important de rester conscient du caractère inconstant de ces lésions, certains malades dont le diagnostic a pourtant été établi avec certitude et ayant une maladie cliniquement ou biologiquement active ne présentent pas d'anomalies objectivables en IRM. L'IRM du rachis peut souvent s'avérer utile dans la démarche initiale de prise en charge du patient, d'une part, pour écarter certains diagnostics différentiels tels qu'une lésion tumorale rachidienne (bénigne ou maligne), une infection disco vertébrale ou encore une discopathie inflammatoire, et d'autre part, pour la mise en évidence d'autres types de lésions évocatrices de spondylarthrite susceptible de conforter le diagnostic. En effet, la présence d'un nombre important de signaux « inflammatoires » ou d'involution graisseuse sur des coins vertébraux s'avère être un élément plutôt en faveur du diagnostic de spondylarthrite chez un patient rachialgique, d'autant plus

**Tableau 1**

Proposition de terminologie permettant de décrire le phénotype clinique d'un patient atteint de spondylarthrite [16].

<i>Spondylarthrite axiale</i>
Radiographique <sup>a</sup> (incluant la spondylarthrite ankylosante)
Non radiographique <sup>a</sup>
<i>Spondylarthrite périphérique articulaire</i>
Érosive <sup>a</sup>
Non érosive <sup>a</sup>
<i>Spondylarthrite périphérique enthésitique<sup>a</sup></i>

<sup>a</sup> Ajouter ici les éventuelles manifestations extra-articulaires concomitantes pour mieux caractériser le phénotype de l'atteinte (avec : psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, uvéite antérieure).

s'il est jeune et que le nombre de vertèbres concernées est élevé. Toutefois, ce type d'anomalies IRM peut également être rencontré dans les lombalgies communes, les atteintes néoplasiques vertébrales et même chez des sujets sains, et n'est donc pas suffisant de façon isolée pour affirmer le diagnostic. Des travaux récents ont montré l'absence d'intérêt de répéter les examens d'IRM dans la démarche diagnostique. Enfin, le groupe de travail rappelle la prudence d'utilisation à titre de diagnostic de critères validés uniquement en tant que critères de classification.

Les formes pédiatriques en revanche ne font pas partie du champ d'application de ce travail de réflexion, dans la mesure où les critères ASAS ne s'appliquent pas à l'enfant, que la présentation clinique y est souvent différente de l'adulte et que les essais thérapeutiques auxquels il sera fait référence n'ont été menés que chez des adultes.

## 7. Recommandations

La force (basée sur le niveau de preuve) et le degré d'accord des experts (notation sur 10, où 0=pas du tout d'accord et 10=totalement d'accord) sont indiqués pour chaque recommandation. Pour mémoire, 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.

### 7.1. Principes généraux

1) La spondyloarthrite (SpA) est une maladie chronique potentiellement sévère et invalidante, avec des manifestations diverses. Le rhumatologue coordonne sa prise en charge, en général multidisciplinaire, en collaboration avec le médecin traitant (C) (10).

La spondyloarthrite est une maladie potentiellement grave avec réduction de l'espérance de vie [20,21]. Même si la présentation clinique est éminemment variable d'un malade à l'autre, les manifestations les plus fréquemment rencontrées comme les rachialgies inflammatoires, les arthrites périphériques ou encore les atteintes extra-articulaires de la maladie représentent toutes des symptômes invalidants, à l'origine de douleurs, d'incapacité fonctionnelle temporaire ou dans certains cas définitive [22], ou encore de répercussions générales sur la vie quotidienne (asthénie, syndrome dépressif réactionnel...) [23] qui nécessitent une approche multidisciplinaire, faisant appel à plusieurs intervenants médicaux, paramédicaux et autres, coordonnée par le rhumatologue, en collaboration avec le médecin traitant dans le cadre du parcours de soins.

2) L'objectif est d'améliorer la qualité de vie, de contrôler les symptômes et l'inflammation, de prévenir les dommages structuraux en particulier dans les atteintes périphériques, de préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et la participation sociale des patients atteints de spondyloarthrite (D) (10).

La prise en charge globale doit permettre le contrôle des diverses dimensions de la maladie.

3) Le traitement est basé sur une décision médicale partagée avec le patient (D) (9,8).

4) La prise en charge optimale fait appel à une combinaison de modalités pharmacologiques et non pharmacologiques (D) (10).

5) Il est souhaitable que le diagnostic et la prise en charge soient les plus précoces possibles (C) (9,7).

Même si la démonstration qu'une prise en charge précoce de la maladie pourrait avoir un impact favorable sur le pronostic à

long terme de la spondyloarthrite reste à faire, plusieurs arguments plaident en faveur de l'intérêt d'une confirmation précoce du diagnostic et de la mise en route rapide d'un traitement. En effet, le soulagement optimal des symptômes et la mise en place des mesures non pharmacologiques de la prise en charge thérapeutique ne seront rendus possibles qu'après qu'un diagnostic précis aura été porté chez le malade. Un délai moyen de l'ordre de 7 années s'écoule encore entre l'apparition des premiers symptômes et le moment où le diagnostic de spondyloarthrite sera porté [23]. Par ailleurs, un retard de diagnostic est associé à un excès de mortalité dans la spondyloarthrite ankylosante [21].

### 7.2. Stratégie de prise en charge

6) L'objectif de la prise en charge devrait être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité, en tenant compte des différents aspects de la maladie (manifestations axiales, périphériques, extra-articulaires) et des comorbidités. Cet objectif peut nécessiter un suivi rapproché du patient par le rhumatologue jusqu'à ce qu'il soit atteint. Une fois l'objectif atteint, son maintien sera assuré par un suivi régulier et personnalisé (D) (9,7).

