

Traitement des Spondylo-arthrites axiales et périphériques Etat des lieux et perspectives

Yves Maugars



AINS

Niveau de preuve: 1

Test inclus dans critères d'Amor (à prendre avec discernement)

Pas de différence prouvée entre les différents AINS et avec les anti-Cox2 sélectifs (mais variations individuelles)

Efficacité rapide et prolongée (mais **variations dans le temps** liées au RIC plus qu'à un échappement)

Efficacité surtout **axiale**, également sur **enthésite** et en **périphérie**

Non contre-indiqués si MICI en rémission

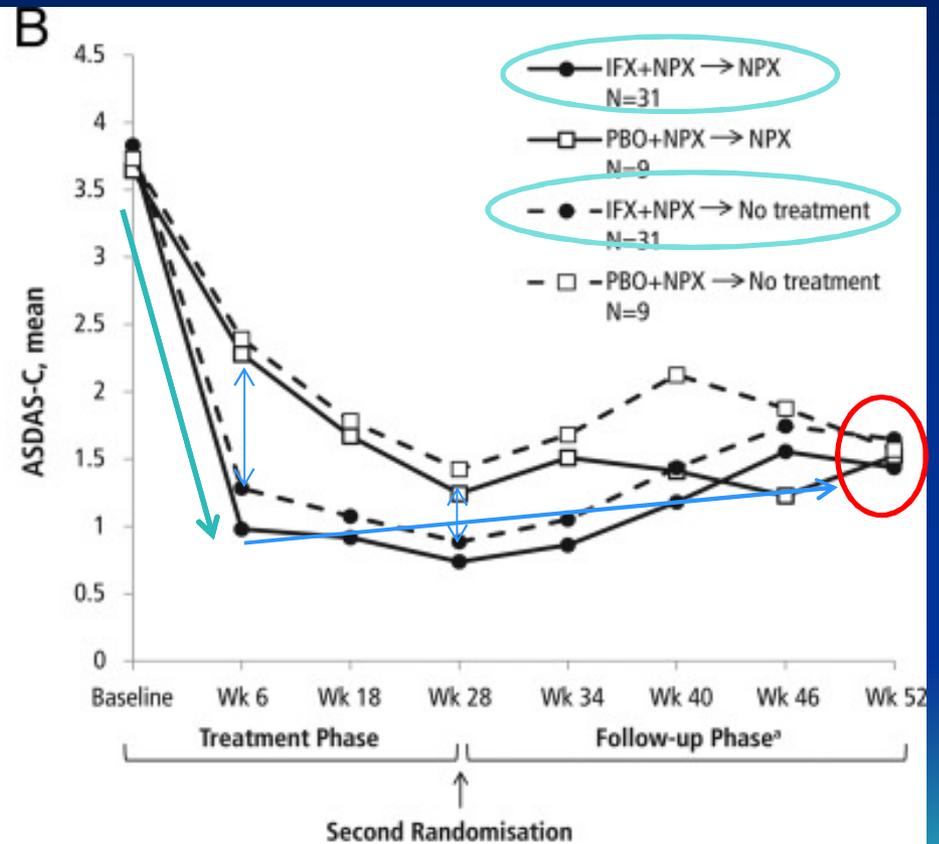
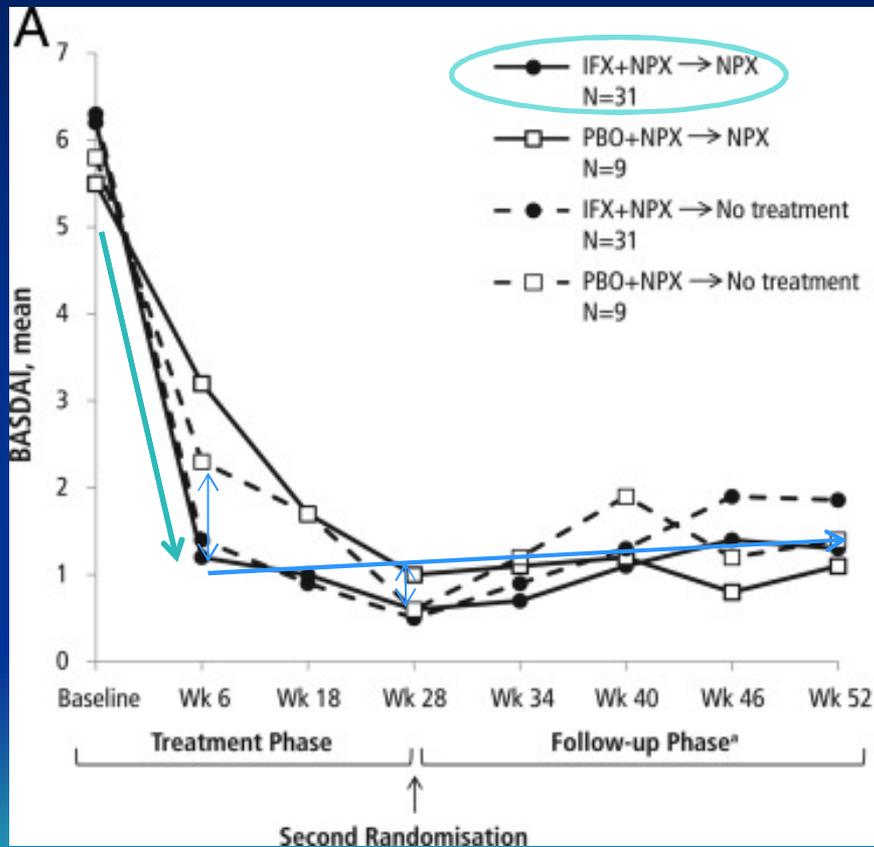
Recours au long cours: **dose mini efficace** requise

Tolérance: digestive cardiovasculaire rénale (patients + âgés)

