

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 82

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S de Rhumatologie

PAR

Agathe DENIS

Née le 9 février 1993 à Angers (49)

**Perspectives futures des traitements dans les
spondyloarthrites : revue systématique des essais cliniques.**

Président de thèse :	Jean SIBILIA	PU-PH
Directeur de thèse :	Renaud FELTEN	MCU-PH



FACULTÉ DE MÉDECINE,
MARIITIME ET SCIENCES DE LA SANTÉ

édition septembre 2022
année universitaire 2022-2023

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Directeur des Doyennes de la Faculté
- Doyens Associés :
 - (1) 81 1 1 888
 - (2) 81 1 1 641
 - (3) 04 21 001
 - (000) 21 111
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Adjoint(e)

- M. DOUZO HOUÉ
- M. SOUZA JOUR
- DR. J. HALLUCACOM
- M. MARI JAMBALLO
- M. Y. HALLUCACOM
- M. DR. HALLUCACOM
- M. HALLUCACOM
- M. Y. HALLUCACOM
- M. HALLUCACOM



HEALTH CARE SERVICES
DEPARTMENT HEAD :

Director général : M. GUY MICHAËL

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MARTEL Jean-Louis : Chirurgie Générale (ancien) (à compter du 01/11/2023)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAUDOU Jean-Louis : Pneumologie (ancien)
BAUDOU Jean-Louis : Pneumologie (ancien)

A3 - PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (P.U.-PH)

Nom et Prénoms	Spécialité	Services hospitaliers (hôpital, université)	Service de l'Institut Universitaire de France
ADAM Frédéric	BPPO CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie et de Chirurgie de l'Appareil locomoteur / HD	33.02 : Chirurgie orthopédique et traumatologique
ALAKH Ousuf	BPPO CS	- Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de gynécologie-obstétrique / HD	34.01 : Gynécologie (Généraliste, gynécologie médicale) 34.02 : Gynécologie-obstétrique
ALLIER Laurent	BPPO CS	- Pôle de médecine interne, rhumatologie, infectiologie, pneumologie, néphrologie (adulte) - Service de médecine interne, rhumatologie et maladies infectieuses	33.01 : Médecine interne
AMBERGOT Jean	BPPO NC	- Pôle TMS et OTC - Service de Neurologie / Hôpital de Neurologie	40.01 : Neurologie
AMOUZOU MARY DORIS	BPPO CS	- Pôle de pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Neurologie - Institut d'Orthopédie / Faculté de Médecine	40.02 : Pédiatrie, pédiatrie et gynécologie pédiatrique
ANDREOTI Catherine	BPPO	- Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie (Général)	47.01 : Cardiologie, Radiobiologie
ARNAUD Laurent	BPPO NC	- Pôle HERNES - Service de Rhumatologie / Hôpital de Neurologie	50.01 : Rhumatologie
BOUMELAL Philippe	BPPO CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de chirurgie générale, hépatique et transplantation et Transplantation / HD	55.02 : Chirurgie générale
BOUTIER Jean-Marc	BPPO CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie humaine / Hôpital de Neurologie - Centre d'immunologie et de maladies infectieuses / Hôpital de Neurologie	47.02 : Immunologie (généraliste)
BOURDET Thomas	BPPO CS	- Pôle Neuro-Dépendance / Hôpital de Neurologie - Service de Recherche sur les Addictions (Alcool et drogues) / HD	32.01 : Cardiologie, Radiobiologie 32.02 : Neurologie
BOUTIER Jean-Marc	BPPO NC	- Pôle de Biologie - Laboratoire de génétique et de biologie moléculaire / HD	44.01 : Biologie moléculaire et génétique
BOUWALD Henry	BPPO CS	- Pôle d'Imagerie - HD / Activités transversales - Unité de Radiologie Interventionnelle / Hôpital de Neurologie	47.01 : Radiologie et Imagerie médicale 47.02 : Radiologie
BOUWALD Nicolas	BPPO NC	- Pôle Neuro-Chirurgie et Neurologie - Service de Neurologie / Hôpital de Neurologie	54.01 : Chirurgie infantile
BRENNER Jean	BPPO CS	- Pôle de néphrologie, dialyse rénale et néphrologie - Service de néphrologie / Hôpital de Neurologie	40.03 : Néphrologie, dialyse rénale, néphrologie 32.02 : Radiobiologie
BRENNER Jean	BPPO CS	- Pôle de néphrologie et dialyse rénale - Service de néphrologie / Hôpital de Neurologie	40.03 : Néphrologie médicale
BRENNER Jean-Louis	BPPO NC	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie - Hôpital de Neurologie-Imagerie et Maladies Infectieuses / HD	46.01 : Radiologie et Imagerie médicale 32.02 : Radiobiologie
BRENNER Jean-Louis	BPPO CS	- Pôle d'Imagerie - Hôpital de Neurologie-Imagerie et Maladies Infectieuses / HD - Service de chirurgie néo-natale / Hôpital de Neurologie	55.01 : Pédiatrie (médecine) 32.02 : Radiobiologie
BRENNER Jean-Louis	BPPO NC	- Pôle de pédiatrie - Service de Pédiatrie - Gériatrie - Hôpital de Neurologie	55.01 : Pédiatrie (médecine) 32.02 : Radiobiologie
BRENNER Jean-Louis	BPPO NC	- Pôle de chirurgie Pédiatrie, Gériatrie, Neurologie et Otorhinolaryngologie - Service de Chirurgie Pédiatrie et Maladies Infectieuses / Hôpital de Neurologie	50.02 : Chirurgie Pédiatrie, Neurologie et Otorhinolaryngologie
BRENNER Jean-Louis	BPPO NC	- Pôle de co-chirurgie de Pédiatrie - Service de Pédiatrie - Hôpital de Neurologie	51.01 : Pédiatrie
BRENNER Jean-Louis	BPPO CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie / Hôpital de Neurologie / HD	33.02 : Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOUTIER Thomas	BPPO NC	- Pôle de pathologie néo-natale / Hôpital de Neurologie - Service de pédiatrie / Hôpital de Neurologie	33.02 : Pédiatrie

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A mon directeur de thèse,

Au Docteur Renaud FELTEN,

Renaud, je ne te remercierai jamais assez ni ne trouverai les mots justes pour t'exprimer ma gratitude. Merci de m'avoir proposé ce sujet intéressant., ce fut un réel plaisir de travailler avec toi que ce soit pour ta disponibilité inégalable, ta rigueur ou ton amour des belles figures mais également pour tes qualités humaines telles que ta bienveillance, ta patience et compréhension à mon égard. Merci pour tout ce que tu m'as apporté et pour ta contribution précieuse à mon parcours académique. Je n'aurai pas pu rêver mieux comme encadrement !

Pour tout cela, un profond merci.

A mon Président de jury de thèse,

A Monsieur le Professeur Jean SIBILIA,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. Je souhaite également vous remercier chaleureusement pour votre gentillesse, votre enthousiasme et votre soutien tout au long de ma formation, notamment pour la FST et l'inter-CHU. Travailler à vos côtés a été un véritable honneur et une grande source de fierté, et j'ai été extrêmement privilégiée de pouvoir bénéficier de vos enseignements. Je tiens également à vous remercier pour votre écoute attentive et votre compréhension envers les internes en tant que coordinateur de rhumatologie. Pour tout cela, je vous prie d'accepter ma reconnaissance et ma respectueuse considération.

Aux membres invités du jury,

Au Docteur Laurent MESSER,

Laurent, je te suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je garde d'excellents souvenirs de mon semestre à Colmar et je tenais tout particulièrement à ce que l'équipe y soit représentée en ta personne. Je te remercie sincèrement pour ta pédagogie, ta bienveillance constante et tes enseignements précieux. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Eden SEBBAG,

Eden, je suis heureuse de pouvoir te compter dans mon jury de thèse, merci d'avoir accepté de juger mon travail pour ta première représentation, quel honneur ! Ton optimisme légendaire et ta force tranquille ont été une source d'inspiration et un modèle à suivre en tant que jeune interne en rhumatologie. Merci également pour ton aide et ta présence lors du passage du flambeau en tant que représentants des internes de rhumatologie. Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

Aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée durant ma formation,

A toute l'équipe de rhumatologie Strasbourgeoise,

A Monsieur le Professeur Jacques-Eric GOTTENBERG, je vous remercie pour la bienveillance et l'écoute dont vous avez fait preuve avec mon égard ainsi que pour la transmission de votre savoir.

A Monsieur le Professeur Laurent ARNAUD, je te remercie pour tes précieux conseils et ton expertise dans la rédaction de l'article. Ta pédagogie et le partage de tes connaissances lors de nos visites ont été d'une grande richesse pour ma formation.

Au Docteur Emmanuel CHATELUS, un grand merci de m'avoir accueillie et formée à l'échographie les mercredis. J'espère un jour devenir un médecin aussi polyvalent et compétent que toi.

Au Docteur Christelle SORDET et Docteur Rose-Marie JAVIER ce fut une joie de travailler avec vous et de pouvoir bénéficier de vos enseignements si précieux.

A mes supers jeunes chefs : Docteur Luc PIJNENBURG, un grand merci pour ton encadrement, ton soutien et pour tout ce que tu m'as appris et Docteur Marina RINAGEL, d'une douceur et patience particulières et inoubliables lors de mes tous premiers pas dans le service.