Les moyens thérapeutiques variés dont disposent le médecin et le patient pour contrôler l'activité de la maladie permettent dans la plupart des situations d'apporter un bénéfice important, et l'objectif se doit d'être ambitieux dans ce contexte. Comme dans d'autres maladies chroniques, il paraît légitime d'avoir comme objectif thérapeutique l'atteinte d'une rémission, ou au moins d'un faible niveau d'activité, conformément aux recommandations européennes récentes du *treat to target* [11]. Il n'y a actuellement pas de définition, ni de critères opérationnels et consensuels de rémission pour la spondyloarthrite et ses différentes formes phénotypiques. À défaut, il peut être fait appel à la définition de rémission partielle proposée par l'ASAS dans les essais thérapeutiques des AINS [15], ou encore aux seuils d'activité du score ASDAS (un score inférieur à 1,3 définissant une maladie inactive) [24].

L'évaluation par imagerie (IRM en particulier) dans le suivi du malade n'est en revanche pas justifiée à ce jour, dans la mesure où la pertinence de cet examen dans ce but est inconnue. Le traitement initial du malade, au cours de la période entourant la démarche diagnostique et lui faisant immédiatement suite, nécessite un suivi rapproché afin d'évaluer la globalité des atteintes de la maladie et de ses conséquences chez le patient, d'évaluer son évolution sous traitement et d'adapter les modalités de ce dernier, en surveillant sa tolérance.

7) Outre les bénéfices attendus en termes de santé générale, l'arrêt du tabac devrait être proposé puisque son usage est associé à une activité et une sévérité plus marquées de la maladie (C) (9,3).

Les conséquences néfastes du tabagisme en termes cardiovasculaires, de risque néoplasique ou pulmonaire étant par ailleurs déjà reconnues, des arguments supplémentaires justifient encore davantage l'incitation au sevrage chez les malades présentant une spondyloarthrite: en effet, l'usage du tabac a une influence péjorative démontrée sur l'évolution de la maladie (activité de la maladie, HAQ, progression radiographique, plus élevés chez les SpA fumeurs...) [25].

8) La maladie devra être évaluée par le rhumatologue en explorant les différents domaines (activité de la maladie, dépendance au traitement anti-inflammatoire, sévérité (présence d'une coxite, retentissement fonctionnel, atteinte extra-articulaire invalidante, atteinte structurale) et évolution (D) (9,5).

Il n'y a pas actuellement de définition ou de critères reconnus de sévérité de spondyloarthrite. Une activité inflammatoire élevée et persistante, l'absence de réponse thérapeutique peuvent représenter des éléments d'orientation.

Ainsi, une activité (élevée) de la maladie persistante (sous traitement), la nécessité d'une prise continue d'un AINS à dose maximale

pour contrôler les symptômes, un retentissement fonctionnel élevé (évalué par le BASFI, HAQ, difficultés socio-professionnelles), une atteinte structurale (en particulier périphérique) et son évolution, l'existence d'une coxite, d'une atteinte extra-articulaire sévère de la maladie (uvéite antérieure aiguë sévère récidivante, atteinte cardiaque, atteinte pulmonaire) sont considérés par le groupe comme des marqueurs de sévérité de la maladie. Cela est proche des éléments figurant dans le guide de la Haute Autorité de santé pour la prise en charge en affection de longue durée (Tableau 2).

Certains facteurs prédictifs d'évolution sévère ont été proposés par Amor en 1994 et peuvent également être utilisés :

- coxite ;
- VS > 30 mm ;
- faible efficacité des AINS ;
- limitation du (ou « des mobilités du ») rachis lombaire ;
- doigt ou orteil en « saucisse » (dactylite) ;
- oligo-arthrite ;
- début ≤ 16 ans.

L'absence de ces facteurs est prédictive d'une forme bénigne ultérieure de la maladie.

9) Les modalités et la fréquence du suivi seront personnalisées en fonction de la présentation de la maladie, de son évolution et de son traitement, et feront appel à des consultations médicales, des outils d'auto-évaluation et d'éventuels examens complémentaires. L'usage d'au moins un outil d'évaluation de l'activité est nécessaire. L'accès au rhumatologue ou à d'autres spécialistes doit être facilité en cas d'événement intercurrent (poussée articulaire, manifestation extra-articulaire, épisode infectieux, projet de vie...) (D) (9,5).

En raison du caractère variable dans le temps et pour un individu donné de la présentation et de l'activité de la maladie, des difficultés d'en prédire son évolution et de la diversité des traitements médicamenteux qui peuvent être employés dans sa prise en charge, il est impossible de préconiser un rythme ou un type de suivi unique et universellement applicable. Le caractère chronique de cette pathologie justifie toutefois un suivi systématique minimal, par exemple annuel, afin d'évaluer l'évolutivité de la maladie et de dépister ses éventuelles complications ou manifestations nouvelles, évaluer la consommation du système de soins ; ce suivi sera adapté en fonction des symptômes et de l'évolutivité. L'atteinte articulaire de la maladie, axiale et/ou périphérique nécessite l'usage d'un outil adapté à son évaluation et son suivi, qui sera choisi parmi ceux actuellement disponibles [15]. Dans les formes axiales de la maladie, il est recommandé d'employer

le BASDAI (couplé à la CRP) et/ou l'ASDAS pour mesurer l'activité de la maladie, le BASFI pour en évaluer le retentissement fonctionnel. Dans les formes avec atteinte périphérique prédominante ou associée, les comptes articulaires (nombre d'articulations douloureuses et gonflées), des indices d'activité tels que le DAS seront à privilégier, dans le rhumatisme psoriasique, le PASDAS et le PSARC peuvent être utilisés. En cas d'atteinte extra-articulaire, le recours à des outils spécifiques pourra s'avérer intéressant. La survenue éventuelle de certaines atteintes justifie qu'un accès facilité au médecin le mieux habilité à les prendre en charge soit rendu possible au malade, en raison des symptômes occasionnés (douleur en cas d'arthrite, diarrhée en cas de poussée digestive), mais aussi de la gravité potentielle de certaines manifestations (risques de synéchies ou de baisse définitive d'acuité visuelle en cas d'uvéite antérieure aiguë traitée tardivement, par exemple).