Pourraient réduire la progression des syndesmophytes

Mais aucune donnée sur la diminution de la raideur clinique

AINs versus anti-TNF et relais ou non par AINS



CORTICOIDES

Peu discutés en **injections locales**

intra-articulaires

sacro-iliaques

enthésites

Bien qu'en fait peu d'études randomisées

Réputés efficaces par voie générale en périphérique

seulement à fortes doses en axial

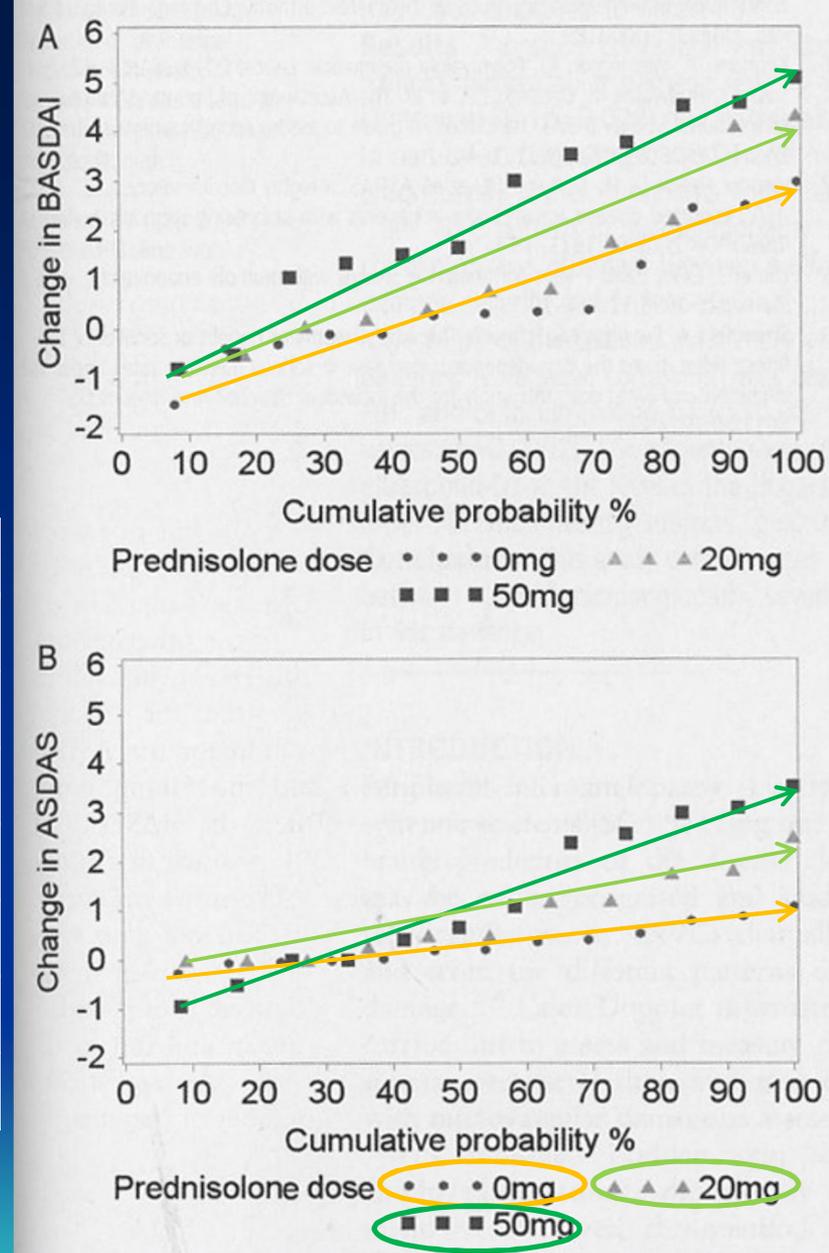
pas d'étude en périphérique

risque **d'ostéoporose axiale** ultérieurement aggravé

CORTICOIDES

Amélioration (chiffre positif) comparant Pbo
 PRED20 et PRED40 sur 2 semaines

	Pbo (13)	Cort20 (11)	Cort40 (12)
AS-DAS	0,34	1,16*	1,56*
ASAS20	23	39	58
ASAS40	15	27	33
BASDAI	0,66	1,19	2,39*
BASFI	0,74	0,94	1,76
Douleur	1,22	1,83	3,25
CRP	3,19	19,94*	15,58*



TRAITEMENTS DE FOND SALAZOPYRINE

Efficace **modérément en périphérique**

Inefficace en axial

Inefficace sur les enthésites et les dactylites

Cochrane review 2005 (11 études)

diminution de la raideur matinale et de la VS

pas d'efficacité sur la douleur

pas d'efficacité sur la fonction

pas d'efficacité sur les enthèses axiales et les dactylites

TRAITEMENTS DE FOND METHOTREXATE

METANALYSE COCHRANE

rien de significatif, mais seulement petites séries analysables

	n	Différence moyenne	IC
Avis patient	84	0,12	-0,31/0,55
Douleur noct	51	0,56	-0,90/2,02
BASDAI	63	0,96	-1,22/3,14
Art périph	35	1,19	-0,60/2,36
Doul axiale	35	-0,90	-2,64/0,84
Enthésite	51	2,18*	0,01/4,35
HAQ	35	0,00	-0,30/0,30
CRP	79	0,04	-0,40/0,48

BIOETHERAPIES

5 AMM pour 5 anti-TNF

Infliximab (SA axiale et périph, rhum pso, Crohn +)

Etanercept (SA axiale et périph, rhum pso, Crohn -)

Adalimumab (SA axiale et périph, rhum pso, Crohn +)

Certolizumab (SA axiale et périph, rhum pso, Crohn -)

Golimumab (SA axiale et périph, rhum pso, Crohn -)

Anti-TNF

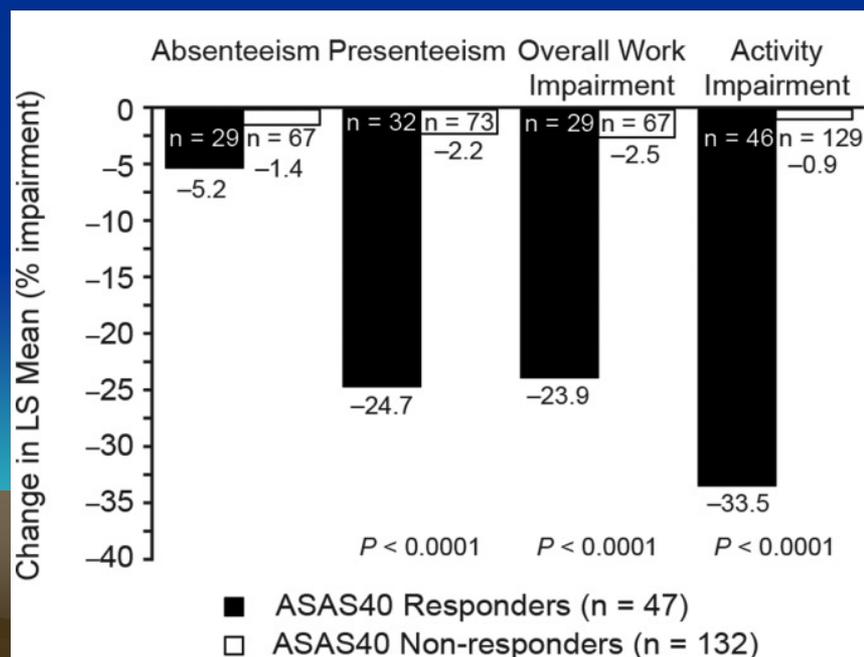
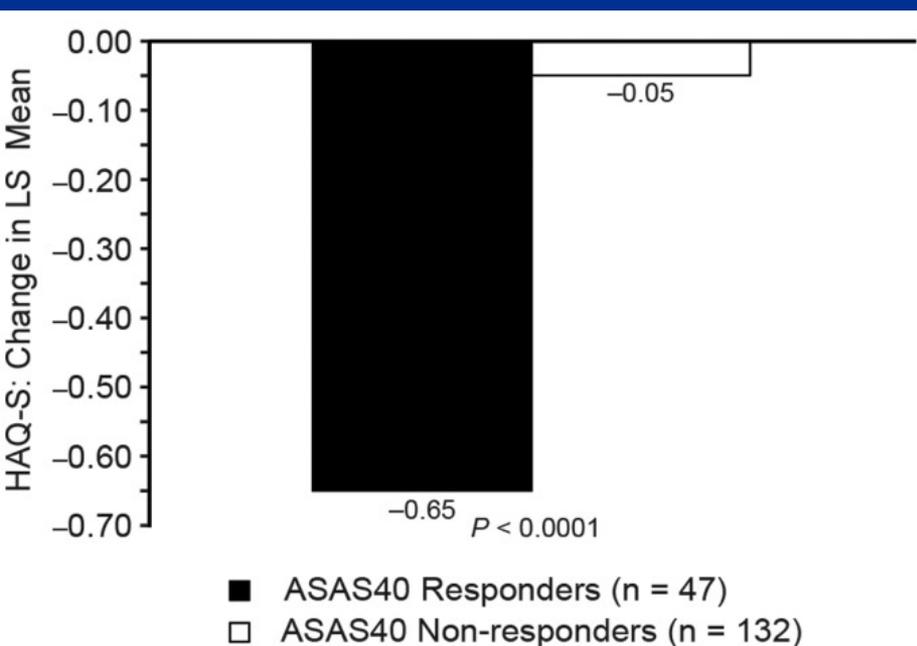
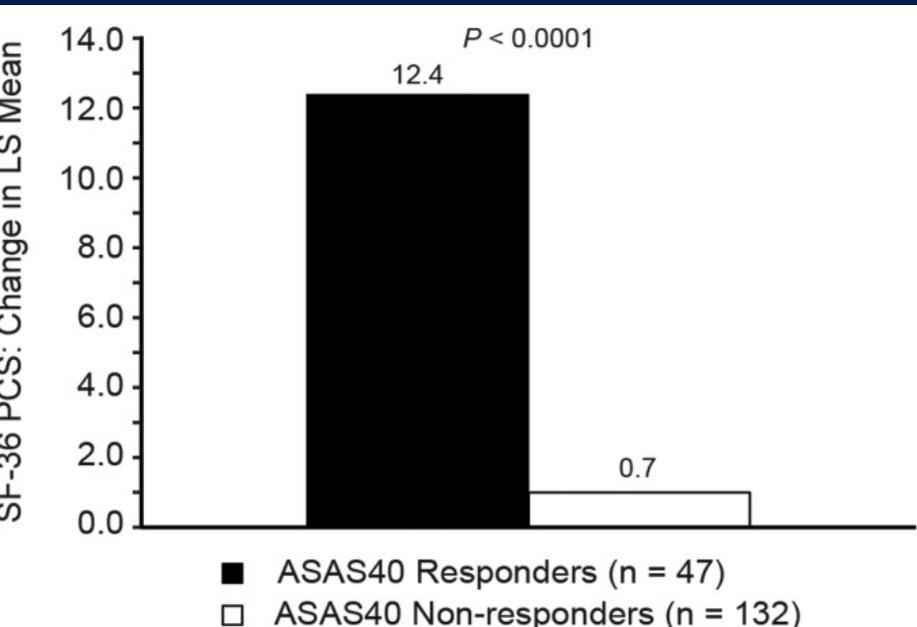
Rôle central