Enfin, un immense merci à toute l'équipe paramédicale du service pour leur patience et leur compréhension envers les débuts d'une jeune interne.

A toute la joyeuse équipe de rhumatologie Colmarienne,

Au Docteur Lionel SPIELMANN, merci pour ta gentillesse, ta pédagogie et ton partage de connaissances en particulier tes explications inoubliables sur la douleur chronique et les fameux thermostats de la douleur.

Au Docteur Pierre-Marie DURET, tu es une véritable encyclopédie à toi seul avec une touche d'humour subtile ! Merci de m'avoir transmis une partie de tes connaissances.

Au Docteur Laura WIDAWSKI, ce fut un bonheur d'avoir travaillé avec toi pour ta joie de vivre, ton humour délicat. Tu es une boule de bonne humeur combinée à une formidable médecin !

Au Docteur Paul MOREAU, merci pour la transmission de vos compétences.

Merci pour ce semestre qui n'a malheureusement pas donné lieu à la découverte d'un nouveau talent au ping-pong. Qu'à cela ne tienne, avec travail et rigueur lors d'un prochain passage, j'espère pouvoir égaler les meilleurs d'entre vous !

A l'équipe de neurologie de Haguenau,

Au Docteur Sophie CARRE, Docteur Guillaume PISCHE, Docteur Claire LECOCQ et Docteur Lisa SPITZ, merci pour votre gentillesse et pour ce début d'internat tout en douceur. Et évidemment, ce stage n'aurait pas été le même sans toi Virginie qui a illuminé nos journées par ta bonne humeur et ton humour impitoyable.

A l'équipe de chirurgie septique,

Par où commencer : merci à vous Cécile et Stéphane pour ce semestre inoubliable et si cher à mon cœur, semestre rempli d'humanité, d'empathie, de rires et de convivialité. Merci de m'avoir partagé votre passion qu'est l'infectiologie (aussi la cuisine et la pâtisserie on ne va pas se mentir), merci pour votre optimisme à toute épreuve et votre joie de vivre. Vous êtes des médecins merveilleux, d'une empathie et d'un dévouement hors pair.

Merci aussi à l'équipe de chirurgiens en particulier à Lucas (c'est bon Lucas, c'est bon ?) et Cyril, l'unique et véritable McGiver du bloc opératoire, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Je remercie toute l'équipe paramédicale du service, vous avez grandement aidé une petite interne qui n'y connaissait rien aux plaies et pansements.

A l'équipe de rhumatologie Nantaise,

A Monsieur le Professeur Benoît LE GOFF, merci de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir formée aux rudiments de la rhumatologie interventionnelle. Je tenais également à remercier le Docteur Julien HERMAN et le Docteur Paul ARNOLFO, pour votre pédagogie, votre encadrement et votre patience à mon égard, merci.

A l'équipe de Clémenceau,

A Madame le Professeur Marie-Eve ISNER, je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance dans le cadre de la FST médecine du sport. Grâce à cela, j'ai pu intégrer la joyeuse équipe de MPR de Clémenceau et bénéficier d'une formation si chère à mon cœur.

Au Docteur Magali SCHULTZ, merci pour ton partage de connaissances et de compétences, tout ceci dans la bonne humeur.

A l'équipe du service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles,

Au Docteur Cristina PISTEA, Docteur Irina ENACHE et Docteur Charles EVRARD, merci pour vos enseignements dans cette spécialité si particulière. Pour l'instant, je n'ai eu mal au crâne que 2 jours, petit exploit !

A Madame le Professeur Béatrice BOUVARD, vous m'avez fait découvrir la plus belle des spécialités qu'est la rhumatologie et pour cela vous avez ma reconnaissance.

Aux copains rencontrés durant ma vie Strasbourgeoise,**Aux co-internes de la meilleure spécialité,**

Aux anciens, Aurélien et ton enfer éternel, Charline, Eden (encore toi !), Julien et ta gentillesse inavouée (quel honneur d'avoir pu assister à ta soutenance, ma première !), Laura (je n'oublierai pas cette première ponction de genou sous ta direction) et Marc le surhomme dont ta compétence n'a d'égal que ta gentillesse, merci pour votre soutien et encadrement durant mes débuts de jeune rhumatologue.

Aux actuels, Lou mon binôme de promo, co-référente et oratrice hors pair, Hugo, Cédric, le trio infernal Diane, Antonin et Arthur et votre talent indéniable pour Mario Kart, Timothée et Elodie.

A mes autres compagnons du voyage qu'est l'internat,

Maxime et Gaetano, merci pour ce premier semestre inoubliable passé à vos côtés, pour ces fous rires, ces cafés corsés à s'en faire un ulcère, pour cette solidarité et entraide durant les prémices d'une certaine pandémie et pour les liens que nous avons conservés depuis.

Syna et Sabrina, mes dermatologues préférées, vous êtes de véritables rayons de soleil et de positivité.

Amandine et Sophie, merci pour ce semestre passé à Clémenceau. Vous avez égayé mes journées par votre bonne humeur et rires. La dream team des sportives de l'alcôve, à quand le semi de Strasbourg ?

Isabelle et Romain, vous faites partie de mes plus belles rencontres alsaciennes (le comble pour des Lorrains). Merci de votre aide et soutien lors de l'écriture de la thèse et merci pour ces soirées jeux, soirées bières, soirées tartes flambées, ok pour ces nombreuses soirées.

Et à tous les autres que j'ai eu la chance de croiser : Etienne et toute la team MPR, Louis, Adelina entre autres, merci pour ces moments passés ensemble !

A mes amis de l'autre bout de la France,

A mes copains d'externat, Anaïs, Camille, Emma, Hélène, Lila, Matthias, Morgan, Olivier, Oriane, Sophie, merci pour ces belles années passées ensemble, pour ces souvenirs gravés dans ma mémoire que ce soit pendant l'externat, le ski et lors de mes passages dans l'Ouest. Merci pour votre amitié qui m'est précieuse.

A mes copains de toujours, Anaïs et Jérémie, team poney de la première heure, toujours présents et disponibles sur Angers, quel bonheur de vous avoir rencontrés et de vous avoir dans ma vie.

A Nolwenn et Marielle, je ne vous remercierai jamais assez pour ce soutien infaillible et cette écoute à toute heure. Vous êtes des personnes incroyables et cette aventure alsacienne aurait été bien terne sans vous.

A Justine, pour tous ces moments passés ensemble, du lycée à maintenant, pour tous ces fous rires et ces aventures à Angers, Nantes et Paris et pour ta bonne humeur et ton soutien, merci.

A Virgile, Bryan et Laila : merci d'avoir toujours été là malgré les centaines voire milliers de km qui nous séparent. Vos paroles réconfortantes et vos précieux conseils ont été inestimables. Merci pour votre amitié et ces souvenirs de soirées et de voyages en Grèce, Namibie ou en Gironde. Vous m'apportez tant.

A Eve, ma plus vieille amie, mon pilier, merci d'être toi, merci pour ces longues discussions à refaire le monde, merci pour ton soutien inébranlable. Tu le sais, tu es un véritable rayon de soleil qui illumine le chemin de toutes les personnes que tu croises.

Evidemment, je ne peux terminer cette partie sans un petit mot pour toi Oriane, qui récitera le serment d'Hippocrate au même moment que moi. Merci pour ton amitié malgré la distance et pour ces week-ends parisiens.

A ma famille,

A mes grands-pères, pour m'avoir supportée et accompagnée pendant ces longues années d'étude. A toi Marie-Claude, merci pour ta douceur, ta bonne humeur et merci de rendre mon grand-père heureux.

A mes parents, merci pour tout. Pour votre soutien durant ces études et ces années de concours. Je suis tellement fière des belles valeurs que vous m'avez inculquées, des valeurs d'humanisme, d'altruisme, d'empathie et de bienveillance.

A mon papa, mon champion de trail, merci de m'avoir transmis la valeur du travail, de l'effort et ton amour du sport qui m'a donné envie de pratiquer la médecine du sport. Très objectivement, tu es le meilleur papa du monde.

A ma maman, merci pour ton soutien infini envers et contre tout, pour tes messages réconfortants de grand maître Jedi à son padawan, merci pour ton humour (ayant hérité de ce trait je suis obligée de l'écrire). Merci de m'avoir inspirée et aidée lors de ces fameux TPE qui ont fait naître l'envie de devenir médecin, pour être comme toi (à boire des cafés toute la journée). Tu es une maman parfaite, je t'aime.

A mes sœurs,

Quelle fierté de partager des liens aussi forts avec vous. Je ne serai pas qui je suis sans votre présence et vos encouragements lors des moments difficiles.

A Emma, ma grande sœur préférée, pour ta bonté infinie, ta douceur et ta générosité, merci d'être une oreille attentive, merci de tes nombreux conseils avisés. Je t'admire profondément pour ta force mentale et ta résilience. Evidemment, merci à toi Charly pour ton soutien et tes blagues parfois pas vraiment drôles. Petit Maël, de la part de ta tata préférée : te voir grandir, même de loin, est l'un de mes plus grands bonheurs.

A Clémentine, ma sœur préférée, pour ta force de caractère et ta détermination, tu es une véritable machine de travail qui m'inspire et me pousse à me dépasser (compétition oblige).

A Zoé, ma sœur préférée, petit être indépendant rempli de douceur et de courage, loin des yeux mais près du cœur, merci pour ton humour aussi délicat que le mien, pour ton optimisme. Je suis fière de t'avoir comme sœur.