### 7.3. Prise en charge non pharmacologique

10) L'information, l'éducation à la santé et l'éducation thérapeutique font partie intégrante de la prise en charge d'un malade atteint de spondyloarthrite (C) (9,8).

Il a ainsi été montré dans le cadre d'une étude ouverte prospective qu'un programme d'éducation thérapeutique de 3 jours (séances d'enseignement, kinésithérapie individuelle et en groupe, échanges...) permettait d'obtenir une amélioration significative des connaissances sur la maladie et des mobilités rachis/hanches [26].

Dans les formes sévères, selon les modalités applicables en France, une demande de prise en charge au titre de l'ALD et d'exonération du ticket modérateur peut être effectuée par le médecin traitant.

La législation de la compensation du handicap et de la médecine du travail pourra être appliquée.

11) Le recours à des associations de malades, de santé ou d'aide peut être utile (D) (9,4).

12) Les exercices à domicile, en particulier les auto-programmes sont efficaces, mais le traitement physique avec exercices supervisés, notamment avec balnéothérapie, individuellement ou en groupe, est à privilégier car plus efficace en cas de manifestations axiales (B) (9,1).

Cette recommandation s'applique en particulier aux patients avec atteinte axiale clinique (limitation de mobilité) ou radiographique.

Les publications récentes sur ce sujet [27–33] confirment l'effet favorable de la rééducation et des auto-programmes sur des indices d'activité et fonctionnels (BASDAI, BASFI). Par exemple, une étude italienne, randomisée et contrôlée a comparé chez 62 patients atteints de spondyloarthrite ankylosante une rééducation (12 séances) associée à 2 réunions d'éducation thérapeutique, à l'éducation thérapeutique seule et à un groupe témoin. Une amélioration significativement plus marquée sur le BASDAI, les mobilités et le BASFI maintenue à 6 mois est observée en cas de rééducation [33].

13) Les atteintes extra-articulaires (psoriasis, uvéites, MICI) doivent être prises en charge en collaboration avec les spécialistes respectifs (D) (9,5).

La décision thérapeutique, le suivi et l'adaptation posologique de certains traitements spécifiques ou l'évaluation de certaines manifestations de la maladie (digestives ou ophtalmologiques, notamment) nécessitent le recours au spécialiste d'organe respectif pour optimiser le contrôle et le pronostic à long terme.

14) Dans le cadre du suivi de cette pathologie chronique, il est important que le rhumatologue s'assure que le dépistage et la prise en charge des comorbidités, y compris l'ostéoporose, soient réalisés selon les recommandations en vigueur (D) (9,2).

**Tableau 2**

Sévérité d'une spondyloarthrite (Guide ALD n° 27 « spondyloarthrite grave » HAS/service des bonnes pratiques professionnelles/décembre 2008) ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

*Une spondyloarthrite est considérée sévère ou grave dès lors qu'elle répond à l'un des critères suivants*

Il existe une manifestation « sévère » évidente

Une arthrite destructrice et tout particulièrement une coxite

Une pathologie sévère extra-articulaire associée

Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sévère

Uvéite à répétition

Atteinte cardiaque (valvulopathie aortique ou mitrale, myocardiopathie, péricardite, bloc auriculo-ventriculaire) sévère liée à la spondyloarthrite

Le médecin constate à au moins deux reprises (à 3 mois d'intervalle), malgré la prise d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée, l'une des manifestations suivantes

Plus de 3 atteintes articulaires inflammatoires simultanées

Activité de la spondyloarthrite : BASDAI > 4 sur une échelle de 0 à 10

Incapacité fonctionnelle importante liée à la spondyloarthrite (en particulier BASFI > 4, sur une échelle de 0 à 10)

Une prise permanente d'AINS à la dose maximale recommandée ou tolérée est nécessaire pour contrôler les symptômes



Les comorbidités sont à prendre en considération dans la spondyloarthrite, comme pour toute maladie inflammatoire chronique. Ces comorbidités sont susceptibles d'être aggravées par la maladie inflammatoire (atteinte cardiovasculaire en particulier), mais sont également des facteurs limitants de l'utilisation de diverses classes thérapeutiques [34].

Il s'agit en particulier des comorbidités cardiovasculaires, mais également de l'ostéoporose, dont la prévalence est augmentée au cours de la spondyloarthrite [35–38]. L'ensemble doit être effectué en collaboration avec le médecin traitant.

#### 7.4. Prise en charge par moyens pharmacologiques conventionnels

15) Les AINS sont indiqués (en l'absence de contre-indication) en première ligne de traitement pharmacologique pour les patients avec une spondyloarthrite symptomatique (A) (10).

Les AINS permettent habituellement un contrôle efficace des signes et symptômes articulaires de la maladie [39,40]. L'effet des AINS est non significatif sur les marqueurs biologiques de l'inflammation [39]; par contre, différents résultats plaident en faveur d'un potentiel effet structural axial des AINS [41]. En cas de contre-indication, l'usage en première intention d'antalgiques et d'un traitement physique sera privilégié. Il est rappelé la variabilité individuelle de la réponse à un AINS donné, justifiant l'essai de plusieurs molécules avant de conclure à une inefficacité des AINS. 16) La prise d'AINS sera adaptée individuellement, avec une posologie et pour une durée minimale nécessaire au contrôle des symptômes. Le choix de l'AINS sera notamment basé sur l'appréciation des risques cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux (C) (9,7).