Efficacité axiale et périphérique, enthésite et dactylite

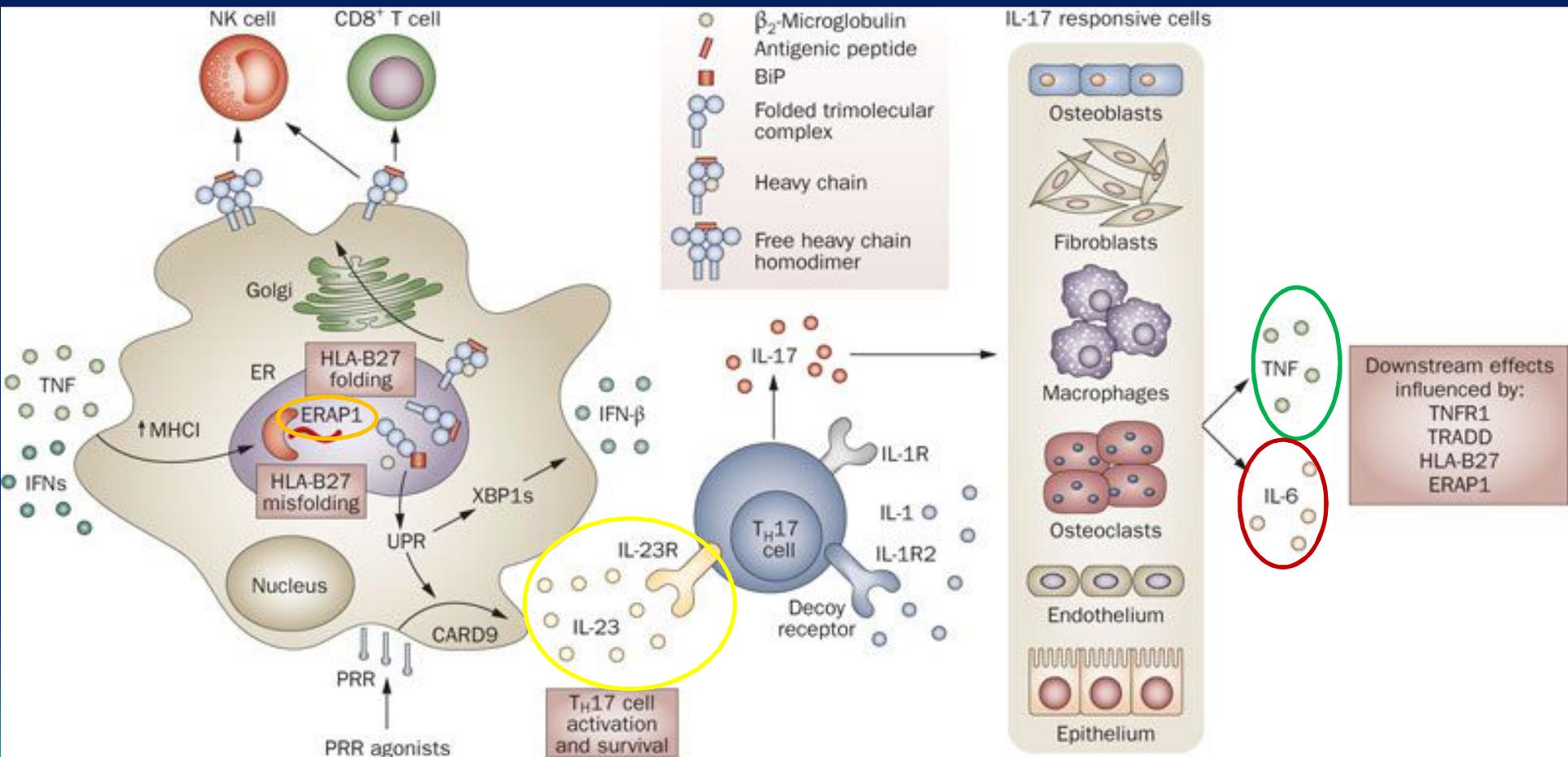
Efficacité surtout si homme **jeune** et SA plus **récente**
CRP élevée
Sacroiliite patente
HLA B27

Efficacité sur la douleur et les paramètres inflammatoires +++
Mais efficacité sur la fonction encore peu claire

Anti-TNF et Spondyloarthritis Adalimumab: Qualité de vie



Voies de l'IL17



IL23/IL12

Rôle de l'IL23 chez la souris +++

aortite / valvulopathie / polyarthrite / enthésite

efficacité des anti-IL17 et des anti-IL22

Dimère IL23-p19 et IL12-p40

Sécrétée lors des inflammations dues à des **INFECTIONS**

Ac anti-P40 et P19 = **Ustékinumab** (Stelara*) ou **Briakinumab**

bloque IL23 et IL12

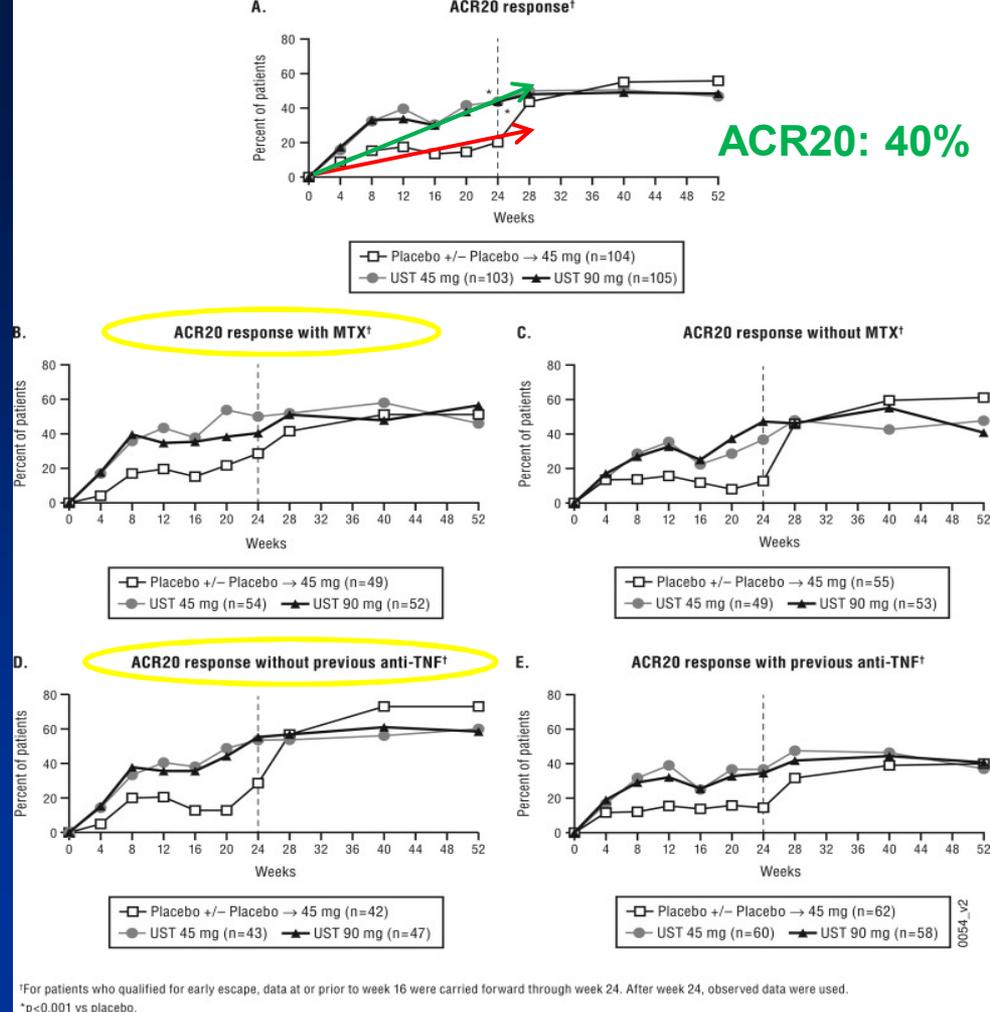
très efficace sur le **psoriasis cutané (U+B)**

efficace dans le **rhumatisme psoriasis** (U phase 3) et le **Crohn**

en cours dans la SA (phase 3)