Je ne vous le dis jamais assez mais je vous aime profondément.

A toi ma mamie, j'espère que tu es fière.

Table des matières

INTRODUCTION.....	29
I. Spondyloarthrites	29
A. Généralités	29
B. Historique.....	31
C. Clinique et diagnostic des spondyloarthrites	32
1. Manifestations musculo-squelettiques	32
2. Manifestations extra-articulaires	34
3. Critères de classification	36
a. Spondyloarthrites axiales	36
b. Spondyloarthrites périphériques	37
c. Rhumatisme psoriasique	38
D. Physiopathologie	39
1. Facteurs déclenchants.....	39
a. Facteurs génétiques.....	39
b. Facteurs environnementaux	41
c. Infections	42
2. Réponse immunitaire.....	42
II. Prise en charge thérapeutique	45
A. Historique.....	45
B. Thérapies non médicamenteuses	47
1. Activité physique adaptée	47
2. Alimentation et dysbiose intestinale	47
a. Régimes alimentaires	47
b. Pré et probiotiques	47
c. Transplantation de microbiote fécal	48
d. Sevrage tabagique	48
C. Thérapies médicamenteuses	49
1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	49
2. Corticostéroïdes.....	49
3. DMARDs.....	50
a. csDMARDs.....	52
b. bDMARDs	53
c. tsDMARDs.....	55
D. Stratégie thérapeutique.....	56

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES.....	59
I. Rationnel de l'étude.....	59
II. Page de garde de l'article en cours de soumission.....	61
III. Abstract.....	64
IV. Matériel et méthodes.....	65
V. Résultats.....	66
A. Conventional synthetic DMARDs.....	71
B. Biologic DMARDs.....	72
1. Anti-TNF α	74
2. Anti-IL17.....	74
3. Anti-IL12/23 et anti-IL23.....	76
4. Inhibiteurs du Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).....	77
5. Autres cibles.....	78
C. Targeted synthetic DMARDs.....	79
1. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4).....	80
2. Inhibiteurs de Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT).....	80
3. Autres voies intracellulaires.....	82
DISCUSSION.....	86
I. Résumé des résultats.....	86
A. Molécules commercialisées.....	86
1. csDMARDs.....	86
2. bDMARDs.....	86
3. tsDMARDs.....	87
B. Molécules en développement.....	87
1. csDMARDs.....	87
2. bDMARDs.....	88
3. tsDMARDs.....	88
II. Axe IL-23/IL-17.....	90
A. Présentation de l'IL-17.....	90
B. Présentation de l'IL-23.....	93
C. Inefficacité des anti-IL23 et anti-IL12/23 dans l'axSpA.....	94
III. Voie des JAK/STAT.....	97
A. Généralités sur JAK/STAT.....	97
B. TYK2.....	98
C. Molécules prometteuses.....	99
IV. Autres cibles et molécules potentielles.....	100
A. Inhibiteurs du GM-CSF.....	100

B. Inhibiteurs de MAPK-MK2	102
C. Double inhibition du TNF α et de l'IL-17	102
D. Molécules potentielles ?	103
1. Double inhibition du TNF α et de l'IL-23	103
2. Facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF)	103
3. Inhibition de STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3)	104
4. IL-27	105
5. Repositionnement de molécules	105
V. Forces et limites	107
CONCLUSION	108

Liste des figures

Figure 1 – Classification ASAS 2009.....	29
Figure 2 – Formes cliniques du PsA.....	34
Figure 3 – Prévalence des manifestations extra-articulaires.....	35
Figure 4 – Critères de classification ASAS pour l'axSpA.....	37
Figure 5 – Critères de classification ASAS pour les SpA périphériques.....	37
Figure 6 – Physiopathologie des SpA.....	44
Figure 7 – Classification des DMARDs selon la SFR.....	50
Figure 8 – DMARDs commercialisés et leur mode d'action.....	51
Figure 9 – Frises chronologiques des traitements commercialisés dans l'axSpA et le PsA..	51
Figure 10 - Stratégie thérapeutique SFR 2022.....	56
Figure 11 - Diagramme de flux.....	68
Figure 12 - DMARDs commercialisés et en cours de développement, mécanisme d'action et phase de développement.....	70
Figure 13 – Présentation de l'IL-17.....	91
Figure 14 –Rôles de l'IL-17.....	92
Figure 15 – Mode d'action des anti-IL17.....	93
Figure 16 – Voie Il-23/Th17.....	94
Figure 17 – Modes d'action des anti-IL23 et anti-IL12/23.....	96
Figure 18 – Signalisation des cytokines par JAK/STAT.....	97
Figure 19 – Rôles de TYK2.....	98
Figure 20 – Autres cibles thérapeutiques.....	101

Liste des tableaux

Tableau 1 – Critères de New-York modifiés.....	33
Tableau 2 - Critères de classification CASPAR du PsA.....	38
Tableau 3 – Prévalence de HLA-B27 dans les SpA	39
Tableau 4 – csDMARDs commercialisés et leurs indications.....	52
Tableau 5 - bDMARDs commercialisés et leurs indications	54
Tableau 6 – tsDMARDs commercialisés et leurs indications.....	55
Tableau 7 – Indications des DMARDs selon les manifestations cliniques	58
Tableau 8 - Liste des bases de données internationales et nationales d'essais cliniques utilisées pour cette revue systématique.	67
Tableau 9 – Conventional synthetic DMARDs en cours de développement, phase, statut et mode d'action	71
Tableau 10 - Biologic DMARDs en cours de développement, phase, statut et mode d'action.....	73
Tableau 11 - Targeted synthetic DMARDs en cours de développement, phase, statut et mode d'action	79
Tableau 12 - DMARDs abandonnés, phase, statut et mode d'action.....	85

Listes des abréviations

ACR	American College of Rheumatology
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
axSpA	axial SpondyloArthritis (spondyloarthrite axiale)
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARD	biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic ARthritis
CD	Cellules Dendritiques
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellules Présentatrices des Antigènes
csDMARD	conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EMA	European Medicine Agency
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Échelle Visuelle Analogique
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFN	Interféron
IL	Interleukine
ILC	Innate lymphoid cells (cellules lymphoïdes innées)
iNK	Invariant Natural Killer cells
JAKi	Inhibiteur de Janus kinase
MAIT	Mucosal-associated invariant T cells (cellules T invariantes associées aux muqueuses)
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MC	Maladie de Crohn
MDA	Marqueurs de Stress Oxydatif

MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
MK2	Mitogen-Activated Protein Kinase 2
nr-axSpA	Non-radiographic Axial Spondyloarthritis (Spondyloarthritis Axiale Non Radiographique)
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
PsA	Psoriatic Arthritis (rhumatisme psoriasique)
RCH	Rectocolite Hémorragique
RE	Réticulum Endoplasmique
ReA	Arthrite Réactionnelle
r-axSpA	radiographic Axial Spondyloarthritis (Spondyloarthritis Axiale Radiographique)
ROR	Récepteur Gamma Orphelin lié au RAR Gamma T
SFR	Société Française de Rhumatologie
SpA	Spondyloarthrites
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TLR	Toll-Like Receptor
TMF	Transplantation de Microbiote Fécal
TNF	Tumor Necrosis Factor
tsDMARD	targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
UPR	Unfolded Protein Response (Réponse aux Protéines mal repliées)
uSpA	Undifferentiated Spondyloarthritis (Spondyloarthritis Indifférenciée)

INTRODUCTION

I. Spondyloarthrites

A. Généralités

Les spondyloarthrites (SpA) regroupent un ensemble vaste et hétérogène de rhumatismes inflammatoires chroniques partageant des caractéristiques physiopathologiques, cliniques et radiologiques communes. Elles sont caractérisées par une atteinte axiale (rachis et articulations sacro-iliaques) fréquente et majoritaire, ou périphérique (articulaire ou enthésitique), avec des phénomènes d'ossification secondaire. Elles peuvent être associées à des manifestations extra-articulaires (psoriasis, uvéite, maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou MICI) et à des comorbidités.

Publiée en 2009, la **classification ASAS** (Assessment of SpondyloArthritis International Society) est la classification la plus récente et distingue six sous-types (**figure 1**) : la spondyloarthrite axiale (axSpA) anciennement spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique (PsA), la SpA indifférenciée (uSpA), la SpA associée aux MICI, l'arthrite réactionnelle (ReA) et la spondylarthrite juvénile ou arthrite associée à une enthésite (2).



Figure 1 – Classification ASAS 2009

On estime que leur prévalence globale oscille entre 0.5 et 1.5 % de la population mondiale. En France, d'après une étude de 2010, la prévalence de l'ensemble des SpA est de 0,43 % (1).

L'axSpA touche entre 0.1% et 1.4% de la population mondiale avec une fréquence plus élevée en Europe et aux États-Unis. Elle débute généralement dans la deuxième ou la troisième décennie de vie. Dans la forme radiographique, les hommes sont plus fréquemment atteints avec une prévalence environ deux à trois fois supérieure à celle des femmes, contrastant avec la forme non radiographique dans laquelle les 2 sexes sont touchés à la même fréquence.

La prévalence du PsA varie entre 0.01% à 0.19% de la population mondiale. Les premiers symptômes apparaissent généralement plus tardivement que dans la forme axiale, allant de 30 à 55 ans, avec une prévalence similaire chez les hommes et les femmes.

