

SPONDYLOARTHRISES NON-RADIOGRAPHIQUES

Particularités cliniques, évolutives et thérapeutiques



Pr Éric Toussiot*

Résumé

Les spondyloarthrites axiales non radiographiques (SpA Ax nRx) correspondent à un groupe d'affections inflammatoires chroniques rentrant dans le cadre des SpA Ax. Leur identification repose sur le système de critères de SpA Ax élaboré par l'ASAS en 2009. Il existe deux systèmes d'entrée avec un bras imagerie nécessitant une sacroiliite radiologique ou en IRM plus une manifestation de SpA ou le bras clinique nécessitant la positivité du HLA-B27 et au moins deux signes de SpA. Les SpA Ax nRx présentent les mêmes caractéristiques cliniques que la spondylarthritis ankylosante (SA) en termes d'activité inflammatoire, de retentissement global, mais s'en distinguent par une plus forte représentation féminine, un retentissement fonction-

nel moins important, une faible fréquence des signes d'inflammation (CRP élevée ou sacroiliite en IRM). Ils sont considérés comme représentant des formes précoces ou semi-récents de la maladie. La prise en charge des SpA Ax nRx repose sur les mêmes principes que ceux de la SA et des SpA Ax en général avec les AINS en première ligne puis les agents anti-TNF α . Ces derniers sont indiqués uniquement dans les formes avec signes objectifs d'inflammation selon le libellé de l'AMM européenne. Le potentiel évolutif de ces formes nRx reste à préciser, même si des facteurs prédictifs de progression structurale aux sacro-iliaques ont été identifiés comme une CRP élevée ou la présence d'une inflammation à l'IRM des sacro-iliaques.

Abstract

Non-radiographic spondyloarthritis: clinical, progressive and therapeutic features

Non-radiographic axial spondyloarthritis (SpA Axis nRx) corresponds to a group of chronic inflammatory conditions falling within the SpA axis. Their identification is based on the SpA Axis Criteria System developed by ASAS in 2009. There is a Health and Safety Assessment System. HLA-B27 and at least 2 signs of SpA. SpA Axis nRx have the same clinical characteristics as ankylosing spondylitis (AS) in terms of inflammatory activity, global impact but are distinguished by

a strong female representation, a lower functional impact, a low frequency of signs of inflammation (CRP rise or sacroiliitis in MRI). They are considered as representing early or semi-recent forms of the disease. The management of SpA Axis nRx is based on the principles of AS and SpA Axis in general with NSAIDs in the first line while anti-TNF α . These are indicated in the forms with signs of inflammation according to the wording of the European MA. The evolutionary potential of these forms is defined as a CRP or a presence of MRI inflammation of sacroiliacs.

*Inserm CIC-1431, CHU de Besançon, centre d'investigation clinique biothérapie, pôle Recherche, Fédération hospitalo-universitaire INCREASE, pôle Pathologies aiguës chroniques transplantation éducation, université de Bourgogne-Franche-Comté, département universitaire de thérapeutique et EPILAB EA4266 (Épigénétique des infections virales et des maladies inflammatoires), Besançon

INTRODUCTION

Les spondyloarthrites (SpA) regroupent différents rhumatismes inflammatoires chroniques ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques communes, ainsi que des spécificités sur le plan de l'imagerie. La spondylarthrite ankylosante (SA) en représente le chef de file. Les SpA ont comme caractéristiques une atteinte du squelette axial, une atteinte périphérique avec une asymétrie de présentation et prédominance aux membres inférieurs, des manifestations spécifiques comme les dactylites et enthésites et certaines manifestations extrasquelettiques comme les uvéites (1). Selon la présentation clinique axiale ou périphérique, le patient peut être classé en tant que SpA axiale (SpA Ax) ou périphérique (SpA p).

La forme prototypique de SpA Ax (c'est-à-dire la SA) peut être diagnostiquée en utilisant les critères de classification de New York modifiés de 1984, critères qui requièrent la présence d'une sacroiliite de grade avancé (≥ 2). Le développement et la publication en 2009 des critères de SpA par le groupe de l'ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*) permettent l'identification de patients ayant une présentation clinique de SpA Ax sans atteinte structurale obligatoire des sacro-iliaques (c'est-à-dire une sacroiliite radiographique avancée) (2). Ces critères ont débouché sur **la distinction des formes de SpA Ax avec atteinte radiographique (soit une SA) de celles sans atteinte radiographique**, introduisant ainsi une nouvelle catégorie de SpA, c'est-à-dire les SpA Ax non radiographiques (SpA Ax nRx). Cette catégorie de SpA n'est pas nouvelle et correspond à l'ancienne dénomination de

spondylarthropathie indifférenciée, soit une appellation un peu ambiguë dans la mesure où son appartenance au groupe des SpA n'était pas forcément évidente.

L'identification et la distinction au sein du groupe des SpA des SpA Ax nRx remontent ainsi à 2009. Dans cette revue, nous proposons de faire le point sur ce groupe de patients, en abordant les questions de la définition et prévalence de cette catégorie de SpA, les caractéristiques cliniques et évolutives ainsi que les spécificités sur le plan thérapeutique.

DÉFINITION

L'identification ou le diagnostic d'un patient en tant que SpA Ax nRx fait référence aux critères de SpA Ax de l'ASAS publiés en 2009 par Rudwaleit et al. (2). Les critères de SpA Ax s'appliquent à des patients présentant des lombalgies depuis au moins 3 mois avec un âge de début de la symptomatologie inférieur ou égal à 45 ans et présentant,

soit une imagerie avec atteinte des sacro-iliaques (sacroiliite radiographique ou en IRM) plus une manifestation suggestive de SpA (bras imagerie des critères), soit un terrain HLA-B27 positif et au moins deux manifestations suggestives de SpA (bras clinique des critères) (Fig. 1). Les formes avec atteinte des sacro-iliaques en radiographie standard correspondent en fait à une SA et peuvent également être diagnostiquées en utilisant les critères de New York modifiés. L'avancée majeure des critères de SpA Ax de l'ASAS a été **la prise en compte des données de l'IRM qui permet de mettre en évidence les modifications inflammatoires des sacro-iliaques**, soit une atteinte précédant les atteintes structurales, bien que l'examen des sacro-iliaques des formes récentes de la maladie permette également de constater un certain nombre de modifications structurales des sacro-iliaques. Ainsi, entre 30 % et 50 % des patients ayant une forme récente (< 3 ans) de SpA Ax présentent une