Ac anti-P19 (spécifique IL23): phase 3 (MK-3222 ou CNPO1959)

Ustekinumab et rhumatisme psoriasique phase 3



Pbo

Pbo puis U45

U45

U90

BASDAI response[‡]

BASDAI20

10/18 (55.6)

15/25 (60.0)

11/21 (52.4)

26/46 (56.5)

BASDAI50

1/18 (5.6)

7/25 (28.0)

8/21 (38.1)*

15/46 (32.6)**

BASDAI score < 3

1/18 (5.6)

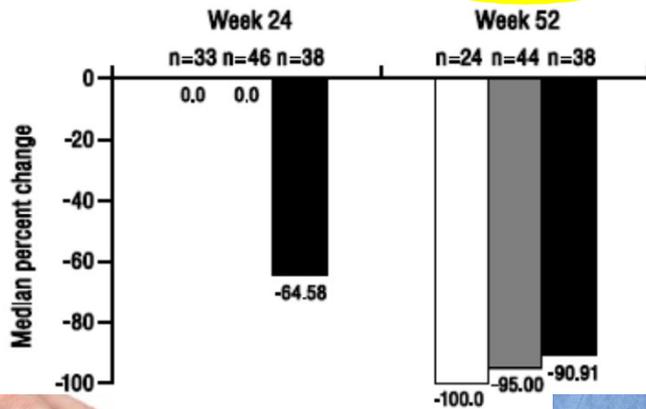
8/25 (32.0)

6/21 (28.6)

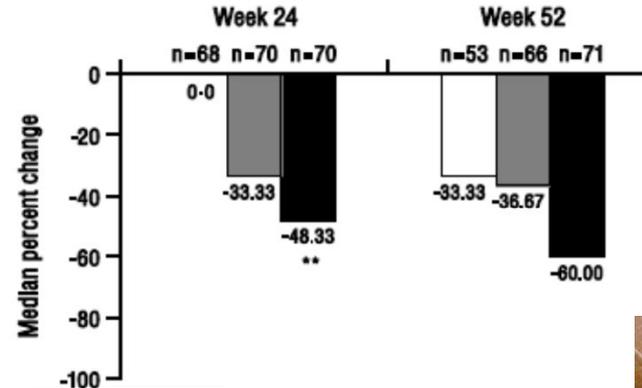
14/46 (30.4)

Ustekinumab et rhumatisme psoriasique phase 3

A. Median percent change in dactylitis score^{†,‡}



B. Median percent change in enthesitis score^{†,‡}



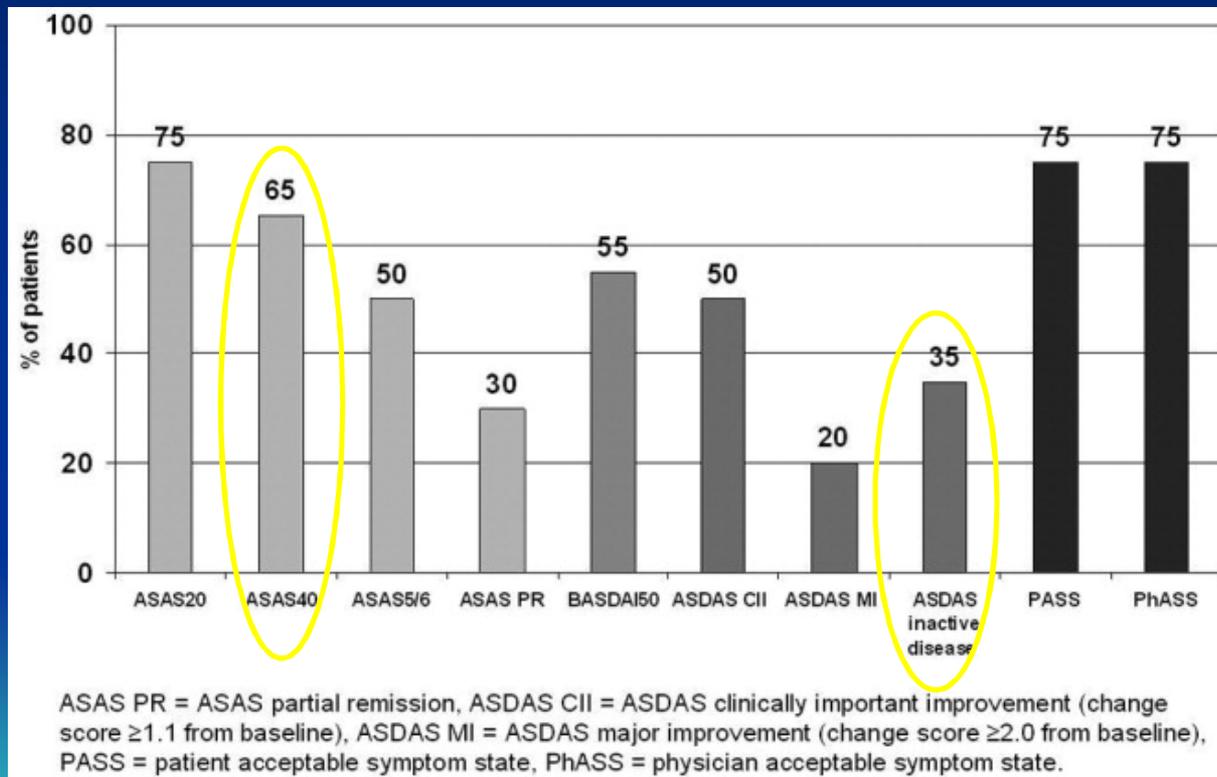
Placebo +/- Placebo → 45 mg
 UST 45 mg UST 90 mg