B. Historique

Les origines de l'axSpA semblent remonter à l'Antiquité, comme en témoignent des recherches récentes menées sur des momies égyptiennes révélant la présence de cette pathologie dès l'époque de l'Égypte antique vers **1500 av. J.-C.** (3).

Cependant, ce n'est qu'en **1693** que le médecin irlandais Bernard Conner donna la première description anatomique de l'axSpA en constatant la présence de déformations thoraciques, pelviennes et la fusion de vertèbres thoraciques sur un squelette. L'axSpA fut officiellement identifiée et diagnostiquée par Wladimir von Bechterew en Russie en **1893**, Adolph Strümpell en Allemagne en **1897** et Pierre Marie en France en **1898** (4).

Néanmoins, ce n'est qu'au cours du **20^{ème} siècle** qu'elle fut largement étudiée et reconnue comme un rhumatisme inflammatoire chronique affectant principalement la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques, ceci notamment grâce à la découverte des rayons X par Röntgen en 1896 qui permit la description radiographique de la maladie au cours des années 1930.

Dans les **années 1950**, les données radiologiques, épidémiologiques et cliniques recueillies au fil des années ont permis d'établir des liens entre l'axSpA et d'autres pathologies rhumatologiques comme la maladie de Reiter ou arthrite réactionnelle, le rhumatisme psoriasique, les arthropathies associées à une maladie inflammatoire de l'intestin et un sous-groupe d'arthrite juvénile chronique.

Ces découvertes ont conduit Moll et al. à proposer le concept de spondyloarthropathies séronégatives (SpA) en **1974** (5) comme étant une famille de rhumatismes inflammatoires liés ayant des caractéristiques cliniques et génétiques communes et distinctes de la polyarthrite rhumatoïde (PR). En **1991**, le Groupe Européen d'Étude des Spondyloarthropathies (ESSG) a modifié ce regroupement de cinq maladies pour inclure des formes indifférenciées de SpA (6).

C. Clinique et diagnostic des spondyloarthrites

Les critères ASAS de classification des SpA ont été établis afin de proposer une nouvelle approche des SpA basée sur la forme clinique prédominante (7) :

- les spondyloarthrites **axiales** : radiographique (r-axSpA) ou non radiographique (nr-axSpA),
- les spondyloarthrites **périphériques articulaires**,
- les spondyloarthrites **périphériques enthésitiques**.

Ces formes sont fréquemment associées et leur prédominance chez un même patient peut varier au fil du temps. Elles peuvent s'accompagner de manifestations extra-articulaires telles que le psoriasis, l'uvéite antérieure ou les MICI.

1. Manifestations musculo-squelettiques

Les **axSpA** se caractérisent par une atteinte de la colonne vertébrale, des articulations sacro-iliaques ou de la cage thoracique. Les symptômes prédominants se manifestent par des rachialgies inflammatoires, des pygalgies à bascule avec une raideur matinale marquée et une sensation de fatigue généralisée. Dans les cas les plus sévères, l'atteinte de la cage thoracique peut se compliquer d'une insuffisance respiratoire restrictive par réduction de la capacité respiratoire liée aux atteintes costo-vertébrales.

Il existe deux sous-types de spondyloarthrite axiale : la forme **radiographique** et **non radiographique** telle que définie par les critères de New-York modifiés (**tableau 1**). Cette dernière est ainsi définie chez un patient présentant des lombalgies inflammatoires associées à des signes de sacro-illite à l'IRM, mais sans les signes typiques de l'axSpA à la radiographie standard. Environ 12 % des patients atteints de nr-axSpA évoluent vers la forme radiographique dans les deux ans suivant le diagnostic.

Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - Lombalgies avec raideur de plus de 3 mois, améliorées à l'effort, mais ne cédant pas au repos - Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et le plan sagittal - Limitation de l'amplitude thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
Critères radiologiques	Sacro-iliite bilatérale de stade ≥ 2 ou sacro-iliite unilatérale de stade ≥ 3
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - axSpA avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique - axSpA probable si présence : a) de 3 critères cliniques b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique

Tableau 1 – Critères de New-York modifiés

Traduit de Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984 ;27(4):361–8

Les **SpA périphériques**, dont fait partie le PsA, se manifestent principalement par la présence d'arthrite, d'enthésite ou de dactylite. L'enthésite est observée chez 30 à 50 % des patients et touche le plus souvent l'aponévrose plantaire et le tendon d'Achille (8). La dactylite a été rapportée chez 40 à 50 % des patients et survient sur les troisième et quatrième orteils, bien que les doigts puissent également être touchés.

En 1973, Moll et Wright ont décrit cinq sous-types cliniques de PsA illustrant l'hétérogénéité de cette pathologie (**figure 2**) : la forme **oligo-articulaire asymétrique**, la forme **polyarticulaire symétrique** pouvant mimer l'atteinte de la polyarthrite rhumatoïde, la forme **distale** touchant les interphalangiennes distales souvent associée à des lésions unguéales, la forme **axiale** et la forme **mutilante** avec une destruction articulaire rapide (9).

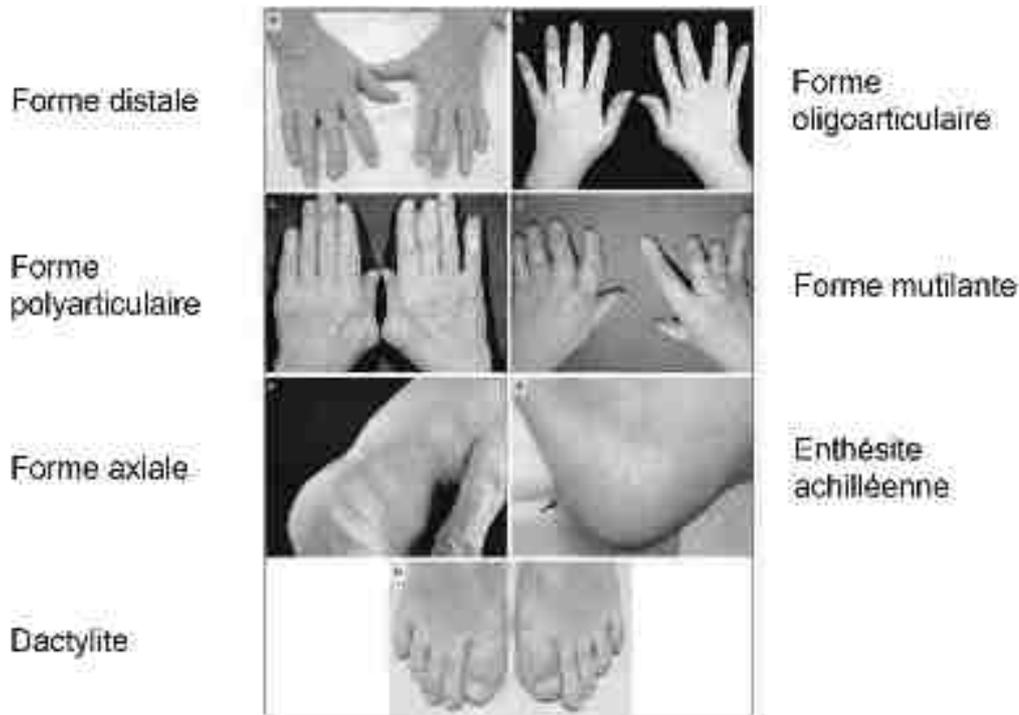


Figure 2 – Formes cliniques du PsA

Traduit de Christopher T. Ritchlin, and al., *Psoriatic Arthritis, N Engl J Med* 2017; 376:957-970.

Copyright Massachusetts Medical Society.

2. Manifestations extra-articulaires

Les patients atteints de SpA sont souvent confrontés à diverses manifestations extra-articulaires dont la fréquence et la sévérité peuvent varier d'un individu à l'autre. Leur recherche doit être systématique et indispensable puisque leur présence peut influencer la décision thérapeutique.

Dans la forme axiale, l'**uvéite antérieure aiguë** survient chez 25 à 40 % des patients, le **psoriasis** survient chez plus de 10 % et les **MICI** chez 5 à 10 %, la maladie de Crohn (MC) étant plus fréquente que la rectocolite hémorragique (RCH) (10).

En comparaison, l'uvéite et les MICI sont beaucoup moins fréquentes chez les patients atteints de PsA avec une prévalence estimée à 3,2% et 3,3% respectivement dont 0,9% dans la RCH et 1,1% dans la MC (11). Le psoriasis précède la survenue du PsA de dix ans en

moyenne, mais il est possible que les deux maladies se manifestent en même temps. Plus rarement, il est également possible de développer un PsA sans psoriasis.