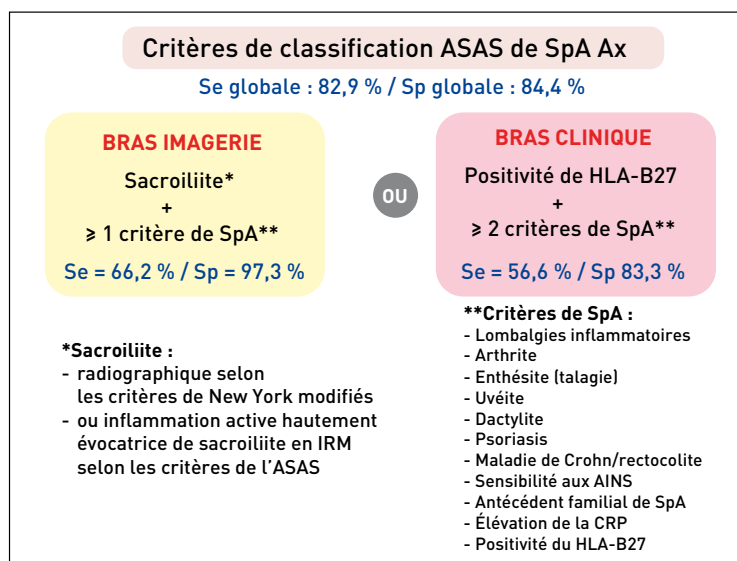


FIGURE 1 - Critères de classification de spondyloarthrite axiale selon l'ASAS avec les 2 bras, imagerie et clinique (SpA Ax : spondyloarthrite axiale ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité).

sacroiliite radiographique d'emblée visualisable (3). Cette prise en compte de l'atteinte inflammatoire des sacro-iliaques (sacroiliite en IRM ou magnétique) a débouché sur une définition OMERACT/ASAS de la sacroiliite en IRM, définition qui n'a pas changé après 7 ans (pour rappel, il s'agit de la mise en évidence d'un œdème inflammatoire sur les séquences STIR en position juxta-articulaire avec au moins deux lésions inflammatoires sur une seule coupe ou au moins une lésion sur deux coupes consécutives) (4, 5). Selon la présence d'une atteinte des sacro-iliaques ou non, les patients peuvent être classés au sein des SpA Ax en bras imagerie, avec sacroiliite radiographique ou sur l'IRM, ou bras clinique (sans aucune modification en imagerie) (3, 6). Ainsi, certains patients peuvent être classés en SpA Ax sans aucune atteinte inflammatoire objective, incluant une CRP négative (Fig. 2). Le sous-groupe de SpA Ax nRx peut donc comporter des patients validant les critères de SpA Ax sans sacroiliite radiographique (de grade ≥ 2). Les patients de ce groupe peuvent avoir une IRM des sacro-iliaques positive ou non, une CRP élevée ou non. Les patients ayant une sacroiliite radiographique de bas grade (< 2) sont également inclus dans les SpA Ax nRx. On voit ainsi le caractère "hétérogène" ou diversifié de ce groupe de patients, ce qui n'est pas sans soulever certaines difficultés, voire une confusion notamment sur le plan du diagnostic différentiel, en particulier avec les rachialgies mécaniques (B27 positives) ou les tableaux polyalgiques (7). À noter que dans cette définition, l'atteinte inflammatoire au rachis documentée en IRM n'est actuellement pas prise en compte dans les critères de classification. Il en est de même

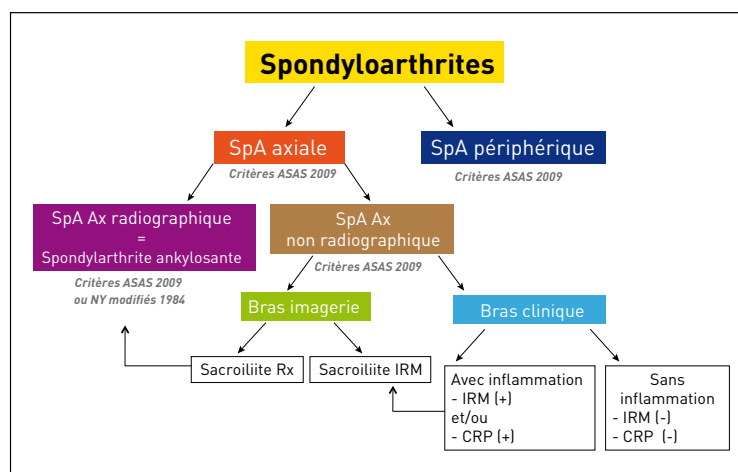


FIGURE 2 - Subdivision des spondyloarthrites en formes axiales et périphériques et les 2 bras de spondyloarthrites axiales, selon les critères ASAS 2009 (SpA Ax : spondyloarthrite axiale).

des atteintes inflammatoires des structures articulaires/périarticulaires périphériques (enthèses) que l'on peut mettre en évidence par diverses techniques d'imagerie (échographie des enthèses, IRM) en dehors des atteintes cliniques. Les sensibilité (Se) et spécificité (Sp) globales des critères de SpA Ax sont de 82,9 et 84,4 %, surpassant les critères précédents de spondylarthropathies d'Amor et de l'ESSG (2). Les Se/Sp des bras imagerie et clinique de SpA Ax sont respectivement de Se : 66,2 %/Sp : 97,3 % et Se : 56,6 %/Sp : 83,3 % (3). Des discussions sont en cours pour modifier ces critères en incluant notamment des paramètres de diagnostic différentiel pour renforcer la Sp.

Le cadre des SpA Ax apparaît beaucoup plus conforme à la réalité clinique avec la possibilité d'identifier les formes précoces ou non Rx de la maladie, offrant ainsi au clinicien et à ses patients un cadre diagnostique et nosologique. Ce cadre a permis l'évolution et l'élargissement du concept de SpA Ax en ouvrant la voie à des études de cohortes des formes

récentes (exemples des cohortes allemandes GESPIC [German Spondylarthritits Inception Cohort] et françaises DESIR [Devenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes]), apportant ainsi des renseignements précieux d'ordre épidémiologique, physiopathologique, pronostique et évolutif. Les SpA Ax non Rx sont cependant hétérogènes et comportent différentes catégories de patients qui peuvent avoir des profils évolutifs différents.