Placebo +/- Placebo → 45 mg
 UST 45 mg UST 90 mg

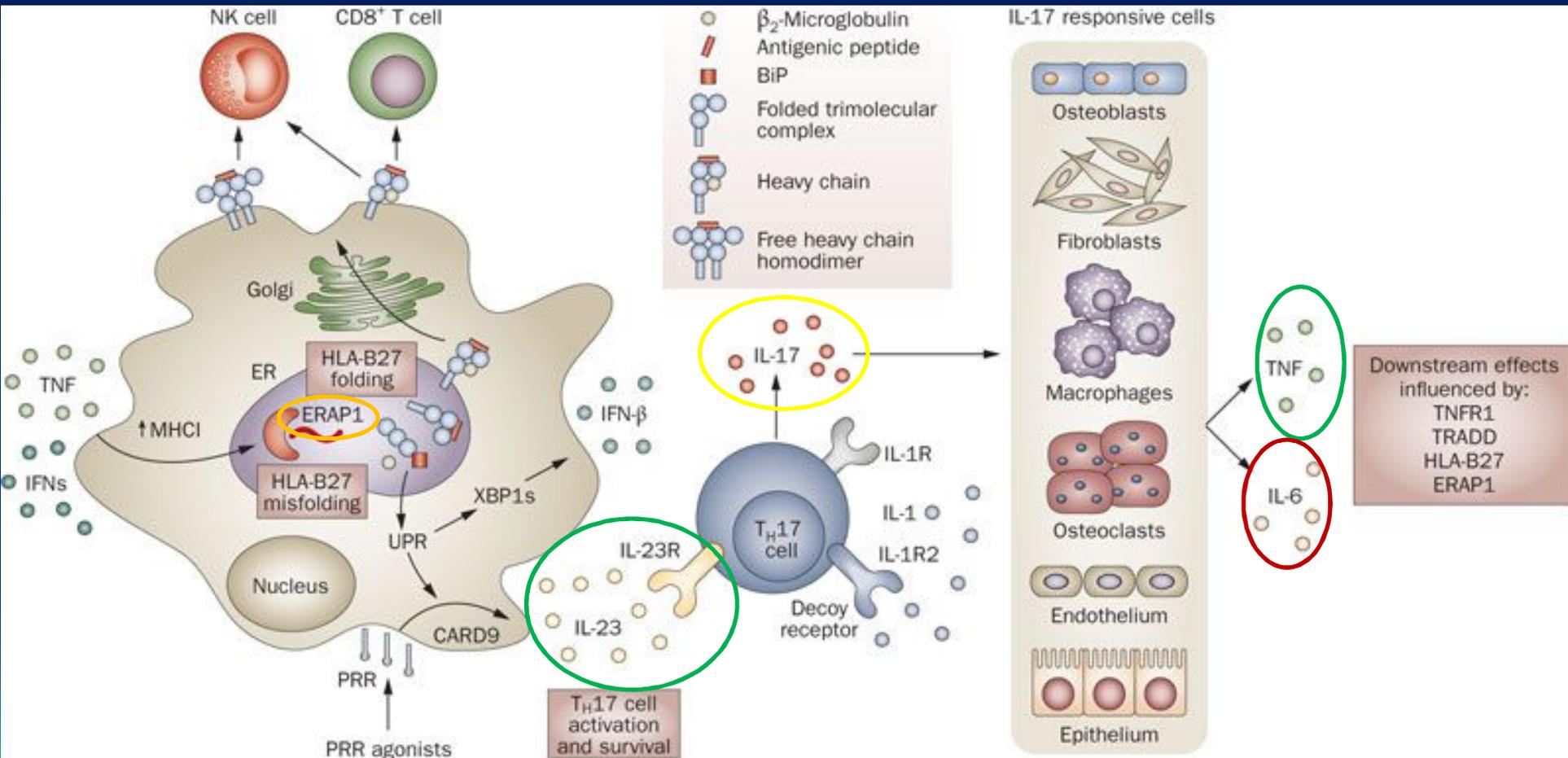


Ustekinumab et rhumatisme psoriasique axial (TOPAS)

Étude ouverte (n=20)



Voies de l'IL17



Voies de l'IL17

Développement d'AC anti IL17

Sécukinumab (anti-IL17A)

efficacité +++ pour le **psoriasis cutané**, le **rhumatisme psoriasique** et la **spondyloarthrite axiale**

Ixékizumab (anti-IL17A)

efficacité +++ pour le **psoriasis cutané**, le **rhumatisme psoriasique**

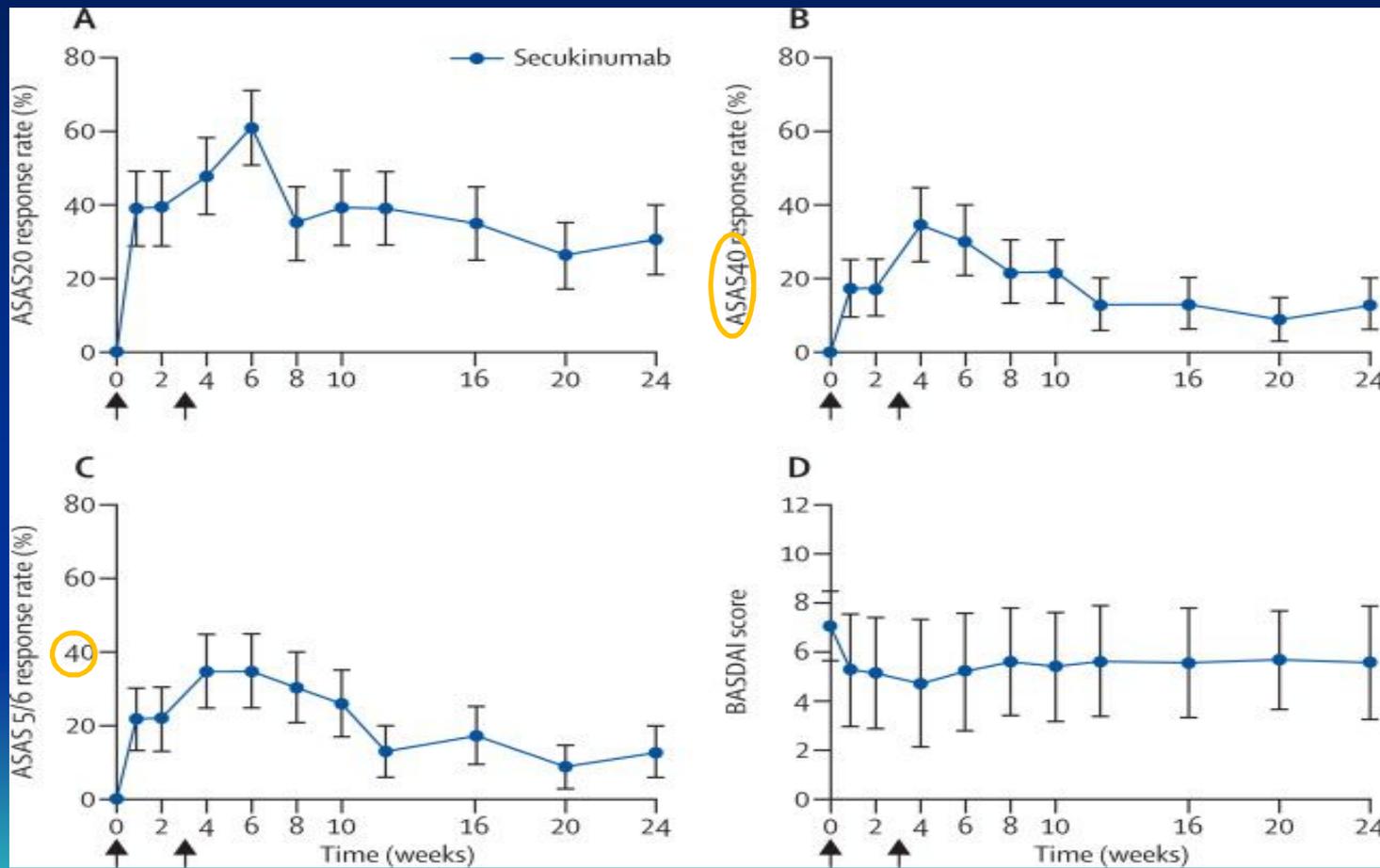
Bimékizumab (anti-IL17 A et E)

efficacité +++ pour le **psoriasis cutané**, le **rhumatisme psoriasique**

Brodalumab (anti-IL17ra)