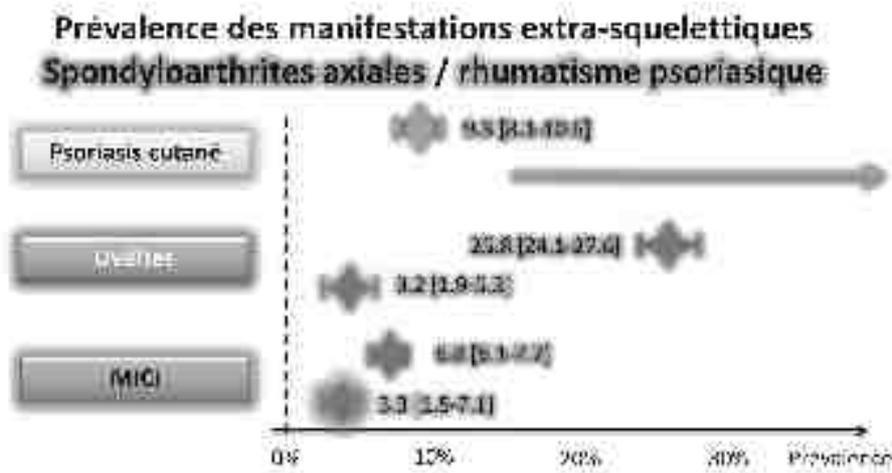


Figure 3 – Prévalence des manifestations extra-articulaires

Stolwijk C, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582

Pittam B, et al. Rheumatology 2020;0:1–8. doi:10.1093/rheumatology/keaa062

Les SpA sont souvent accompagnées de comorbidités ayant un impact significatif sur la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. Parmi ces comorbidités, on retrouve :

- **L'ostéoporose**, majorant le risque de fractures vertébrales à long terme.
- Les atteintes **cardiaques**, telles que les valvulopathies, les troubles de conduction et les cardiomyopathies.
- L'émergence de **facteurs de risque cardiovasculaires** tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, l'obésité.
- Les atteintes **pulmonaires**, avec un risque accru de développer de l'emphysème, une fibrose pulmonaire ou la dysplasie bulleuse kystique des apex pulmonaires.

3. Critères de classification

La présence d'un grand nombre de systèmes de classifications témoigne de la complexité face à la variabilité et l'hétérogénéité des phénotypes cliniques des SpA dans l'établissement de critères cliniques pertinents. Il convient de noter que ces critères sont des outils de classification, et non des critères diagnostiques. Leur objectif est de standardiser les populations de patients dans les essais cliniques. Néanmoins, ils peuvent aider les cliniciens à se rappeler des manifestations cliniques typiques de la maladie facilitant ainsi le diagnostic.

a. Spondyloarthrites axiales

Il existe ainsi de nombreux modèles proposés depuis 1961 : les **critères de Rome** en 1961, les **critères de Moll et Wright** en 1973, les **critères de New York modifiés** en 1984, les **critères d'Amor** en 1990 et de **l'ESSG** en 1991.

L'un des principaux arguments en faveur de l'élaboration de nouveaux critères a été le délai considérable entre le début des symptômes et le diagnostic de SpA qui pouvait s'étendre sur plusieurs années (10). Jusqu'à récemment, le délai moyen de diagnostic d'une axSpA était de neuf ans. Cependant, les données actuelles suggèrent une réduction de ce délai à 5 ans chez l'homme et à 6 ans chez la femme (11).

Actuellement utilisés en pratique clinique, les critères de l'ASAS ont été publiés en 2009 pour l'axSpA (**figure 4**) (12), et en 2011 pour la spondyloarthrite périphérique (**figure 5**) (2).



Figure 4 – Critères de classification ASAS pour l'axSpA

Traduit de Rudwaleit M, and al, *The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68(6):777–83*

b. Spondyloarthrites périphériques



Figure 5 – Critères de classification ASAS pour les SpA périphériques

Traduit de Rudwaleit M and al. *The Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25–31.*

c. Rhumatisme psoriasique

Les critères de Moll et Wright de 1973 ont été remplacés par les critères de CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) en 2006 (**tableau 2**) (13).

Critères de classification CASPAR du Rhumatisme psoriasique (RPso)	
Critère 1 : Atteinte rhumatologique inflammatoire : périphérique, axiale ou enthésitique	
2 : Présence explicite de psoriasis à l'examen clinique ou dans les antécédents	
Lésion psoriasique ou du scalp diagnostiquée par un médecin à clinique	2
Notion de psoriasis selon le patient ou un médecin	1
Antécédent familial de psoriasis au 1er ou 2nd degré	1
3 : Atteinte unguéale	
Dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique : onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose	1
4 : Négativité du Facteur Rhumatoïde	
Absence de FR sériques	1
5 : Présence ou antécédents de dactylite	
Dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin	1
Antécédent de dactylite constatée par un médecin	1
6 : Aspect radiologique de construction osseuse	
Présence de signes radiographiques de construction osseuse (juxta-articulaire (mains et pieds)	1
Critère 1 + au moins 3 points (Se:91.4%, Sp: 98.7%)	

Tableau 2 - Critères de classification CASPAR du PsA

Traduit de William Taylor and al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006 Aug;54(8):2665-73.

D. Physiopathologie

Bien que leur physiopathologie ne soit pas totalement élucidée, les SpA semblent être déclenchées par des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux résultant en une réponse inflammatoire impliquant le système immunitaire inné et adaptatif.

1. Facteurs déclenchants

a. Facteurs génétiques

a-1 HLA B27

Parmi les différents facteurs impliqués dans la pathogenèse des SpA, l'antigène leucocytaire humain (HLA) B27 est considéré comme le plus important. L'association entre HLA B27 et la SpA a été rapportée pour la première fois en 1973. Le HLA B27 est une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et joue un rôle crucial dans la présentation de l'antigène aux cellules immunitaires. Il est présent chez **90%** des patients atteints d'axSpA, mais également chez **8%** des populations caucasiennes. De fait, moins de 5% des sujets HLA B27 positifs développeront une SpA. Le HLA B27 est moins fréquemment observé chez les autres sous-types de SpA (**tableau 3**).

Cohort	World region	Population	Prevalence of HLA-B27
Chinese cohort [65]	China	4131 axSpA	89.4%
COMQSIM [69]	Worldwide	2470 axSpA	78.4%
CorEvitas [92]	USA	axSpA +axSpA +axSpA	71.2% 66.2% 82.4%
ILSIK [68]	France	664 early SpA (mNY, ISSG, Anky or ASAS criteria)	61.5%
EWAS [93]	Norway	509 axSpA	82.3%
PaSpA [74]	Worldwide	2719 axSpA 433 rSpA 1033 PaA 168 BeA and 60 SpA	78.8% 68.3% 18.2% 31.3%
REGISPONSER [66*]	Spain	1235 axSpA (mNY)	83.3%
SPACE [94, 95]	Netherlands	500 Chronic Back Pain 60 axSpA	40% 79.7%

Tableau 3 – Prévalence de HLA-B27 dans les SpA

Ziade, Nelly. *Human leucocyte antigen-B27 testing in clinical practice: a global perspective. Current Opinion in Rheumatology, April 28, 2023.*

Trois hypothèses principales ont été avancées pour expliquer le rôle pathogène du HLA B27 dans les SpA : la théorie du peptide arthritogène, la théorie de l'homodimérisation et la théorie de la réponse aux protéines mal repliées (UPR) (14,15).

La **théorie du peptide arthritogène** soulève l'existence d'un biais de présentation antigénique par le HLA B 27, conduisant à l'activation des lymphocytes TCD8+ notamment au niveau articulaire. Les peptides arthritogènes sont dérivés de protéines endogènes ou de bactéries/virus ayant une similitude moléculaire avec les protéines endogènes, un processus connu sous le nom de mimétisme moléculaire. Ainsi, plusieurs peptides microbiens, issus notamment de bactéries des genres *Yersinia* et *Chlamydia*, ont été identifiés dans les articulations de patients atteints de ReA. D'autres molécules, telles que des protéines cartilagineuses comme le collagène de type II, ont été identifiées comme peptides antigéniques ayant la capacité de stimuler les lymphocytes T de patients atteints d'axSpA (16).

La **théorie de l'homodimérisation** suggère que les chaînes lourdes du HLA-B27 auraient tendance à former des homodimères dans les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ces homodimères présentent une affinité accrue pour les récepteurs KIR3DL2 présents sur les lymphocytes NK et TCD4+, pouvant conduire à leur activation et à une différenciation en lymphocyte T auxiliaire 17 ou Th17.

La **théorie de la réponse aux protéines mal repliées** postule que les chaînes du HLA-B27 seraient plus susceptibles de mal se replier lors de son assemblage dans le réticulum endoplasmique (RE), formant ainsi des complexes protéiques aberrants dans les CPA provoquant un stress du RE puis l'activation d'une réponse adaptative nommée UPR. Cependant, en cas de surcharge ou d'incapacité du système UPR à éliminer les agrégats de HLA-B27, une réponse inflammatoire inappropriée se déclencherait.

a-2 Autres gènes impliqués

Des études d'association pangénomique ont identifié une association entre les SpA et de nombreux autres gènes impliqués dans la réponse immunitaire, tels que **ERAP1** et **ERAP2**, codant pour des aminopeptidases du RE et ayant un rôle dans le traitement des peptides présentés par le HLA-B27, STAT3, IL23R, IL12B et TNF (Tumor Necrosis Factor) impliqués dans la signalisation des cytokines inflammatoires (16) ou bien **CARD9**, codant pour une protéine fortement exprimée dans les cellules dendritiques (CD) et les macrophages et favorisant la différenciation des cellules Th17.