Les AINS nécessitent une évaluation des risques cardiovasculaire, digestif et rénal avant leur instauration. Certaines molécules ayant un profil de risque différent, le choix de l'AINS sera individuellement modulé par la présence de ces caractéristiques particulières chez le malade, en privilégiant, par exemple un coxib en cas de problème digestif, ou le naproxène si des facteurs de risque cardiovasculaire sont relevés chez le patient. Une surveillance attentive et régulière de leur tolérance sera systématiquement effectuée, et la recherche de la posologie minimale efficace pour contrôler la maladie est préconisée, eu égard aux risques conférés par une prise continue et à pleine posologie [42,43].

17) Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, ou en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance des AINS (D) (9,8).

Il n'y a pas de données récentes de la littérature concernant le traitement antalgique dans la spondyloarthrite [44].

18) Les injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées (D) (9,8).

Les éléments argumentaires figurent dans les recommandations précédentes. Le seul résultat récent est décrit dans le cadre d'une étude non randomisée, où l'infiltration locale de bêtaméthasone ( $n=7$ ) est comparée à l'infiltration d'étanercept dans des cas d'enthésite rebelle. Les deux groupes sont améliorés de façon significative, mais sans différence entre les 2 groupes à 12 semaines [45].

19) La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales de la spondyloarthrite (D) (9,7).

En raison des nombreux et potentiellement sévères effets indésirables, et du peu de données dans la littérature, il n'y a pas de justification à recourir à la corticothérapie générale dans le traitement des manifestations axiales de la spondyloarthrite. La seule étude thérapeutique ayant évalué ce traitement l'a été chez un

nombre limité de malades ( $n=39$ ) en réponse inadéquate aux AINS, avec une forte posologie (50 mg/j versus 20 mg/j versus placebo) [46] et sur une durée brève (2 semaines); les résultats positifs observés seulement avec la plus forte dose ne peuvent par conséquent pas inciter à son usage courant. Il peut, en revanche, être envisagé, en cas de contrôle non satisfaisant de manifestations articulaires périphériques et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou envisageable (contre-indication aux anti-TNF, par exemple) ou de situation particulière (poussée associée à une entérocolopathie, par exemple) de recourir à une corticothérapie générale dont la posologie devra être la plus faible possible. 20) Il n'y a pas d'indication actuelle à un traitement de fond conventionnel (méthotrexate, leflunomide et salazopyrine) pour les manifestations axiales ou enthésitiques isolées (C) (9,3).

Depuis les précédentes recommandations, il n'y a pas eu d'étude argumentant en faveur d'une efficacité de traitements de fond conventionnels sur les manifestations axiales. Pour le méthotrexate, une étude Cochrane publiée en 2013 [47] n'a pas identifié de nouvelle étude depuis 2007. Deux études allemandes randomisées ont comparé étanercept et salazopyrine dans les formes axiales de spondyloarthrite [48–50]; l'étanercept était supérieur à la salazopyrine dans les divers domaines (ASAS20, ASAS 40, rémission partielle) et l'absence de groupe placebo ne permettait pas d'évaluer l'effet de la salazopyrine.

21) Les traitements de fond conventionnels (méthotrexate, leflunomide et salazopyrine) peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique (D) (9,8).

Les arguments scientifiques sont absents [51,52] ou faibles dans ce contexte, mais l'expérience clinique est en faveur d'une efficacité des traitements de fond conventionnels (méthotrexate, leflunomide et salazopyrine); il est possible d'envisager leur usage chez les malades présentant une atteinte articulaire périphérique insuffisamment contrôlée par les AINS et/ou les injections locales de corticoïdes. Le choix de la molécule sera adapté individuellement au profil du patient, avec par exemple, un choix préférentiel en faveur du méthotrexate en cas d'atteinte cutanée psoriasique associée. Le leflunomide et le méthotrexate ont en France l'autorisation d'utilisation dans le rhumatisme psoriasique. Il n'existe pas d'études évaluant l'effet structural sur les articulations périphériques de ces traitements de fond conventionnels. Certains traitements de fond conventionnels (salazopyrine, méthotrexate) peuvent avoir également une efficacité sur des manifestations extra-articulaires (uvéites, atteinte intestinale). Une atteinte enthésitique isolée en revanche ne représente pas une indication en l'absence de données et selon les experts [5,7,8].

#### 7.5. Biomédicaments

22) Les anti-TNF devraient être proposés aux patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel, selon les recommandations présentées dans la Fig. 1 (D) (9,8).

La Fig. 1 résume les recommandations de proposition de traitement anti-TNF en fonction de la présentation clinique (phénotypique) du patient, en cas d'échec ou de réponse insuffisante au traitement classique avec des signes persistants d'activité de la maladie et la présence d'éléments objectifs d'inflammation. En l'absence de ces derniers, c'est l'avis des experts qui est pris en compte. L'existence et l'évolutivité de manifestations extra-articulaires seront également prises en considération. À côté du cadre général, les indications peuvent être modulées en tenant compte de certains éléments, en particulier la consommation d'AINS nécessaire au quotidien, et en tenant compte de la balance bénéfiques/risques de chaque option thérapeutique.