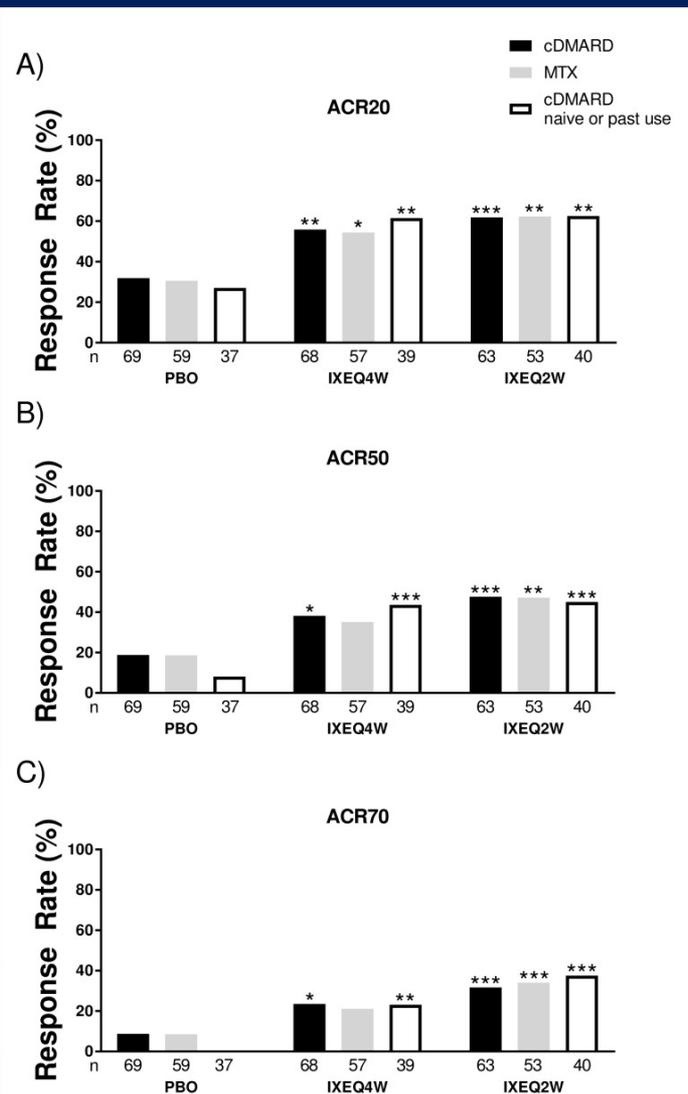
efficacité +++ pour le **psoriasis cutané**, le **rhumatisme psoriasique**

Secukinumab et spondyloarthrite

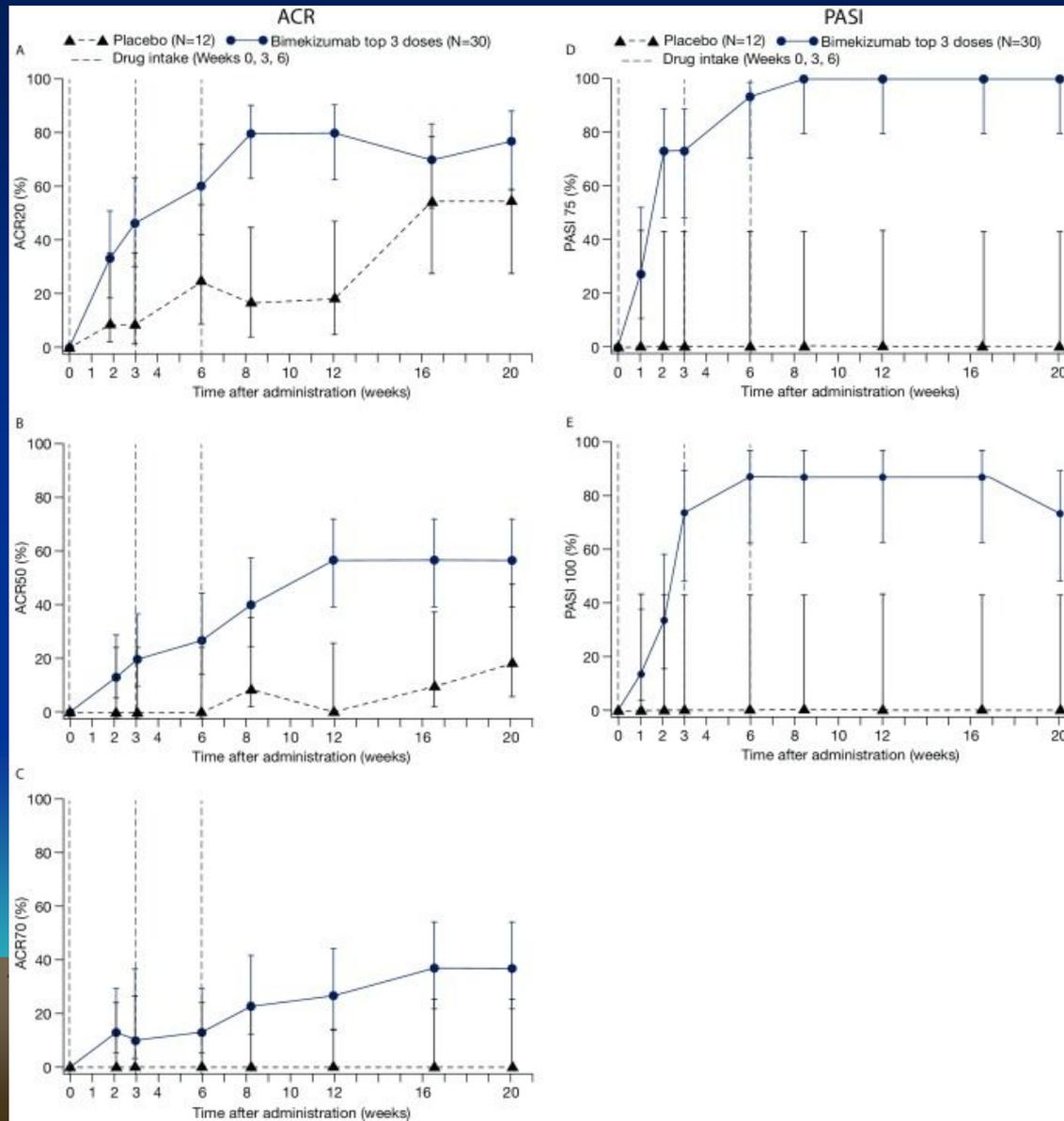


Baeten D1, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, McInnes I, van Laar JM, Landewé R, Wordsworth P, Wollenhaupt J, Kellner H, Paramarta J, Wei J, Brachat A, Bek S, Laurent D, Li Y, Wang YA, Bertolino AP, Gsteiger S, Wright AM, Hueber W. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Nov 23;382(9906):1705-13.