Concernant le PsA, des études ont révélé que des variantes spécifiques des allèles HLA, notamment HLA-B08, B27, B38 et B39, sont associées à des phénotypes spécifiques (17). En outre, des études d'association pangénomique ont également démontré l'association entre PsA et certains polymorphismes dans le gène codant pour le récepteur de l'interleukine-23 (IL23R), ainsi que des variants dans l'expression des gènes du facteur nucléaire κ B (TNIP1), de la signalisation (TNFAIP3), et l'expression du $\text{TNF}\alpha$ (18).

b. Facteurs environnementaux

b-1 Stress mécanique

Des travaux sur modèles murins ont permis de démontrer l'influence du stress mécanique dans le développement des enthésites (19,20). Ainsi, des souris surexprimant le TNF et développant spontanément des enthésites, ont été mises en décharge complète des pattes arrière pendant 14 jours et n'ont pas présenté d'enthésopathie ossifiante du tendon d'Achille, contrairement aux témoins. Les voies de la mécano-transduction ont également été étudiées dans ce modèle et la voie de ERK1/ERK2, deux MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases), paraît jouer un rôle important dans le lien entre stress biomécanique et développement de l'enthésite (20).

b-2 Microbiote intestinal et dysbiose

Plus récemment, une altération du microbiote de la muqueuse iléale nommée dysbiose intestinale a également été décrite chez les patients atteints de SpA. L'existence d'un lien entre microbiote intestinal et SpA a été démontrée et étayée à travers des modèles murins. Des souris HLA B27 asymptomatiques et exemptes de germes ont ainsi développé des arthrites après transfert du microbiote intestinal de souris atteintes de SpA (21). Par ailleurs, la dysbiose intestinale présente chez les patients atteints de SpA semble favoriser l'inflammation intestinale et accroître la perméabilité épithéliale (22) facilitant l'entrée de molécules antigéniques dans l'organisme susceptible de déclencher une réaction immunitaire. Malgré un nombre croissant de travaux sur ce sujet, les études actuelles chez l'homme n'ont pas encore permis de déterminer de manière concluante un modèle spécifique de microbiote ou de mycobioite associé à la SpA (23).

c. Infections

Comme dans la ReA, les infections semblent être des événements déclencheurs dans la physiopathologie des SpA (25). En effet, quelques semaines après une infection bactérienne du tractus urogénital (*Chlamydiae trachomatis*) ou intestinal (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*), une inflammation aseptique survient dans les articulations atteintes. La présence d'ADN, d'ARN et de protéines bactériennes dans les articulations touchées, de même que la mise en évidence de lymphocytes T CD8+ dirigés contre ces bactéries dans le liquide synovial et le sang périphérique suggèrent que la réponse immunitaire déclenchée en réaction à ces bactéries est à l'origine de l'arthrite (26).

2. Réponse immunitaire

Les manifestations inflammatoires ostéoarticulaires des SpA sont caractérisées par la présence de **synovites**, **d'enthésites** et **d'ostéites**, en particulier au niveau du squelette axial

où l'implication des enthèses fibrocartilagineuses joue un rôle majeur dans les manifestations cliniques.

Comme vu précédemment, la réponse immunitaire est déclenchée chez des patients ayant une prédisposition génétique après interaction avec certains facteurs environnementaux (dysbiose, stress biomécanique, infections).

Localement, ces facteurs activent les récepteurs Toll-like (TLR) de type 2 présents dans les CPA, en particulier les monocytes, les CD et les macrophages, stimulant la libération d'IL-1, IL-6, TNF α , IL-17 et IL-23. Ainsi, le **système immunitaire inné** joue un rôle crucial dans l'axSpA, marqué par une activité anormale des cellules immunitaires innées -notamment les cellules T $\gamma\delta$, les cellules lymphoïdes innées de type 3, les macrophages et les lymphocytes MAIT- dans des sites spécifiques (**figure 6**). Ces cellules peuvent se concentrer au niveau de l'enthèse après migration depuis l'intestin, comme l'indiquent les marqueurs d'homéostasie intestinale présents à leur surface, tels que l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ (25).

Les lymphocytes T jouent un rôle prédominant dans **l'immunité adaptative**, avec un déséquilibre entre les cellules Th17 et Treg, mais également une régulation à la hausse de Th1/22. Les lymphocytes T CD8+ peuvent être activés après la présentation d'un peptide arthritogène par HLA B27. HLA B27 peut également contribuer à la régulation de la hausse d'IL-23/IL17 en raison de l'activation de l'UPR et de sa liaison aux récepteurs KIR3DL2 sur la surface des lymphocytes NK/TH17. Cette interaction cellulaire conduit à une production aberrante de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α , IL-17 et IL-22, qui à leur tour peuvent déréguler l'homéostasie osseuse par l'intermédiaire des macrophages (**figure 6**).

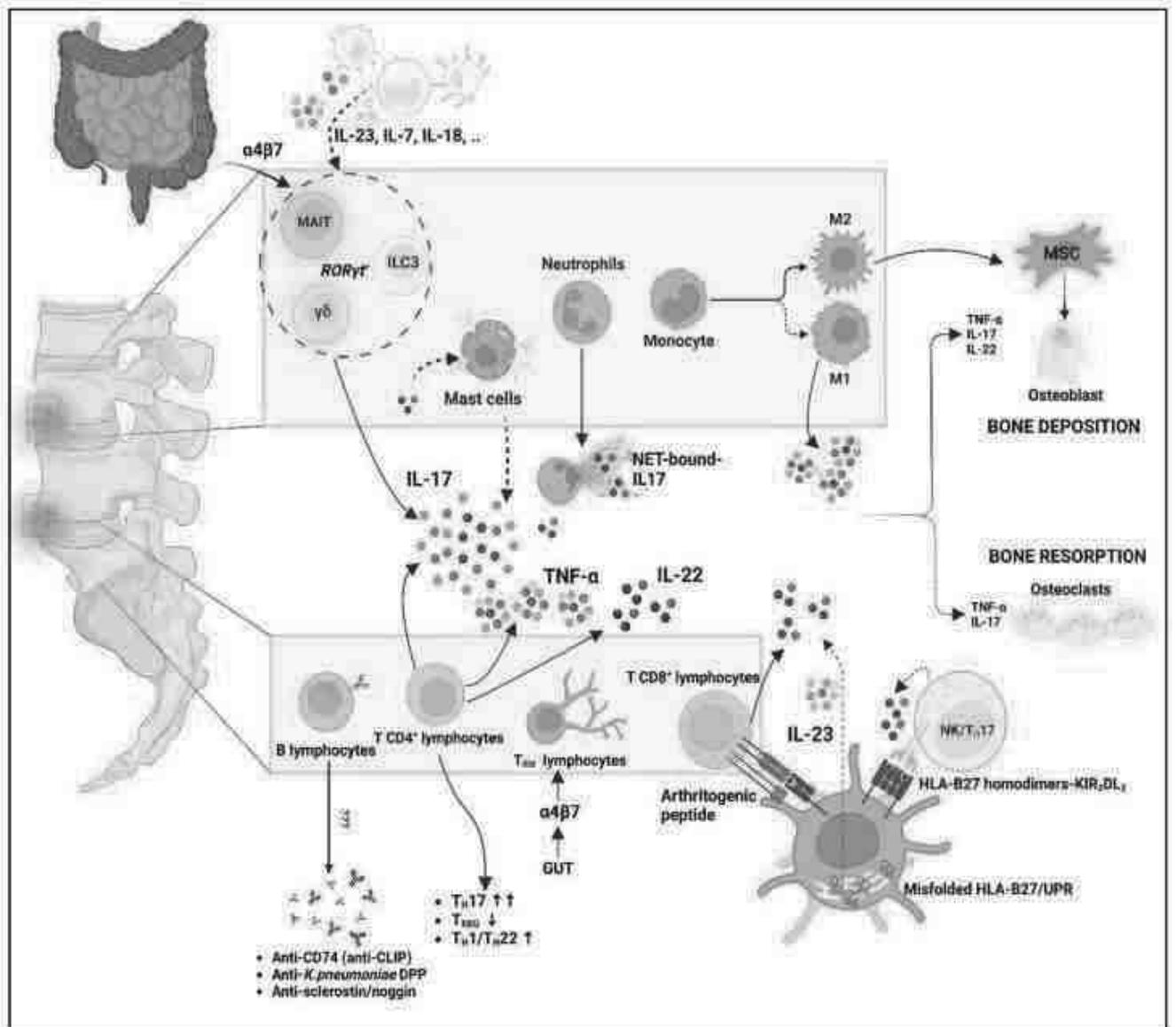


Figure 6 – Physiopathologie des SpA

Sergio Del Vescovo et al. Uncovering the Underworld of Axial Spondyloarthritis; *Int J Mol Sci.* 2023

Mar 30;24(7):6463.

II. Prise en charge thérapeutique

A. Historique

Extraite de l'écorce du saule blanc et isolée par le pharmacien français Leroux en 1828, la **salicine** a été l'un des premiers remèdes proposés aux patients atteints d'axSpA de même qu'elle fut utilisée dans le traitement d'autres rhumatismes tels que la PR ou la goutte. Les **opiacés** furent également parmi les premiers traitements préconisés dans le traitement des douleurs. Isolé de la salicine en 1838 par le chimiste napolitain Piria, **l'acide salicylique** s'est révélé être un agent analgésique et antipyrétique efficace dans le traitement des « rhumatismes aigus et chroniques » (4). L'introduction de **l'aspirine** en 1899 n'a cependant pas montré d'effets sur les douleurs ni sur la progression de l'axSpA.