PRÉVALENCE DES SPA AX NRX

Si nous disposons de données sur la prévalence de la SA, en revanche les résultats sont plus limités concernant les SpA Ax dans leur globalité et de même en ce qui concerne les SpA Ax nRx (1,3). Les résultats proviennent de séries de patients suspects de SpA Ax, mais sans diagnostic initial certain, le diagnostic étant retenu ensuite en général par un rhumatologue vers qui le patient est adressé. Les cohortes récentes de SpA débutantes nous donnent ainsi des renseignements sur cette

fréquence des SpA Ax comparativement à une forme avec atteinte radiographique des sacro-iliaques d'emblée (Tab. 1). Ainsi, selon ces données, dans des formes débütantes de SpA Ax, la proportion de SpA Ax nRx est estimée entre 20 % et 80 %, soit un intervalle relativement large selon le mode de recrutement, l'origine de la cohorte, la disponibilité de tous les éléments utiles pour le diagnostic comme l'IRM des sacro-iliaques (1, 3, 6). Dans une analyse rétrospective reposant sur les dossiers médicaux de patients suivis en rhumatologie aux États-Unis, la prévalence des SpA Ax nRx selon les critères ASAS était estimée équivalente à celle de

la SA, soit 0,35 % (8). Une autre analyse aux États-Unis rapportait une fréquence équivalente de SpA Ax et de SA, de l'ordre de 0,4 % à 0,9 % sans toutefois disposer d'informations cruciales pour le diagnostic de SpA Ax comme l'imagerie des sacro-iliaques, le statut HLA-B27 et les antécédents familiaux et cette étude faisait référence aux critères de spondylarthropathies d'Amor et de l'ESSG (9). L'étude génétique des spondylarthropathies françaises donne également certains renseignements. Dans cette étude, les patients avec une SpA étaient explorés sur la présence d'une sacroiliite radiographique selon la durée de leur symptomatologie. Il apparaît

clairement que celle-ci est dépendante de la durée d'évolution : en effet, une sacroiliite était constatée dans :

- 40 % des cas chez les patients avec une durée de la symptomatologie > 10 ans,
- 70 % chez ceux avec une durée entre 10 et 20 ans,
- et 86 % chez ceux avec une durée > 20 ans, indiquant le caractère temps-dépendant de la survenue d'une sacroiliite radiographique (10).

Selon ces données dont certaines sont indirectes, le pourcentage de SpA Ax nRx peut être estimé entre 20 % et 80 % au sein du groupe global des SpA (3). Il faut cependant

TABEAU 1 - POURCENTAGE DE SPA AX NRX ET DE SA DANS DIFFÉRENTES ÉTUDES ET COHORTES (3).

Étude/cohorte (Référence)	Pays	Nombre de patients avec SpA Ax	Durée d'évolution des symptômes	Critères d'inclusion	% SpA Ax nRx /SA
Critères de classification de SpA Ax de l'ASAS (2)	International	391	6 mois, 1 an	Lombalgies chroniques et possible SpA	70/30
Cohorte SPACE	Pays-Bas	60	> 3 mois, < 2 ans	Lombalgies chroniques	80/20
Cohorte DESIR (18)	France	475	> 3 mois, < 3 ans	Lombalgies inflammatoires et suspicion de SpA	62/38
Étude Berlin	Allemagne	157	> 7 ans	Lombalgies chroniques et signes de SpA	50/50
Étude MASTER	Allemagne	224	> 7 ans	Lombalgies chroniques et signes de SpA	38/62
Étude RADAR	International	397	> 7 ans	Lombalgies chroniques et signes de SpA	23/77
Cohorte ESPAC	Pays-Bas	64	> 3 mois, < 2 ans	Lombalgies inflammatoires	78/22
Étude Herne (16)	Allemagne	113	3 - 7 ans	Lombalgies inflammatoires	58/42

SpA Ax nRx : spondyloarthrites axiales non radiographiques ; SA : spondylarthrite ankylosante ; SPACE : SPondylArthritis Caught Early ; DESIR : DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes ; MASTER : Multicenter Ankylosing Spondylitis survey Trial to Evaluate and compare referral parameters in early SpA ; RADAR : Recognizing and Diagnosing Ankylosing spondylitis Reliability ; ESPAC : Early SPondyloArthritis Clinic [pour les études/cohortes non référencées dans ce tableau, voir (3)].

remarquer que, dans ces évaluations, les patients identifiés en tant que SpA Ax nRx avaient pour certains une SA, car répondant au bras imagerie de SpA Ax avec sacroiliite radiographique.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RETENTISSEMENT GLOBAL DES SPA AX NRX

Un certain nombre d'études ont analysé les grandes caractéristiques de présentation des SpA Ax nRx comparativement à la SA. Ont été examinés notamment :

- l'activité de la maladie,
- le sex-ratio,
- l'âge de début de la symptomatologie,
- le retentissement fonctionnel,
- la fréquence du HLA-B27,
- ainsi que les manifestations extra-articulaires,
- le retentissement socioprofessionnel.

Ces analyses ont été réalisées sur différentes cohortes et proviennent de différents pays (11-16). Les conclusions de ces analyses permettent de retenir que les SpA Ax nRx se présentent avec le même niveau de douleur, d'activité clinique (selon les scores BASDAI ou ASDAS), de manifestations extra-articulaires (uvéite, psoriasis et entéropathie inflammatoire), la même fréquence du HLA-B27 et également le même retentissement fonctionnel et impact sur la qualité de vie que les patients avec une SA (3, 6, 17). Les cohortes de SpA débutantes apportent également des renseignements sur cette question. Il s'agit des cohortes GESPIC (*GERman SPondyloarthritis Inception Cohort*) (incluant des patients avec une SpA d'une durée de la symptomatologie < 5 ans) (11), DESIR (*DEvenir des Spondylarthropathies Indifférenciées Récentes*) (durée des symptômes < 3 ans) (18) et une troisième cohorte allemande incluant

des patients avec une durée d'évolution plus longue (68 % avaient une durée des symptômes > 5 ans) (16) (Tab. 2). Les données issues de ces cohortes sont également concordantes pour rapporter le même niveau de douleur et d'activité de la maladie selon le BASDAI entre SpA Ax nRx et SA. Une revue de la littérature récente a recensé l'ensemble des publications comparant les caractéristiques cliniques, biologiques et économiques des patients ayant une SpA Ax nRx à celles des patients avec SA (19). Cinquante articles ont été retenus dans cette analyse. Les conclusions sont que sur le plan activité de la maladie, le BASDAI est équivalent entre les 2 groupes, le score ASDAS également ; le BASMI et BASFI évaluant la métrologie et le retentissement fonctionnel sont en général moins sévères dans le groupe SpA Ax nRx ; la durée d'évolution est habituellement plus courte dans les SpA Ax nRx traduisant bien le fait qu'il s'agit

TABLEAU 2 - CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET EN IMAGERIE DES PATIENTS AVEC SPA AX NRX ET SA DES COHORTES GESPIC, DESIR ET DE HERNE.