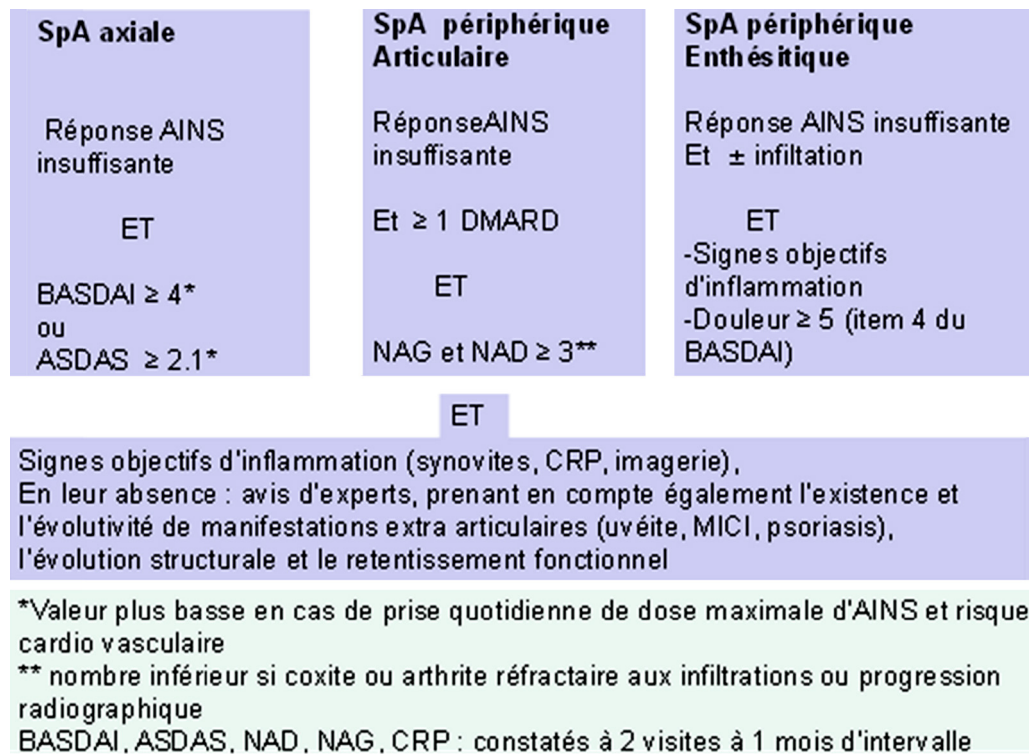


Fig. 1. Indication d'un traitement anti-TNF.

La réponse insuffisante aux AINS peut être définie comme une persistance de la symptomatologie malgré l'utilisation d'AINS à doses maximales, ou une activité persistante de la maladie avec un BASDAI  $\geq 4/10$  ou un ASDAS  $\geq 2,1$  sous traitement AINS.

La mise en route et le suivi du traitement anti-TNF s'effectueront selon les recommandations et conseils de pratique : gestion globale des anti-TNF selon les fiches pratiques du CRI [10] et recommandations SFR/CRI/HAS [53].

Des facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF ont été individualisés dans la spondyloarthrite [54] : la présence d'un syndrome inflammatoire initial (CRP), une activité de la maladie et un indice fonctionnel élevés, le jeune âge, la présence de HLA-B27, l'existence d'une arthrite périphérique, le sexe masculin sont associés de façon indépendante à une réponse clinique ou à un maintien thérapeutique de l'anti-TNF. À l'inverse, l'obésité est un facteur de moins bonne réponse aux anti-TNF, dans la spondyloarthrite ankylosante [55] et dans le rhumatisme psoriasique [56]. La présence de l'un ou plusieurs de ces éléments peut ainsi représenter un argument supplémentaire vis-à-vis de la décision d'instauration d'un traitement anti-TNF. Leur absence ne doit cependant pas faire renoncer à ce traitement si les conditions d'indication sont remplies.

En effet, les différents anti-TNF actuellement disponibles dans cette indication ont montré leur efficacité dans diverses formes de la maladie [17,57–59] sur les signes et symptômes de la maladie, la qualité de vie, la productivité, la densité minérale osseuse. Le profil de tolérance des agents anti-TNF dans la spondyloarthrite est superposable à celui des anti-TNF en général [10,53]. Il faut signaler la possibilité de survenue d'effets « paradoxaux » [57], correspondant à la survenue sous traitement anti-TNF de manifestations habituellement traitées par les anti-TNF (par exemple, survenue d'une uvéïte, d'un psoriasis ou d'une maladie de Crohn de novo sous anti-TNF, alors que la

spondyloarthrite est bien contrôlée sur le plan rhumatologique par le traitement).

Il n'y a pas de nécessité de co-prescription systématique d'un DMARD en association à l'anti-TNF [60]. Les études pivot ont démontré l'efficacité en monothérapie des anti-TNF, il n'y a donc pas d'argument actuel d'augmentation d'efficacité en associant un DMARD à l'anti-TNF dans la spondyloarthrite. Cela est également vrai pour le rhumatisme psoriasique [61]. L'indication d'un DMARD associé dans le but de réduire l'immunogénicité (en particulier, des anticorps monoclonaux) fait l'objet de débats et d'études en cours.

En effet, il peut survenir une immunisation anti-biomédicament (*anti-drug antibodies* ou ADAb) plus fréquente avec les anticorps monoclonaux, souvent associée à une augmentation de fréquence de réactions (en particulier réactions à la perfusion) et à une diminution d'efficacité [62].

Dans tous les cas, l'indication est à poser en prenant en compte le rapport bénéfice/risque individuel.

23) La réponse thérapeutique du traitement anti-TNF sera évaluée après au moins 3 mois à l'aide de critères mesurables d'activité (D) (9,1).

Ces critères peuvent être : la réduction de consommation d'AINS : score ASAS d'AINS [63], ou pourcentage de journées sans prise d'AINS ; la réduction du BASDAI de 50% ou diminution de 2 unités ; réduction de plus de 1,1 de l'ASDAS [24], ou encore réponse ASAS 20, ASAS 40 ou rémission partielle ASAS [15] ; DAS : réponse EULAR, en cas d'atteinte articulaire périphérique. Le suivi du syndrome inflammatoire initial peut également faire partie de l'évaluation. L'efficacité s'évalue sur les signes et symptômes. Il n'y a pas lieu de refaire, en pratique courante, une évaluation d'imagerie (IRM ou radiographie standard, par exemple) pour évaluer la réponse thérapeutique. Un possible effet structural radiographique repose à ce jour sur un nombre limité d'études [64].