Ixekizumad et rhumatisme psoriasique



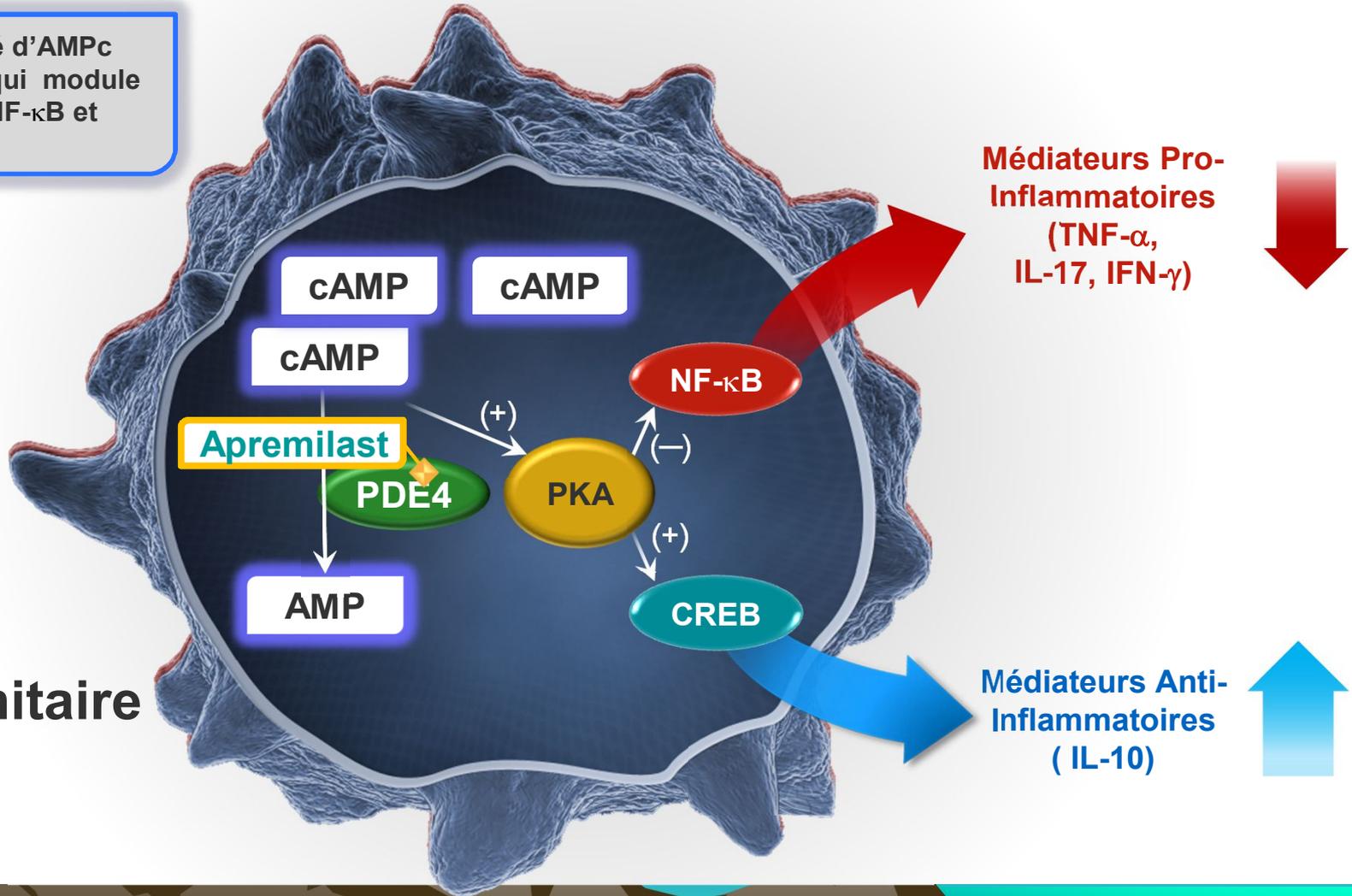
Bimékizumab et rhumatisme psoriasique



L'inhibition de la PDE4 module la production de médiateurs pro- et anti- inflammatoires

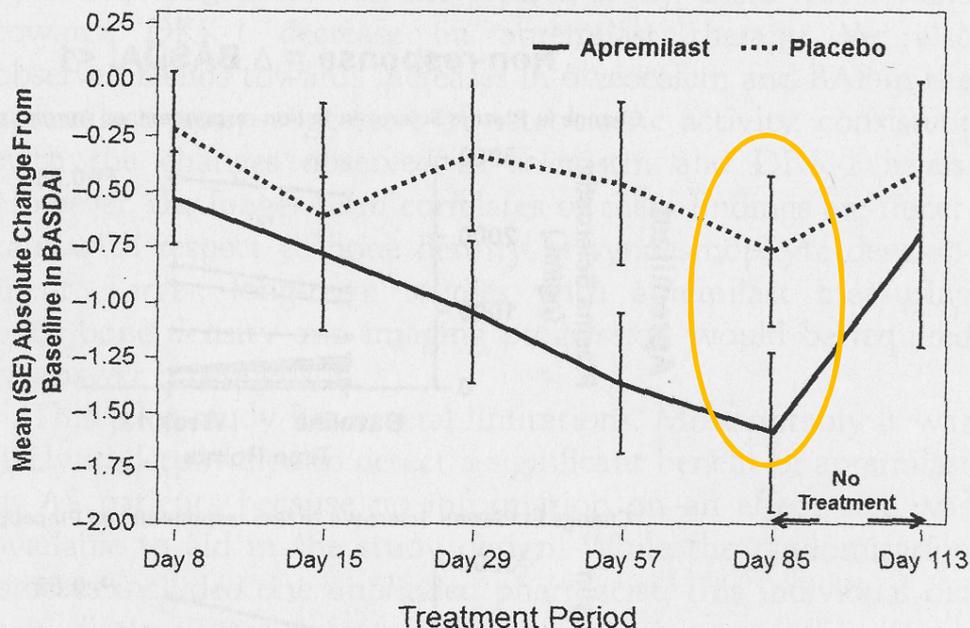
Un taux élevé d'AMPc active PKA, qui module l'activité de NF- κ B et CREB

cellule
immunitaire



Aprémilast et Spondyloarthrite

BASDAI: Change From Baseline



Traitement per os
Résultats modestes

Table 2 Mean change from baseline in clinical parameters at week 12

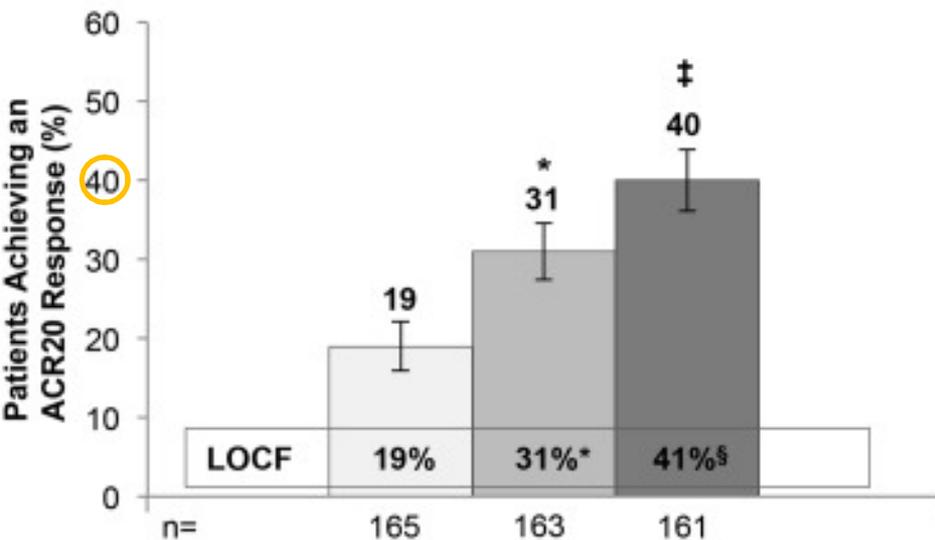
	Placebo* (n=19)	Apremilast* (n=17)	p Value (ANCOVA)
BASDAI	-0.77 (1.47)	-1.59 (1.48)	0.139
BASFI	-0.28 (1.61)	-1.74 (1.91)	0.108 (RANK ANCOVA)
BAS-G	-0.17 (2.83)	-1.36 (2.35)	0.166
BASMI	-0.21 (0.67)	-0.51 (1.02)	0.617
FACIT-F	5.07 (13.44)	9.38 (12.79)	0.358
Night pain	-0.23 (2.75)	-0.81 (3.01)	0.587

Table 3 Mean percentage change from baseline in bone biomarkers

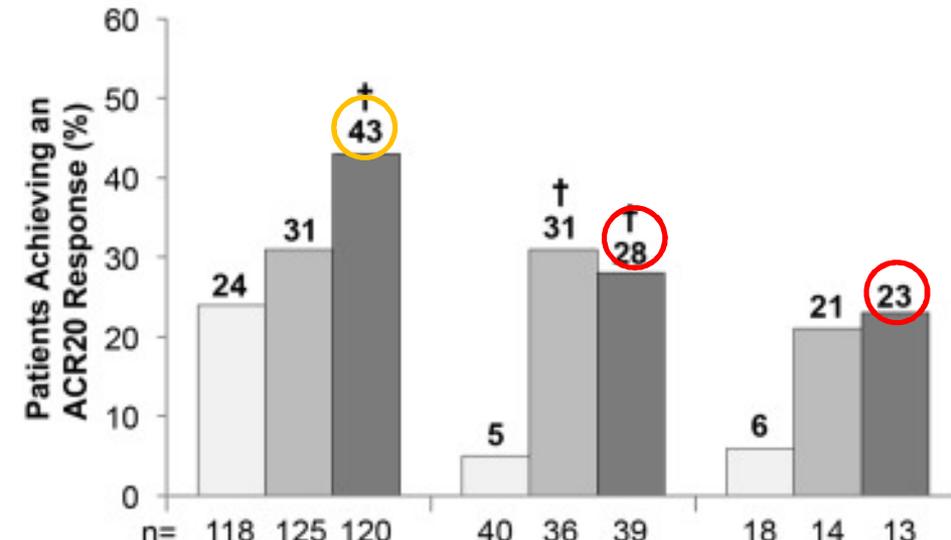
Biomarker	Apremilast* (n=17)	Placebo* (n=19)	p Value
Serum RANKL (pmol/l)	-14.7±6.0	3.6±5.47	0.04†
Serum OPG (pmol/l)	-2.01±4.4	-7.2±4.3	0.4
RANKL:OPG	-12.6±6.4	15.4±7.4	0.008†
Serum DKK-1 (pg/ml)	-11.7±11.1	8.1±9.7	0.18
Plasma sclerostin (pg/ml)	-14.3±5.5	18.7±11.3	0.02
Serum BAP (U/l)	2.6±2.4	-6.5±5.1	0.12
Serum osteocalcin (ng/ml)	13.5±5.5	0.48±3.9	0.058
Serum MMP3 (ng/ml)	-0.08±5.9	7.5±8.4	0.92
Serum TRAP5b (U/l)	7.6±6.5	-2.7±6.3	0.26
Serum CRP (mg/l)	32.6±22.3	28.99±22.7	0.72
ESR (mm/h)	-2.32±8.75	7.34±10.12	0.25
Serum IgA (mg/dl)	0.69±3.0	1.1±2.6	0.91