	GESPIC (11)		DESIR (18)		Herne (16)	
	SA < 5 ans	SpA Ax nRx < 5 ans	SA	SpA Ax	SA	SpA Ax nRx
Nombre de patients	119	226	181	475	56	44
Durée évolution des signes cliniques (ans)	3	2,8	1,6	1,6	12,8	9,4
Âge (ans)	36,1	36,1	33,3	33	41,2	39,1
% femme	34,5	57,1	41,4	49,7	23,2	68,2
HLA-B27 positif (%)	73,1	74,1	72,4	83,2	89,1	86,4
BASDAI	4	3,9	4	4,3	4,2	3,6
CRP élevée (%)	49,6	29,8	49,2	62,7	69,1	29,5
IRM SI positive (%)	ND	ND	70,2	47,4	ND	ND

de formes plus récentes comparativement aux SA ; enfin, la proportion de patients avec atteinte extra-articulaire est équivalente entre les 2 groupes (excepté une étude qui rapporte plus d'atteintes périphériques et de dactylites dans les SpA Ax nRx) ; le délai pour retenir le diagnostic est plus long dans le groupe SA ; et une histoire familiale est observée de façon équivalente entre les 2 groupes. Concernant la fréquence du HLA-B27, certaines études mentionnent une moindre fréquence dans les SpA Ax nRx (19).

Certaines différences apparaissent cependant entre SpA Ax nRx et SA : le sex-ratio n'est en effet pas le même. S'il existe une prédominance masculine dans la SA, la répartition par sexe a tendance à s'équilibrer dans les SpA Ax nRx (exemple de la cohorte DESIR : 49,7 %) (18). Certaines séries signalent même une prédominance féminine (57,1 % dans la cohorte GESPIC et 68,2 % dans celle de Herne) (11, 16). Bien qu'il n'y ait pas d'explication claire pour cette répartition homme/femme, il peut être avancé que les femmes développent moins de lésions structurales ou, du moins, moins fréquemment que les hommes, suggérant l'influence de facteurs hormonaux sur la progression structurale. Une autre différence est le niveau d'inflammation qui est plus bas dans les SpA Ax nRx, avec des valeurs de CRP basses et moins de signes objectifs d'inflammation en IRM dans les SpA Ax nRx comparativement aux SA avec une durée d'évolution équivalente (Tab. 2) (3). Une explication est que les patients avec une CRP élevée ou une IRM des sacro-iliaques positive ont tendance à progresser plus rapidement vers une forme avec atteinte structurale radiogra-

phique que les patients sans signes d'inflammation (cf. infra). Les données médico-économiques sont limitées. Les patients avec une SpA Ax nRx présentent un même niveau de retentissement professionnel et sur l'activité domestique que ceux avec une SA (20).

Si les SpA Ax non RX présentent dans l'ensemble les mêmes caractéristiques cliniques, démographiques et de retentissement global, certaines particularités se dégagent comme une prédominance féminine, une durée d'évolution moins longue, des atteintes structurales moins fréquentes (par définition), un moindre retentissement fonctionnel et moins de signes objectifs d'inflammation. Toutefois, la réponse clinique notamment en ce qui concerne les agents anti-TNF α est équivalente entre les 2 groupes, du moins en ce qui concerne le groupe de patients SpA Ax non Rx avec signes objectifs d'inflammation.

POTENTIEL ÉVOLUTIF DES SPA AX NRX VERS UNE SA ET FACTEURS PRÉDICTIFS DE PROGRESSION

Un certain nombre d'études sont disponibles pour répondre à la question de la progression d'une forme nRx de SpA Ax vers une forme radiographique, c'est-à-dire une SA. Cela fait référence en d'autres termes aux prédicteurs de progression structurale des sacro-iliaques (21). Les données discutées ci-dessus indiquent que la progression radiographique aux sacro-iliaques dépend du temps (10). La cinétique évolutive reste cependant à préciser. Ainsi, une progression de 10 % après 2 ans d'évolution et de 24,3 %

après 5 à 10 ans d'évolution est rapportée dans une population de SpA indifférenciée (22, 23). Dans une autre étude, le taux de progression d'une SpA indifférenciée vers une SA est de 25 % sur une période de 2 à 6 ans (24). Des taux plus élevés de progression ont été rapportés dans d'autres études, mais celles-ci sont plus anciennes (25).

La cohorte GESPIC comporte des patients ayant une SpA Ax nRx avec une durée d'évolution de moins de 5 ans. Une progression de 11,6 % est rapportée après une durée de suivi de 2 ans (26). Sur l'ensemble des données rapportées, il est possible d'estimer **une fréquence de passage d'une forme nRx vers une forme radiographique (c'est-à-dire SA) de l'ordre de 10 % après 2 ans** de suivi.

La cohorte GESPIC a d'autre part clairement identifié **la CRP comme facteur prédictif de progression structurale aux sacro-iliaques** : l'*Odd ratio* de progression de sacro-iliite radiographique est de 3,65 pour les SpA nRx et de 5,08 pour les SA, soulignant le rôle important joué par l'inflammation dans ce potentiel évolutif (26). Deux études récentes apportent des informations supplémentaires.

Les données de la cohorte DESIR indiquent **une progression d'une forme nRx vers une forme radiographique de 5,1 % à 5 ans**. Le changement de grade radiologique de sacroiliite est de 13 % sur cette période et de 10,3 % pour le changement d'un grade de sacroiliite en excluant les grades 0 et 1. La présence d'une inflammation IRM des sacro-iliaques à l'inclusion était prédictive de l'évolution structurale à 5 ans, aussi bien chez les sujets B27 positifs que négatifs (27). La

seconde étude correspond à une analyse effectuée sur le registre épidémiologique de Rochester, Minnesota, États-Unis. Quatre-vingt-trois sujets de ce registre étaient diagnostiqués en tant que SpA Ax nRx. Après 15 ans de suivi, 26 % progressaient vers une SA.

Inversement, la probabilité de rester dans une forme non Rx était de 93,6 % à 5 ans, 82,7 % à 10 ans et 73,6 % à 15 ans, indiquant à l'inverse des données précédentes qu'une faible proportion de patients pouvait évoluer sur le plan structural (28). La progression était d'ailleurs plus fréquente et plus rapide dans le bras imagerie comparativement au bras clinique de SpA Ax nRx.