Au cours des années 1900 à 1950, l'utilisation de la radiothérapie dans le traitement des douleurs rachidiennes associées à l'axSpA a émergé, démontrant une bonne efficacité analgésique ainsi qu'une amélioration de la mobilité vertébrale à court terme (28). Cependant, elle fut abandonnée en raison des graves effets secondaires à long terme qu'elle engendre, notamment la toxicité hématologique associée à une augmentation du risque de mortalité par leucémie, aplasie ou autres cancers (29).

Introduite sur le marché en 1949, la **phénylbutazone**, fut le premier anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de première génération utilisé dans l'axSpA montrant une amélioration des douleurs et de la qualité de vie. Du fait de son hépatotoxicité et hématotoxicité, il a été progressivement substitué par de nouveaux AINS. C'est ainsi qu'en 1965, une deuxième génération d'AINS, menée par **l'indométacine**, a fait son apparition et a fait preuve d'une efficacité similaire à la phénylbutazone, associée à un meilleur profil de tolérance (4). De nombreux autres AINS ont par la suite été utilisés, dont le **kétoprofène**, le **flurbiprofène**, le **naproxène**, le **diclofénac**, le **tolmétine**, le **piroxicam**, le **ténoxiam**, etc.

Les premiers DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) introduits entre les années 1930 et 1990 - comprenant les **sels d'or** (années 1930), les médicaments **antipaludéens** (années 1950), la **D-pénicillamine** (années 1960), la **sulfasalazine** (années 1970), ainsi que divers traitements immunosuppresseurs (années 1970 à 1990) - n'ont pas présenté la même efficacité que dans la PR.

B. Thérapies non médicamenteuses

1. Activité physique adaptée

L'activité physique est largement reconnue comme l'un des piliers du traitement des SpA, et sa pratique régulière est une composante essentielle des recommandations ASAS/EULAR 2022 (30). Ainsi, dès 1932, la thérapie physique a été indiquée pour les patients atteints de SpA, initialement sous forme d'exercices de respiration. Dans une méta-analyse de 2017 comprenant 26 essais et 1286 patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, les exercices cardiorespiratoires et de renforcement musculaire ont démontré un effet bénéfique sur la fonction physique, la qualité de vie et l'activité des SpA (31).

2. Alimentation et dysbiose intestinale

a. Régimes alimentaires

Quinze études ont été analysées dans une revue systématique publiée en mars 2023, dont douze interventionnelles et trois observationnelles, portant sur les régimes alimentaires et incluant tous les sous-types de spondyloarthrite. Les résultats de la revue ont mis en évidence deux associations : la **perte de poids** est associée à une réduction des marqueurs de stress oxydatif (MDA) et à une diminution de l'activité de la maladie chez les patients atteints de PsA et l'adhésion à un **régime méditerranéen** est associée à une amélioration de l'activité de la maladie chez les patients atteints d'axSpA (32).

b. Pré et probiotiques

L'administration de probiotiques et de prébiotiques semble avoir des effets bénéfiques dans la prévention et réduction de colite chez les modèles murins (33,34). Toutefois, à ce jour, cette efficacité n'a pas été démontrée chez des patients atteints de SpA (32).

c. Transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) vise à restaurer l'homéostasie intestinale et s'est avérée très efficace dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* réfractaires et récurrentes. Bien que les études sur l'utilisation de la TMF dans différentes pathologies, y compris les MICI et certaines pathologies auto-immunes soient en cours, la compréhension des mécanismes sous-jacents reste incomplète. Il existe ainsi très peu d'études sur le sujet et seulement une étude randomisée contrôlée de petit effectif sur l'efficacité et la sécurité de la TMF dans le PsA (35). Bien qu'il n'est pas été observé d'effets indésirables graves, certains résultats suggèrent que la TMF peut exacerber les symptômes du PsA, indiquant un rôle potentiel du microbiote intestinal dans les effets immunitaires en aval de cette maladie.

d. Sevrage tabagique

L'arrêt du tabac est une mesure non médicamenteuse indispensable dans la prise en charge des SpA. En effet, son implication dans l'apparition et la progression de l'axSpA, dans l'aggravation de l'activité de la maladie et dans la réduction de l'efficacité des traitements biologiques est largement établie (36,37) de même que le risque surajouté d'insuffisance respiratoire chronique.

C. Thérapies médicamenteuses

1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont la pierre angulaire dans le traitement de l'axSpA ou du PsA (**figure 10**) (38). Ils agissent principalement en inhibant l'enzyme COX, qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandines, impliquées dans la douleur, l'inflammation et la régulation de divers processus physiologiques. Deux formes de COX ont été décrites, COX-1 et COX-2. COX-1 est exprimée de manière constitutive dans de nombreux tissus, y compris l'estomac et les reins, et joue un rôle important dans la protection de la muqueuse gastrique, la régulation de l'agrégation plaquettaire et la régulation de la fonction rénale. En revanche, COX-2 est principalement induite en réponse à l'inflammation et joue un rôle clé dans la production de prostaglandines pro-inflammatoires. Les inhibiteurs de COX sont utilisés pour réduire la douleur et l'inflammation, mais leur effet sur la fonction gastrique et rénale dépend de la spécificité pour COX-1 ou COX-2. La plupart des AINS sont des inhibiteurs non sélectifs de COX, ce qui signifie qu'ils inhibent à la fois COX-1 et COX-2. Les inhibiteurs de COX-2 aussi appelés coxibs sont une nouvelle classe d'AINS et inhibent sélectivement COX-2.

Dans une méta-analyse de 2015, quatre essais (995 participants) ont montré qu'il n'y avait **aucune différence d'efficacité entre les coxibs et les AINS traditionnels** ou inhibiteurs non sélectifs de COX (39). Bien que suggéré dans cette étude, il n'existe actuellement pas de preuve suffisante du rôle des AINS dans le ralentissement de la progression radiographique de l'axSpA en l'absence d'études prospectives dédiées (40).

2. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α et augmentent la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10. En inhibant l'expression de molécules d'adhésion et la libération de chimiokines, ils freinent la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation.

En raison des effets indésirables bien établis, leur utilisation à long terme n'est pas préconisée (38). Cependant, deux études suggèrent que l'administration à court terme de fortes doses de glucocorticoïdes systémiques pourrait avoir un effet modeste sur les symptômes axiaux (41) notamment en cas de PsA (42).

Des infiltrations locales de corticoïdes peuvent être réalisées en cas d'arthrite ou d'enthésopathie rebelle au traitement général.

3. DMARDs

Selon la classification de Smolen de 2013, les DMARDs sont divisés en 3 catégories (**figure 7**) : les **csDMARDs** (**tableau 4**), les **bdDMARDs** (**tableau 5**) et les **tsDMARDs** (**tableau 6**), chacun ayant un mode d'action (**figure 8**) et des applications différents dans le traitement des axSpA et SpA périphériques.

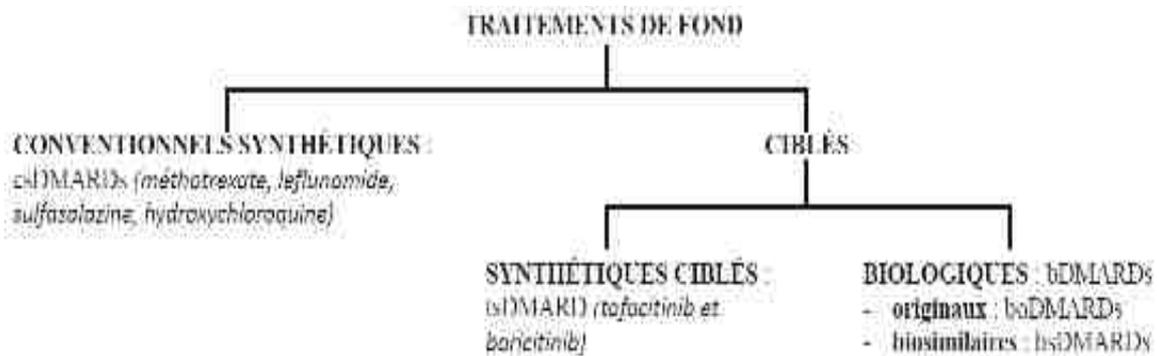


Figure 7 – Classification des DMARDs selon la SFR

Daïen C and al, . Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2019 Mar;86(2):135-150.