Aprémilast et Rhumatisme Psoriasique

A Overall Population (Primary Endpoint)



B Biologic Experience



□ Placebo

■ Apremilast 20 mg twice a day

■ Apremilast 30 mg twice a day

Arthur Kavanaugh,¹ Philip J Mease,² Juan J Gomez-Reino,³ Adewale O Adebajo,⁴ Jürgen Wollenhaupt,⁵ Dafna D Gladman,⁶ Eric Lespessailles,⁷ Stephen Hall,⁸ Marla Hochfeld,⁹ ChiaChi Hu,⁹ Douglas Hough,⁹ Randall M Stevens,⁹ and Georg Schett. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* Jun 2014; 73(6): 1020–1026.

Anti-JAK et Spondyloarthrite

Petites molécules per os

Signalling intracellulaire

efficacité dans la PR et le psoriasis cutané

Tofacitinib (anti-JAK 1/3) / **Baricitinib** (anti-JAK 1/2)

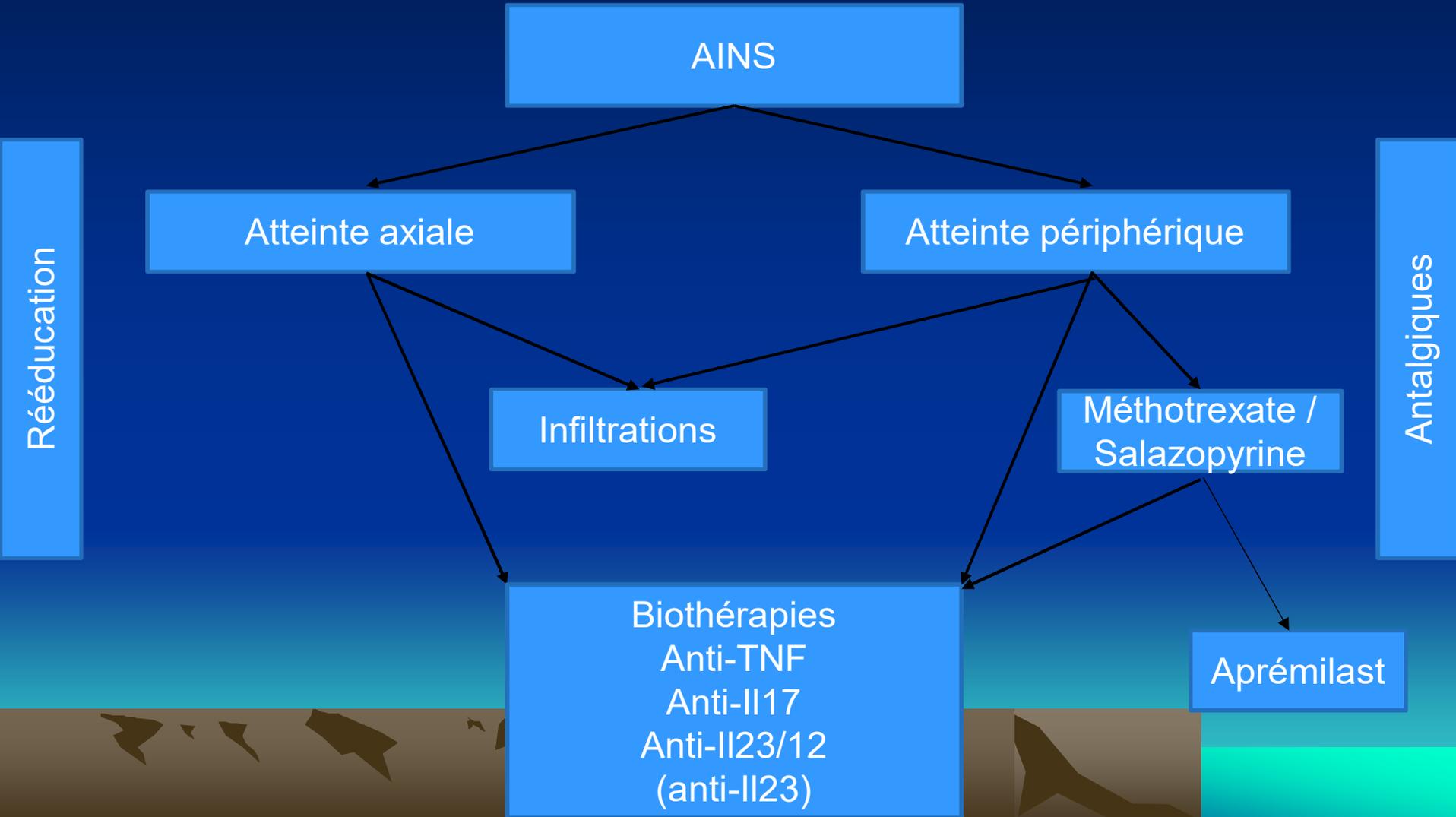
Phases 3 en cours dans les spondyloarthrites psoriasiques

GLPG0634 (anti-JAK1) phases 2 dans le Crohn?

Schéma thérapeutique actuel

efficacité	Axial	Périph	Enth	Dactyl	Basdai	Basfi	CRP	IRM	Rx
PHYSIO	+	nd	nd	nd	nd	+	nd	nd	nd
AINS	+	+	+/-	+/-	+	+	-	+/-	+/-
CORT gal	+ (↑)	+	+/-	+/-	+ (↑)	nd	+	nd	nd
CORT loc	+	+	+	+	na	na	na	+/-	na
SALAZO	-	+	-	-	+	-	nd	nd	nd
MTX	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	nd
Anti-TNF	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-
Anti-IL17	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/
Aprémilast	-	+	-	-	-	-	+	+/-	+/-

Spondyloarthritis: schéma thérapeutique actuel



Conclusions

Il faut respecter le schéma progressif de prise en charge thérapeutique, étape par étape

Beaucoup de spondyloarthrites sont des formes mineures d'évolution intermittente et peuvent se contenter de simples traitements AINS et infiltratif au coup par coup

Pour les formes périphériques, continues ou récidivantes, d'intensité modérée, des traitements de fond classiques peuvent être suffisants, type Méthotrexate ou Salazopyrine, voire Aprémilast

Conclusions

La mise à jour de la cascade inflammatoire spécifiquement en cause dans les spondylo-arthrites a fait naître de nouvelles voies thérapeutiques

Les anti-TNF restent une première ligne dans les spondylo-arthrites sévères et/ou rebelles aux traitements « classiques », avec un recul déjà important (15 ans)

Le rôle des voies IL23/IL12 / IL17 est plus récent, et leur neutralisation permet d'obtenir des résultats surtout pour les atteintes périphériques, les enthésites et les dactylites, avec une très bonne efficacité pour le psoriasis cutané

De futures petites molécules per os, comme les anti-JAK, pourraient être une alternative orale intéressante à venir

Le choix devient multiple et difficile, avec peut-être des possibilités de personnaliser ce choix dans le futur