La notion de positivité de l'IRM des sacro-iliaques comme facteur prédictif de la survenue d'une sacroiliite radiologique a été antérieurement rapportée. Dans une première étude, 30 % de patients avec une inflammation des sacro-iliaques en IRM développaient une sacroiliite radiologique à 3 ans (29). Dans l'étude de Bennett et al., 84 % des 40 patients inclus avec une forme récente de SpA Ax (< 2 ans) avaient une IRM positive à l'inclusion et 77 % de ces patients développaient une sacroiliite radiographique après 7,7 ans (30). La combinaison d'une sacroiliite sévère en IRM avec la positivité du B27 était le meilleur prédicteur de progression vers une SA (rapport de vraisemblance positif de 8,0 et Sp de 92 %). Enfin, dans une étude chinoise (avec biopsie des sacro-iliaques), 87 % des patients avec IRM positive à l'inclusion développaient une sacroiliite radiologique après 5 à 10 ans (31). Globalement, il est donc considéré que **le taux de progression d'une sacroiliite en IRM vers une sacroiliite radiographique est de 20 % sur 2 ans.**

L'ensemble des données sur la progression d'une SpA Ax non Rx vers une SA suggère bien le continuum entre ces 2 formes et indique que les patients les plus à risque de progression structurale aux sacro-iliaques (et donc de basculement vers une SA) sont ceux avec des signes objectifs d'inflammation en IRM ou avec une CRP augmentée. Il est considéré que les SpA Ax non Rx évolueront vers une SA dans une proportion de 10 % sur 2 ans et de l'ordre de 20 % pour ceux avec des signes d'inflammation. Ces évaluations donnent ainsi des renseignements sur l'histoire naturelle des SpA Ax.

PRISE EN CHARGE ET RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge des SpA Ax nRx s'inscrit dans le cadre général de celle des SpA Ax, pour lesquelles des recommandations sont disponibles (32). Les sociétés savantes ont en effet rédigé les principes de recommandations de traitement de la SA, puis des SpA en général. L'ASAS/EULAR a publié ses recommandations en 2006, elles ont été réactualisées en 2009 puis en 2016 (33). Elles concernaient initialement la SA pour ensuite s'élargir aux SpA Ax. L'ACR et le groupe SPARTAN (*SpondyloArthritis Research and Treatment Network*) ont rédigé en 2015 des recommandations de traitement qui concernent la SA et les SpA Ax nRx (34). Globalement, ces recommandations issues de sociétés différentes sont superposables et stipulent que les patients ayant une forme Ax prédominante de SpA doivent recevoir initialement des AINS, puis des anti-TNFα en cas de réponse insuffisante, de contre-indication aux AINS ou d'effets secon-

naires avec cette classe pharmacologique.

Les traitements conventionnels (*Conventional synthetic DMARDs*) ne sont pas conseillés sauf si atteinte périphérique pour la **sulfasalazine**. À noter que le groupe ACR/SPARTAN recommande le recours à la sulfasalazine même dans les formes axiales en cas de contre-indication aux anti-TNFα (34).

Les principes thérapeutiques du treat-to-target sont également applicables au groupe des SpA incluant les SpA Ax, SpA p et le rhumatisme psoriasique. L'objectif est la rémission ou une faible activité de la maladie (35).

■ AINS

L'efficacité des AINS dans la SA est bien connue, tout comme leurs limites, aussi bien sur la réponse thérapeutique que sur la tolérance. Les données des AINS dans le groupe de SpA Ax nRx sont limitées, mais il est admis qu'ils ont une efficacité équivalente (32). La réponse thérapeutique aux AINS a été évaluée dans une étude observationnelle comportant une série de 50 patients avec une SpA Ax nRx et 50 SA. Tous étaient naïfs de biothérapie. Le BASDAI et l'ASDAS s'amélioraient aux semaines 1 et 4, sans différence entre les groupes. Les taux de réponse ASAS40 étaient de 30 % et 40 % dans les groupes SpA Ax nRx et SA respectivement. 44 % des patients avec une SpA Ax nRx présentaient une maladie active à la semaine 4 et étaient donc éligibles pour un traitement anti-TNFα (36). Ces données observationnelles indiquent qu'il n'y a pas de différence de réponse aux AINS entre les formes nRx et radiographiques de SpA Ax. Un essai randomisé (étude INFAST) a évalué la combinaison infliximab + naproxène comparati-

vement au naproxène plus placebo chez des patients ayant une forme récente (< 3 ans) de SpA Ax (37). À 6 mois, 62 % des patients du groupe infliximab + naproxène étaient en rémission partielle (critère ASAS) *versus* 35 % dans le groupe naproxène + placebo. Comparativement à des données antérieures, ces résultats montrent que les patients ayant une forme récente de SpA Ax répondent mieux aux AINS. À 6 mois, les patients en rémission avaient leur traitement stoppé et ils étaient randomisés pour ne recevoir aucun traitement ou le naproxène. Toutefois, à 6 mois supplémentaires, le taux de patients qui n'étaient plus en rémission ne différait pas entre ces 2 groupes (groupe naproxène 53,5 % *versus* groupe sans traitement 60 %). Ces résultats indiquent que le traitement AINS en continu ne permet pas de maintenir un état de rémission et n'empêche pas la survenue d'une rechute. Une analyse Cochrane des essais randomisés visant à évaluer les bénéfices (clinique et progression radiographique) et les dangers (effets secondaires) des AINS dans les SpA est également disponible (38). Trente-neuf études ont été retenues, incluant les essais avec des anti-COX2 et les AINS non sélectifs. Aucun ne rapporte l'efficacité des AINS dans le groupe de SpA Ax nRx (ce qui n'implique pas obligatoirement qu'ils n'aient aucun effet ; cf. ci-dessus). Globalement, il est constaté un bénéfice sur la réponse clinique à 6 semaines (douleur et échelle visuelle analogique) avec les AINS traditionnels, avec un nombre de sujets à traiter de 3 à 6, mais également sur le BASDAI et le retentissement fonctionnel. Concernant les anti-COX-2, des résultats équivalents sont observés sur la douleur, le BASDAI et la

fonction. Ces données, bien que reposant sur les formes radiographiques, sont extrapolables aux SpA Ax nRx. La question de l'effet des AINS sur la progression structurale au rachis reste débattue et ne sera pas abordée ici (39). Les AINS sont donc cités en première place de différentes recommandations nationales et internationales de la prise en charge des SpA (ASAS, EULAR, ACR/SPARTAN et également Société française de rhumatologie). Selon ces recommandations, il est indiqué que les AINS doivent être proposés en première intention et que la prise sera adaptée individuellement, avec une posologie et une durée minimale pour contrôler les symptômes. Un traitement continu est déconseillé. De même, aucune classe d'AINS particulière n'est à privilégier dans les SpA Ax. Ces recommandations sont donc applicables aux SpA Ax nRx.