L'effet sur les manifestations extra-articulaires sera également observé.

En parallèle de la réponse clinique, il sera également tenu compte de la tolérance pour la décision de la poursuite du traitement.

24) En cas d'inefficacité primaire ou secondaire à un anti-TNF, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'arguments démontrant formellement l'intérêt de l'augmentation de la posologie. Il est justifié de discuter, après avoir reconsidéré le diagnostic de spondyloarthrite et éliminé un diagnostic différentiel ou une complication de la maladie, la rotation pour un autre anti-TNF (D) (9,7). La rotation vers un second anti-TNF peut être bénéfique, en particulier en cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF (C) (9,7).

En effet, différentes études ont montré l'absence d'intérêt des fortes doses d'anti-TNF, pour l'étanercept ; notamment les études PRESTA dans le rhumatisme psoriasique [65] et LOADET dans la spondylarthrite ankylosante [66] n'ont pas mis en évidence de supériorité d'efficacité de la posologie double versus la posologie habituelle à l'instauration du traitement.

Dans une telle situation, le monitoring par dosage du taux sérique de biomédicament, et éventuellement la recherche d'anticorps anti-biomédicament pourraient permettre une analyse plus précise et une adaptation de posologie [67].

En cas de non-réponse, il convient de s'assurer que la symptomatologie est en rapport avec l'activité inflammatoire de la spondyloarthrite.

La proposition de rotation s'appuie sur des données observationnelles issues de cohortes et registres pour les spondyloarthrites axiales [68,69], et pour le rhumatisme psoriasique [70]. Ces travaux montrent que le taux de maintien d'un second agent anti-TNF est proche, mais inférieur à celui de l'utilisation en première ligne ; par contre, le taux de maintien d'un troisième anti-TNF est moins bon.

25) En cas de rémission ou faible activité maintenue au moins 3 à 6 mois sous anti-TNF, l'espacement progressif des administrations ou la réduction de posologie du traitement peut être envisagé (C) (9,6).

Différents travaux ont montré la possibilité d'espacement des injections, ou de réduction de posologie, chez les patients en rémission stable et prolongée [71–73]. Cette adaptation, à impact économique favorable, doit se faire de façon progressive et avec un suivi clinique, du fait du risque de poussée lors de la réduction de la posologie du biomédicament ; dans ce cas, il conviendra de revenir au rythme ou à la posologie préalables.

26) Il n'y a pas d'argument en faveur d'une différence d'efficacité entre les divers anti-TNF sur les manifestations axiales ou périphériques/enthésitiques, mais en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) active, une différence de l'efficacité sur les manifestations digestives doit être prise en compte (D) (9,7).

Nous ne disposons pas d'étude comparative face-face de différents agents anti-TNF dans la spondyloarthrite, il n'y a donc pas d'élément de hiérarchie entre les différents anti-TNF. Parmi les anti-TNF, seuls les anticorps monoclonaux anti-TNF ont démontré une efficacité sur les manifestations inflammatoires digestives.

27) Il n'y a pas d'argument actuel en faveur de l'utilisation d'autres biomédicaments non anti-TNF, dans les formes axiales de spondyloarthrite (D) (9,6).

En cas d'échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, il n'y a pas actuellement d'alternative [74]. L'abatacept n'a pas démontré d'efficacité [75] ; pour le rituximab, il n'y a pas d'efficacité après échec d'un anti-TNF, l'efficacité restant à évaluer dans les formes à manifestations articulaires périphériques, naïves de biomédicaments [76–78]. Pour les anti IL-6, les études rétrospectives sont non convaincantes [79], et les études contrôlées

négatives [80]. Diverses options sont en cours d'étude dans la spondyloarthrite et le rhumatisme psoriasique : anti IL-17 (sécukinumab) [81,82], anti IL-23 (ustékinumab) [83], aprémilast [84,85]. L'ustékinumab (anti p40 IL-12/23) a obtenu une autorisation dans le traitement du rhumatisme psoriasique en réponse inadéquate au traitement conventionnel.

## 7.6. Moyens chirurgicaux

28) L'arthroplastie totale peut être proposée chez les patients avec douleur réfractaire et gêne fonctionnelle sévère, avec lésion articulaire structurale, indépendamment de l'âge (D) (10).

Cette recommandation concerne essentiellement l'articulation coxo fémorale [86]. Le risque de survenue d'ossification périprothétique post-opératoire ultérieure est à évaluer.

29) L'ostéotomie rachidienne peut exceptionnellement être envisagée chez les patients avec déformation rachidienne invalidante sévère (D) (9,2).

Il s'agit d'indications devenues exceptionnelles, avec pour objectif la récupération de l'horizontalité du regard. Les résultats en termes d'amélioration fonctionnelle sont intéressants ; il s'agit cependant d'une chirurgie difficile, avec des risques spécifiques (intubation, complications vasculaires et neurologiques).

30) En cas de fracture rachidienne récente, ou n'évoluant pas vers la consolidation, un chirurgien du rachis devrait être consulté. En cas de modification significative et/ou brutale de la symptomatologie, d'autres causes en dehors de l'inflammation, telle une fracture du rachis, devraient être envisagées et faire réaliser une évaluation appropriée, incluant l'imagerie (D) (9,7).