■ AGENTS ANTI-TNF α

La question de l'efficacité des anti-TNF α dans les formes nRx de SpA Ax a été examinée il y a déjà plusieurs années dans certains essais avec l'infliximab ou l'adalimumab (40, 41) et a débouché sur des essais cliniques randomisés spécifiquement dans cette catégorie de patients. Quatre agents ont été évalués dans les SpA Ax nRx : chronologiquement, il s'agit de l'adalimumab, du certolizumab, de l'étanercept et du golimumab. Nous disposons pour chaque produit d'un essai randomisé de forte puissance permettant de démontrer l'efficacité clinique de l'anti-TNF α comparativement à un placebo selon le critère de jugement principal ASAS20 ou ASAS40 (42-45). Les résultats montrent une efficacité de ces quatre agents (adalimumab, certolizumab, étanercept et golimumab ; les données avec l'infliximab

étant moins développées) dans cette indication avec un niveau de réponse globalement équivalent à ce qui est constaté dans la SA. Les taux de réponse sont de l'ordre de 50 à 60 % pour les répondeurs ASAS20 et 35 à 60 % pour les répondeurs ASAS40, soit des amplitudes de réponse équivalente à ce qui a été constaté avec ces mêmes agents lors des essais réalisés dans la SA (Tab. 3 et méta-analyse des anti-TNF α dans la SA et SpA Ax nRx) (46). L'essai avec le certolizumab (étude RAPID-ax SpA) a inclus des patients ayant une forme radiographique (SA) et nRx de la maladie avec un taux de réponse ASAS20 équivalent entre ces deux groupes de patients (et supérieur à celui observé avec le placebo) (43). Ces différents résultats ont débouché sur une autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces quatre agents (mais pas pour l'infliximab) dans l'indication SpA Ax nRx en Europe et d'autres pays en dehors de la Communauté européenne, mais pas aux États-Unis. Il faut par ailleurs rappeler que l'indication selon l'*European Medicines Agency* (EMA) stipule que ces agents sont indiqués dans les SpA Ax nRx chez des patients adultes sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation selon la CRP élevée ou une IRM positive, chez des patients adultes ne répondant pas ou ne tolérant pas les AINS.

■ AGENTS ANTI-IL-17 ET ANTI-IL-23

Le sécukinumab, anticorps monoclonal anti-IL-17A, est actuellement disponible pour le traitement de la SA active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. La Haute autorité de santé (HAS) stipule d'autre part que compte tenu de l'absence de comparaison directe

du sécukinumab aux anti-TNF α et du recul plus important avec ces derniers, le sécukinumab doit être réservé en deuxième intention, après échec des anti-TNF α . Ainsi, le sécukinumab ne dispose pas d'autorisation d'utilisation dans les SpA Ax nRx, y compris dans les formes de SpA Ax validant les critères du bras imagerie avec IRM positive. Un essai est en cours dans les SpA Ax nRx (*Clinicaltrials.gov* NCT02696031) et nous devrions avoir des résultats dans un avenir proche. De même, les essais avec l'ixékizumab, second agent anti-IL-17A, sont en cours dans la SA (NCT02696798 et NCT02696785) et les SpA Ax nRx (NCT02757352). Compte tenu de l'implication de la voie IL-23/Th17 dans les SpA, il est probable que les agents anti-IL-17A soient également efficaces dans les formes nRx de SpA Ax.

L'ustékinumab ne dispose pas d'AMM dans la SA. Malgré des résultats prometteurs dans un essai en ouvert (étude TOPAS) (47), l'analyse intermédiaire de l'essai randomisé *versus* placebo indique que les résultats sont négatifs (dans le programme Ax-SPANSE, l'analyse intermédiaire de l'essai incluant des patients avec une SA active et naïfs d'anti-TNF α n'a pas montré de différence significative entre le bras placebo et les bras ustékinumab 45 mg et 90 mg pour le critère primaire ASAS40 à la semaine 24) et donc il n'y aura pas de développement de cet agent dans la SA et SpA en général. Il faudra attendre les résultats avec les autres inhibiteurs de la voie IL-23 (anticorps anti-p19 IL-23 : guselkumab, tildrakizumab, rizankizumab) dans la SA pour envisager ensuite des essais dans le groupe de SpA Ax nRx.

TABLEAU 3 - TAUX DE RÉPONSE (%) ASAS20 ET ASAS40 DANS LES ESSAIS CLINIQUES DES ANTI-TNF α DANS LES SPA AX NRX ET LA SA (DANS LA SA : [32, 46]).

	SpA Ax nRx		SA	
ASAS20 semaine 12				
	Groupe Anti-TNF α	Groupe placebo	Groupe anti-TNF α	Groupe placebo
Adalimumab (42)	ND	ND	58	21
Certolizumab (43)	59	40	57	37
Étanercept (44)	52	40	64	29
Golimumab (45)	77	38	59	22
ASAS40 semaine 12				
Adalimumab	41	14	40	13
Certolizumab	48	16	40	19
Étanercept	35	17	45	16
Golimumab	60	23	45	15

Les SpA Ax non Rx répondent aux mêmes principes de prise en charge que les SpA Ax et la SA en général. Bien qu'il y ait peu d'études réalisées spécifiquement dans cette catégorie de patients, les AINS doivent être proposés en première intention selon les règles de prescription énoncées dans le cadre des SpA Ax. Les anti-TNF α disposent d'une AMM européenne dans l'indication des SpA Ax non Rx avec une restriction d'utilisation aux patients présentant des signes objectifs d'inflammation (c'est-à-dire une IRM des sacro-iliaques positive ou une CRP élevée). Les anti-TNF α ne sont pas autorisés dans cette indication aux États-Unis. Les agents anti-IL-17A n'ont pas démontré pour l'instant leur efficacité dans les SpA Ax non Rx.

COMMENTAIRES

Si le cadre des SpA Ax nRx est bien individualisé depuis 8 ans suite à la publication des critères de l'ASAS, il

suscite cependant certaines interrogations quant à son caractère hétérogène, son évolution naturelle ainsi que sa prise en charge avec notamment la place des biothérapies (48). Les données cliniques et de suivi en imagerie soulignent bien la filiation et le *continuum* qui existent entre les SpA Ax nRx et la SA, les formes nRx devant être considérées comme des formes précoces ou d'une durée d'évolution "moyenne" (3). En effet, nous disposons de données des cohortes montrant bien que 10 à 20 % des patients vont évoluer vers une forme avec atteinte structurale des sacro-iliaques visibles sur les radiographies standard et basculer vers une SA. Les facteurs prédictifs évolutifs pour l'atteinte structurale des sacro-iliaques ont été identifiés et il faut retenir que ce sont les formes les plus inflammatoires ou avec signes objectifs d'inflammation qui sont concernées. Toutefois, selon certaines séries, la maladie est peu (voire pas) évolutive. Ainsi,

selon le registre de la Mayo Clinic, un pourcentage important de patients (74 %) reste dans une forme sans atteinte radiographique à 15 ans, suggérant la possibilité d'un état quiescent ou d'une rémission (28). Une critique qui peut donc être formulée, et qui a été reprise par les agences réglementaires, est celle de l'histoire naturelle de la maladie et la possibilité d'une rémission (7,49) (Fig. 3).

Nous disposons de quelques renseignements sur cette question : dans l'étude SPEED-2 menée aux États-Unis, un faible pourcentage de patients (28 %) avec une SpA Ax nRx progresse vers une SA à 11 ans. Cependant, un faible nombre de patients aussi bien dans les groupes SpA Ax nRx que SA rentre en rémission spontanée (9,2 et 7,8 %, respectivement) ou sous traitement (28 et 42 %) (50). Dans la cohorte GESPIC, le taux de rémission spontanée est faible et ne diffère pas entre les formes nRx et la SA. Ainsi, parmi les patients ayant une maladie active à l'inclusion, 13 et 3 % des SpA Ax nRx et des SA ont une maladie inactive selon le score ASDAS à 2 ans ; 13 et 15 % des SpA Ax nRx et des SA ont un score BASDAI < 2, à 2 ans (26). Ces résultats sont donc limités, mais montrent que les taux de maladie inactive/en rémission ne diffèrent pas entre les formes nRx et la SA et sont relativement faibles de l'ordre de 15 à 20 % à 2 ans (32). Il manque donc actuellement des informations sur la rémission spontanée, la rémission sous AINS (étude INFAST) (37), la rémission incluant l'absence de progression structurale sous traitement (AINS et agents biologiques). Chez les patients ayant une SpA Ax récente, répondeurs aux anti-TNF α et pour lesquels le traitement est interrompu, nous avons

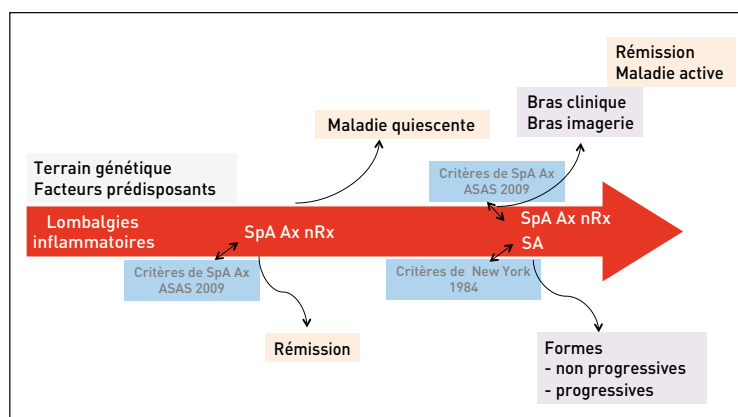


FIGURE 3 - Histoire naturelle des spondyloarthrites axiales depuis les symptômes initiaux de lombalgies inflammatoires avec le développement d'une forme axiale non radiographique puis d'une spondylarthrite ankylosante. Sont signalées les possibilités de rémission et de maladie quiescente (7) (SpA Ax nRx : spondylarthrite axiale non radiographique ; SA : spondylarthrite ankylosante).

un aperçu du taux de rechute. Nous disposons ainsi de données avec l'adalimumab et l'étanercept : une rechute est constatée chez 70 à 80 % des patients à l'arrêt du traitement (3). L'ensemble de ces résultats montre que la rémission est possible dans la SpA Ax nRx, mais que celle-ci est influencée par de multiples facteurs qui comportent, entre autres, l'ancienneté de la maladie, probablement le sexe et aussi l'activité inflammatoire de la maladie. La définition même de rémission reste également à préciser.

Une autre critique qui a été formulée à l'égard des SpA nRx est le caractère hétérogène du groupe de patients (7). En effet, sous cette définition sont inclus différentes formes de la maladie incluant ceux sans aucune modification radiographique (par définition), ceux avec une IRM des sacro-iliaques positive, ceux avec des modifications minimales des sacro-iliaques (sacroiliite radiographique de bas grade) et des patients n'ayant aucun signe objectif d'inflammation. D'autre part,

le terme nRx ne fait pas référence aux modifications structurales du rachis qui sont parfois présentes en IRM ou même sur le plan radiographique chez des patients n'ayant aucune modification des sacro-iliaques. Le bras clinique sans signe objectif d'inflammation est critiqué, car il permet d'incorporer dans ce diagnostic certains patients ayant des pathologies non inflammatoires. Un état polyalgique peut être intriqué avec les manifestations cliniques d'une SpA Ax ou constituer un véritable diagnostic différentiel ; cela renvoie à la définition du bras clinique des SpA Ax nRx, jugée par certains comme insuffisante, et une réflexion pour incorporer des éléments de diagnostic différentiel dans les critères de SpA Ax a été suggérée (7). La définition même de sacroiliite en IRM soulève également des questions bien que cette définition n'ait pas été modifiée récemment (5).

Enfin, une réserve a été émise quant à l'utilisation des anti-TNF α dans cette catégorie de SpA, notamment par la

Food and Drug Administration (FDA) qui n'a pas autorisé leur utilisation dans les formes nRx, estimant que l'histoire naturelle des SpA Ax nRx était encore imprécise, que le taux de rémission spontanée n'était pas suffisamment décrit (49). Il ressort en effet des essais évaluant les anti-TNFα dans les SpA Ax nRx quelques constatations. Pour l'adalimumab (étude ABILITY), les patients inclus avaient des paramètres biologiques inflammatoires (CRP) élevés ou une IRM des sacro-iliaques avec inflammation lors de l'inclusion (42). Ainsi, l'adalimumab n'a pas démontré son efficacité dans le bras purement clinique de SpA Ax nRx chez des patients sans signes objectifs d'inflammation. De plus, les patients avec une CRP positive répondaient mieux que ceux avec CRP négative. Dans l'essai avec le certolizumab (RAPID-ax SpA), les patients inclus (SA ou SpA Ax nRx) avaient des signes objectifs d'inflammation lors de l'inclusion (43). Pour les essais avec l'éta-nercept (44) ou le golimumab (étude GO-AHEAD) (45), ce critère n'était pas requis, mais les résultats ont montré l'absence de différence pour le taux de réponse ASAS20 entre les patients recevant le placebo et ceux dans le bras anti-TNFα (éta-nercept ou golimumab) et n'ayant pas de signes objectifs d'inflammation. De façon intéressante, c'est la CRP qui semble prédire au mieux la réponse thérapeutique comparativement aux signes d'inflammation en IRM. En effet dans l'essai GO-AHEAD, les patients avec une IRM négative et une CRP au-dessus de la normale répondaient mieux au golimumab que ceux du groupe avec une IRM positive et CRP normale (45). Cela a son importance dans le cadre d'une discussion thérapeutique et des indications des anti-TNFα et explique donc