Ces fractures survenant sur un rachis ankylosé exposent au risque d'instabilité, avec complications neurologiques secondaires. Il faut tenir compte du contexte possible d'ostéoporose sur un terrain de spondyloarthrite. Il convient de distinguer les fractures vertébrales ostéoporotiques banales (peu à risque) des fractures plus spécifiques sur rachis ankylosé : fractures trans-discales et fractures trans-corporales.

Il faut insister sur l'intérêt du suivi des patients et de l'analyse des symptômes dans le cadre de ce suivi.

## 8. Agenda de recherche

Plusieurs questions non résolues ont été soulevées par le groupe de travail concernant la prise en charge de la spondyloarthrite :

- définition et critères de rémission dans la spondyloarthrite (en fonction des diverses formes phénotypiques) ;
- définition et critères d'une poussée de la maladie (en fonction des diverses formes phénotypiques) ;
- définition et critères de sévérité de la spondyloarthrite ;
- place de l'atteinte structurale, en particulier axiale, dans l'évaluation de la maladie et de la réponse thérapeutique ;
- place des dosages de biomédicaments et de recherche d'anticorps anti-biomédicament dans l'adaptation thérapeutique.

Après la diffusion de ces recommandations, le groupe de travail a prévu une réunion d'évaluation à 2 ans (2016) en vue d'étudier leur impact, et d'envisager, en fonction de l'actualité, une date de révision de ces recommandations.

## Déclaration d'intérêts

D.W. effectue des interventions ponctuelles pour AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche-Chugai, Amgen, Nordic Pharma, UCB, SOBI et Sanofi-Aventis, et déclare des intérêts indirects dans Abbvie, Pfizer, Roche-Chugai, Servier et MSD.



C.L. effectue des interventions ponctuelles pour Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Roche-Chugai et UCB.

P.C. effectue des interventions ponctuelles pour Abbvie, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, Roche-Chugai et UCB. Il déclare également des intérêts indirects (dont subvention ou versement à association) dans Pfizer et Roche-Chugai.

P.G. effectue des interventions ponctuelles pour Abbvie, BMS, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche-Chugai et UCB. Il déclare également des intérêts indirects (dont subvention ou versement à association) dans Abbvie, BMS, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche-Chugai et UCB.

B.C. déclare des liens durables ou permanents avec MSD, Pfizer, Roche-Chugai et UCB, ainsi que des intérêts indirects (dont subvention ou versement à association) dans Pfizer et Roche-Chugai. Il effectue également des interventions ponctuelles pour Abbvie, BMS, Cellegen, Lilly, Nordic, Novartis et Vertex.

F.G. effectue des interventions ponctuelles pour GSK (comité scientifique), Pfizer (congrès), et perçoit une subvention de Expansciences et Merck, Sanofi.

C.H. effectue des interventions ponctuelles pour Abbvie, Pfizer, Roche, UCB, MSD et BMS. Il perçoit également une subvention de Expansciences, Merck et Sanofi.

C.M. effectue des interventions ponctuelles pour Abbvie, BMS, Janssen, MSD, Pfizer et Roche-Chugai, UCB. Il déclare également des intérêts indirects dans Abbvie, Pfizer, Roche-Chugai et UCB.

M.D. perçoit des honoraires reçus à titre personnel pour une participation à des activités de consultant ou d'orateur lors de symposiums satellites organisés par les laboratoires Pfizer, Abbvie, UCB, Eli-Lilly, Sanofi-Aventis, Roche et Novartis, dans le domaine des spondyloarthrites. Le service de rhumatologie de l'hôpital Cochin, auquel il est rattaché, a par ailleurs perçu des bourses de recherche dans le cadre de la spondyloarthrite afin de mener des essais thérapeutiques avec les laboratoires Pfizer, Abbvie, UCB, Eli-Lilly, Sanofi-Aventis, Roche, Novartis, Celgene et Merck. Enfin, Maxime Dougados est le principal investigateur de la cohorte DESIR, menée grâce à une bourse de recherche des laboratoires Pfizer.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Remerciements

Groupe de lecture :

- Pr Isabelle Chary-Valckenaere, rhumatologue, CHU de Nancy ;
- Dr Emmanuelle Dernis rhumatologue, CH de Le Mans ;
- Pr Antoine Feydy, radiologue, hôpital Cochin, Paris ;
- Pr Maria Antonietta D'Agostino, rhumatologue, hôpital A. Paré, Boulogne ;
- Pr Thao Pham, rhumatologue, CHU de Marseille ;
- Pr Philippe Gaudin, rhumatologue, CHU de Grenoble ;
- Pr Alain Saraux, rhumatologue, CHU de Brest ;
- Pr Thierry Schaefferbeke, rhumatologue, CHU de Bordeaux ;
- Dr Jean-Marie Berthelot, rhumatologue, CHU de Nantes ;
- Pr Maxime Breban, rhumatologue, hôpital A. Paré, Boulogne ;
- Dr Laurent Grange, rhumatologue, CHU de Grenoble ;
- Dr Laure Gossec, rhumatologue, hôpital de la Pitié, Paris ;
- Dr Jean-Charles Balblanc, rhumatologue, CH de Belfort ;
- Dr Pierre Decavel, spécialiste MPR, CHU de Besançon ;
- Dr Anne Chevrolet, spécialiste MG, cabinet de médecine générale, Noidans-le-Ferroux ;
- Dr Patrick Kremer, rhumatologue, cabinet de rhumatologie, Colmar ;
- Dr Jean-Marie Laurain, chirurgie du rachis, clinique Saint-Vincent, Besançon.

**Support financier :** la Société française de rhumatologie a participé à la prise en charge de l'organisation de la réunion du groupe de travail, ainsi que des frais de publication et traduction.