le libellé des AMM européennes pour l'adalimumab, l'éta-nercept, le certolizumab et le golimumab qui restreint l'indication aux SpA Ax nRx avec signes objectifs d'inflammation. Cela explique également la réticence des autorités américaines quant aux indications des anti-TNFα dans le cadre des SpA Ax nRx (49). L'absence de différence dans le niveau de réponse aux anti-TNFα entre les formes radiographiques et nRx des SpA Ax (avec signes d'inflammation) indique que l'atteinte structurale aux sacro-iliaques n'est pas un facteur de non-réponse à ces traitements. En revanche, c'est l'inflammation (systémique ou visualisée sur l'IRM des sacro-iliaques) qui influence la réponse thérapeutique dans les formes nRx, un facteur qui n'est pas retrouvé dans la réponse thérapeutique des formes radiographiques. La place des agents anti-IL-17A devra également être précisée dans les formes nRx si les essais cliniques en cours démontrent leur efficacité. Probablement et à l'instar de leur position dans la SA, ils seront certainement conseillés en seconde ligne de biothérapie.

CONCLUSION

Les SpA Ax nRx concernent donc un groupe d'affections au sein des SpA qui est en partie hétérogène ou diversifié et présente des similitudes (présentation clinique, niveau d'activité, retentissement global) avec la SA, mais également certaines différences, comme la tendance à la prédominance féminine, le moindre retentissement fonctionnel et également le caractère moins inflammatoire. À cet égard, il convient de parler de *spondyloarthrites axiales non radiographiques* au pluriel et non comme une simple maladie parfait-

tement caractérisée, homogène et isolée. Il s'agit d'un groupe de SpA Ax correspondant à des formes précoces ou récentes qui ont le potentiel d'évoluer (ou non) vers une forme avec des modifications structurales des sacro-iliaques. Cependant, l'histoire naturelle des SpA Ax nRx reste encore insuffisamment décrite (ce qui n'est pas forcément étonnant puisque son individualisation remonte à 8 ans) avec plusieurs schémas évolutifs (Fig. 3). Ce groupe de patients répond aux mêmes critères d'évaluation pour définir sa prise en charge et également aux mêmes principes thérapeutiques. Les agents anti-TNFα sont efficaces chez ces patients, mais ne sont indiqués que dans les formes avec signes objectifs d'inflammation c'est-à-dire celles qui sont le plus à risque d'évoluer vers une atteinte structurale des sacro-iliaques. Les patients du bras clinique sans aucun signe objectif inflammatoire sont en dehors du cadre de l'AMM des anti-TNFα et ne répondront pas bien ou pas à ces agents biologiques. Des données complémentaires sont donc nécessaires, notamment en ce qui concerne la définition des SpA Ax pour éviter d'inclure abusivement des patients dans le bras clinique, mais également sur leur suivi à long terme pour disposer d'un aperçu plus global du potentiel évolutif de ce groupe d'affections. ■

✘ L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt avec la rédaction de cet article.

MOTS-CLÉS

Spondyloarthrites, Sacroiliaques, Critères ASAS

KEYWORDS

Spondyloarthritis, Sacroiliacs, ASAS Criteria



Bibliographie

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017 ; 390 : 73-84.
2. 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.
3. Sieper J, van der Heijde D. Review : Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 543-51.
4. 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.
5. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 1958-63.
6. Stobodin G, Eshed I. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Isr Med Assoc J* 2015 ; 17 : 770-6.
7. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014 ; 28 : 663-72.
8. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ; 65 : 1299-306.
9. Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *Am J Med Sci* 2013 ; 345 : 431-6.
10. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1356-65.
11. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 717-27.
12. Wallis D, Haroon N, Ayeas R et al. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol* 2013 ; 40 : 2038-41.
13. Ciurea A, Scherer A, Exer P et al. Tumor necrosis factor inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 3096-106.
14. Jeong H, Yoon JY, Park EJ et al. Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2015 ; 18 : 661-8.
15. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis* 2015 ; 18 : 736-41.
16. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64 : 1415-22.
17. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open* 2015 ; 1 : e000053.
18. Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011 ; 78 : 598-603.
19. Sieper J, Hu X, Black CM et al. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017 ; 46 : 746-53.
20. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015 ; 44 : 556-62.
21. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol* 2012 ; 24 : 363-9.
22. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH et al. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol* 2001 ; 20 : 201-6.
23. Sampaio-Barros PD, Bortolozzo AB, Conde RA et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010 ; 37 : 1195-9.
24. Schattenkirchner M, Krüger K. Natural course and prognosis of HLA-B27-positive oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 1987 ; 6 : 83-6.
25. Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: followup of 23 patients. *Arthritis Rheum* 1980 ; 23 : 258-9.
26. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1369-74.
27. Dougados M, Sepriano A, Molto A et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 1823-8.
28. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 1415-21.
29. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1953-8.
30. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3413-8.
31. Gong Y, Zheng N, Chen SB et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1399-406.
32. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016 ; 12 : 282-95.
33. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 978-91.
34. Ward MM, Deodhar A, Akl EA et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 282-98.
35. 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.
36. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017 ; 56 : 95-102.
37. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 101-7.
38. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 7 : CD010952.
39. Toussierot E. Spondyloarthritis. Ce qui a changé. *Rhumatos* 2016 ; 13 : 268-80.
40. Barkham N, Keen HI, Coates LC et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 946-54.
41. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondyloarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1981-91.
42. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 815-22.
43. Landewé R, Braun J, Deodhar A et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 39-47.
44. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 2091-102.
45. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015 ; 67 : 2702-12.
46. Callhoff J, Sieper J, Weiß A et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74 : 1241-8.
47. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 817-23.
48. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 75 : 791-4.
49. Deodhar A, Reveille JD, van den Bosch F et al. The concept of axial spondyloarthritis: joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 2649-56.
50. Ruderman E, Starnd V, Joshi A et al. Spondyloarthritis epidemiology and burden phase 2 (SPEED 2) study. Disease progression in axial spondyloarthritis (SpA) (Abstract). *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : S1052-3.