## Références

- [1] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
- [2] van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905–8.
- [3] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839–42.
- [4] Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1172–6.
- [5] van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1388–96.
- [6] Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1378–87.
- [7] Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12.
- [8] Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319–26.
- [9] Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74:638–46.
- [10] Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011;78:15–85.
- [11] Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6–16.
- [12] Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- [13] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, 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;68:777–83.
- [14] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25–31.
- [15] Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:ii1–44.
- [16] Claudepierre P, Wendling D, Breban M, et al. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name? *Joint Bone Spine* 2012;79:534–5.
- [17] Wendling D, Prati C, Claudepierre P, et al. Non-radiographic spondyloarthritis: a theoretical concept or a real entity? *Joint Bone Spine* 2012;79:531–3.
- [18] Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Overdiagnosing early spondyloarthritis: what are the risks? *Joint Bone Spine* 2013;80:446–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.04.010>.
- [19] Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520–7.
- [20] Prati C, Claudepierre P, Pham T, et al. Mortality in spondylarthritis. *Joint Bone Spine* 2011;78:466–70.
- [21] Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921–5.
- [22] Bakland G, Gran JT, Becker-Merok A, et al. Work disability in patients with ankylosing spondylitis in Norway. *J Rheumatol* 2011;38:479–84.
- [23] Wendling D, Claudepierre P, Prati C. Early diagnosis and management are crucial in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013;80:582–5.
- [24] Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47–53.
- [25] Wendling D, Prati C. Spondyloarthritis and smoking: towards a new insight into the disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:511–6.



- [26] Sudre A, Figueredo IT, Lukas C, et al. On the impact of a dedicated educational program for ankylosing spondylitis: effect on patient satisfaction, disease knowledge and spinal mobility, a pilot study. *Joint Bone Spine* 2012;79:99–100.
- [27] Eppeland SG, Diamantopoulos A, Soldal DM, et al. Short term in-patient rehabilitation in axial spondyloarthritis – the results of a 2-week program performed in daily clinical practice. *Biomed Chromatogr Res Notes* 2013;6:185.
- [28] Kjekten I, Bø I, Rønningen A, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial. *Rehabil Med* 2013;45:260–7.
- [29] Ciprian L, Lo Nigro A, Rizzo M, et al. The effects of combined spa therapy and rehabilitation on patients with ankylosing spondylitis being treated with TNF inhibitors. *Rheumatol Int* 2013;33:241–5.
- [30] Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L, et al. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. *Clin Rheumatol* 2012;31:91–7.
- [31] Altan L, Korkmaz N, Dizdar M, et al. Effect of pilates training on people with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012;32:2093–9.
- [32] Staalesen Strumse YA, Nordvåg BY, Stanghelle JK, et al. Efficacy of rehabilitation for patients with ankylosing spondylitis: comparison of a four-week rehabilitation programme in a Mediterranean and a Norwegian setting. *J Rehabil Med* 2011;43:534–42.
- [33] Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, et al. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:1335–42.
- [34] van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:523–38.
- [35] van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2012;31:1529–35.
- [36] Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol* 2012;39:1987–95.
- [37] Del Puente A, Esposito A, Parisi A, et al. Osteoporosis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:36–8.
- [38] Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R108.
- [39] Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology* 2010;49:1317–25.
- [40] Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:536–41.
- [41] Wendling D. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have disease-modifying effects in spondyloarthritis? *Joint Bone Spine* 2013;80:563–4.
- [42] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
- [43] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013 [doi:pii: S0140-6736(13)60900-9].
- [44] Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008886.
- [45] Huang Z, Cao J, Li T, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:642–9.
- [46] Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- [47] Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004524.
- [48] Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590–6.
- [49] Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1543–51.
- [50] Braun J, Pavelka K, Ramos-Remus C, et al. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement. *J Rheumatol* 2012;39:836–40.
- [51] Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368–77.
- [52] Dougados M. Methotrexate in peripheral spondyloarthritis including psoriatic arthritis: a need for further evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1343–4.
- [53] Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Joint Bone Spine* 2013;80:574–81.
- [54] Arends S, van der Veer E, Kallenberg CG, et al. Baseline predictors of response to TNF- $\alpha$  blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:290–8.
- [55] Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F, et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R115.
- [56] di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:141–7.
- [57] Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013;33:2199–213.
- [58] Dougados M, Combe B, Braun J, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430–5.
- [59] Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1687–96.
- [60] Mulleman D, Laufféron F, Wendling D, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R82.
- [61] Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, 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;73:123–7.
- [62] Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1955–60.
- [63] Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249–51.
- [64] Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645–54.
- [65] Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010;340:c147.
- [66] Navarro-Sarabia F, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1828–37.
- [67] Mulleman D, Ducourau E, Paintaud G, et al. Should anti-TNF- $\alpha$  drug levels and/or anti-drug antibodies be assayed in patients treated for rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2012;79:109–12.
- [68] Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1149–55.
- [69] Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:714–20.
- [70] Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2013;65:1213–23.
- [71] Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, et al. Dosage adjustment of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2012;39:1418–23.
- [72] Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30:993–6.
- [73] Wendling D, Prati C, Goupille P, et al. Optimizing TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with spondyloarthritis: why and how? *Joint Bone Spine* 2011;78:225–7.
- [74] Wendling D. Are there new emerging drugs for ankylosing spondylitis or spondyloarthritis? *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18:5–7.
- [75] Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1108–10.
- [76] Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:1290–7.
- [77] Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. *Ann Rheum Dis* 2013;72:305–6.
- [78] Wendling D, Dougados M, Berenbaum F, et al. Rituximab treatment for spondyloarthritis. A nationwide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology. *J Rheumatol* 2012;39:2327–31.
- [79] Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R53.
- [80] Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].

- [81] McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- [82] Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1705–13.
- [83] McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–9.
- [84] Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1475–80, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201915>.
- [85] Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3156–67.
- [86] Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estévez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:448–54.