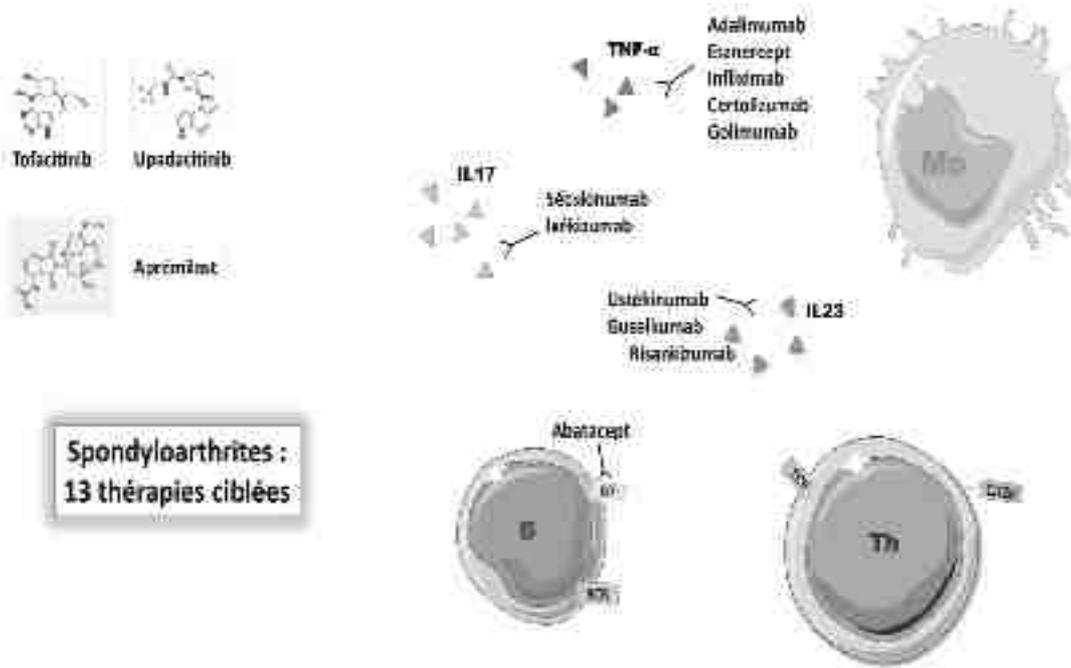


Figure 8 – DMARDs commercialisés et leur mode d'action

B : lymphocyte B ; Mo : monocyte ; Th : lymphocyte T helper

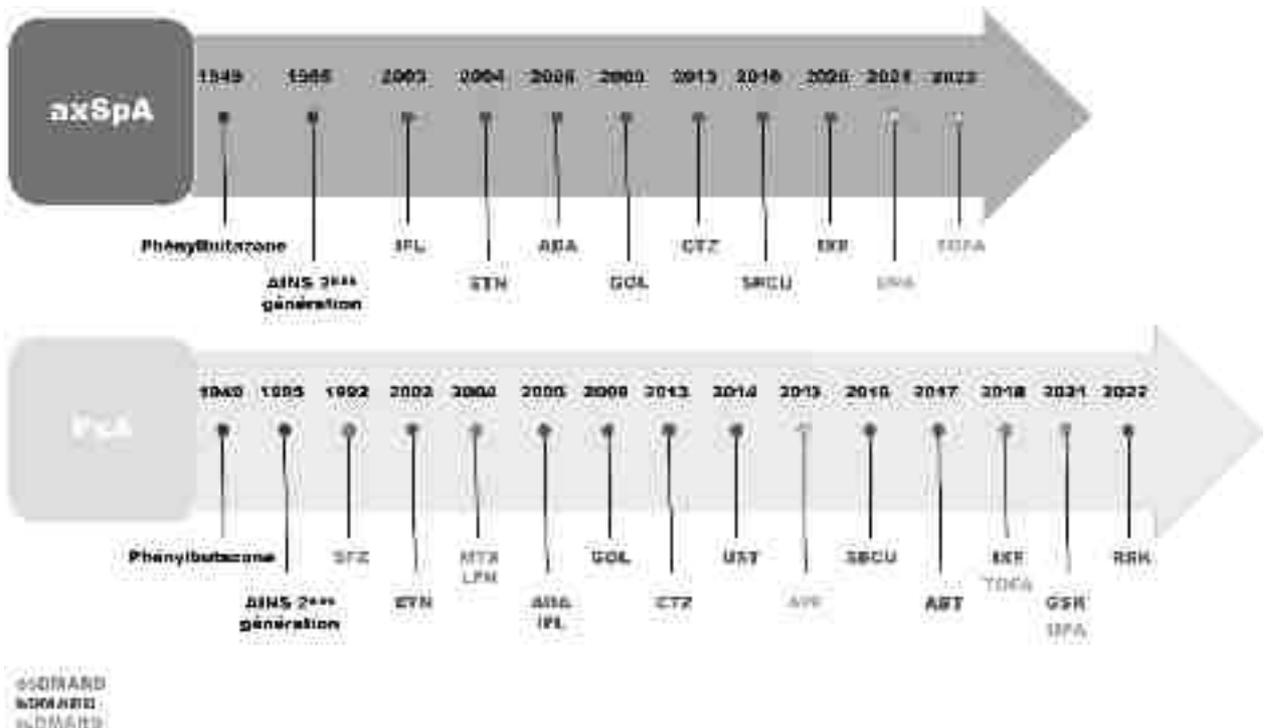


Figure 9 – Frises chronologiques des traitements commercialisés dans l'axSpA et le PsA

ABT : abatacept ; ADA : adalimumab ; APR : aprémilast ; CTZ : certolizumab pegol ; ETN : étanercept ; GOL : golimumab ; GSK : guselkumab ; IFL : infliximab ; IXE : ixékizumab ; LFN : léflunomide ; MTX : méthotrexate ; RSK : risankizumab ; SECU : sécukinumab ; SFZ : sulfasalazine ; TOFA : tofacitinib ; UPA : upadacitinib ; UST : ustékinumab ;

a. csDMARDs

Les csDMARDs (conventional synthetic DMARDs) sont des médicaments synthétiques utilisés depuis les années 1930 dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques. Leur utilisation a évolué de manière empirique et leurs modes d'action sont encore en partie méconnus. Ils ont ainsi un effet immunomodulateur en inhibant les enzymes impliquées dans la cascade inflammatoire, telles que la cyclooxygénase, la lipoxigénase et la phospholipase A2, en bloquant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6 et en interférant avec la signalisation cellulaire impliquée dans la réponse inflammatoire.

Trois csDMARDs ont démontré leur efficacité dans le traitement des SpA périphériques y compris le PsA : le **méthotrexate**, la **sulfasalazine** et le **léflunomide**. Le méthotrexate est considéré comme le DMARD conventionnel de premier choix dans le traitement des SpA périphériques.

Malgré la réalisation de plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés, il n'existe aucune preuve de leur efficacité dans le traitement de l'axSpA (43–45).

DCI	r-axSpA	nr-axSpA	PsA
Méthotrexate	-	-	√
Léflunomide	-	-	√
Sulfasalazine	-	-	P

Tableau 4 – csDMARDs commercialisés et leurs indications

√ : AMM en France dans cette pathologie ; P : utilisé dans la pratique

b. bDMARDs

Les bDMARDs (biological DMARDs) sont des médicaments produits à partir de protéines recombinantes ou d'anticorps monoclonaux ciblant des protéines spécifiques du système immunitaire ayant un rôle dans l'inflammation chronique des maladies auto-immunes. Ainsi, ils se lient à des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-17 ou l'IL-23, parfois aux récepteurs de ces cytokines, bloquant ainsi leur activité et réduisant la réaction inflammatoire.

b-1 Anti-TNF α

Au nombre de 5 (**l'adalimumab**, **l'infliximab**, le **certolizumab pegol**, **l'étanercept**, et le **golimumab**), les anti-TNF α furent les premiers bDMARDs utilisés. C'est en 2003 que l'ASAS a publié la première déclaration de consensus sur l'utilisation des anti-TNF α dans le traitement de la r-axSpA initialement, avant de s'étendre à la nr-axSpA puis aux SpA périphériques (46). La prise d'anti-TNF α permet une amélioration significative des symptômes de l'axSpA, tels que la douleur, la raideur, la fonction et le bien-être global (47). Ils ont également démontré un impact positif sur le ralentissement de la progression radiographique sur le rachis et les sacro-iliaques (48) de même que sur l'atteinte périphérique dans le PsA que ce soit pour l'atteinte articulaire, enthésitique ou la progression radiographique (49).

b-2 Anti-IL17A

Plus récemment, les anti-IL17A sont également apparus sur le marché avec le **sécukinumab** en chef de proue, autorisé en 2016 et ayant démontré une efficacité clinique sur les symptômes des SpA (50) puis **l'ixékizumab** autorisé sur le marché français en 2018 initialement dans le traitement du PsA puis en 2020 dans l'axSpA.

b-3 Anti-IL23 et IL12/23

Approuvé en 2009 par la FDA dans le traitement du psoriasis, l'**ustékinumab**, inhibiteur de la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23, a été autorisé en 2014 dans le traitement du PsA. Enfin, deux inhibiteurs de la sous-unité p19 de l'IL-23, utilisées initialement dans le traitement du psoriasis cutané modéré à sévère, ont été autorisées dans le traitement du PsA : le **guselkumab** (Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM en mai 2021) et le **risankizumab** (mars 2022).

Classe	DCI	Type de molécule	r-axSpA	nr-axSpA	PsA
Anti-TNF α	Adalimumab	Anticorps monoclonal humain	√	√	√
	Golimumab	Anticorps monoclonal humain	√	√	√
	Etanercept	Protéine de fusion	√	√	√
	Certolizumab pegol	Anticorps monoclonal humain + polyéthylène glycol	√	√	√
	Infliximab	Anticorps monoclonal dimérique	√	=	√
Anti-IL17A	Sécukinumab	Anticorps monoclonal humain	√	√	√
	Ixékizumab	Anticorps monoclonal humanisé	√	√	√
Anti-IL12/IL23	Ustékinumab	Anticorps monoclonal humain	-	-	√
Anti-IL23	Risankizumab	Anticorps monoclonal humanisé	-	-	√
	Guselkumab	Anticorps monoclonal humain	-	-	√
Modulation de l'activation des LT via CD28 (CTLA4-Ig)	Abatacept	Protéine de fusion	-	-	√

Tableau 5 - bDMARDs commercialisés et leurs indications

√ : AMM en France

c. tsDMARDs

Les tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs) sont des petites molécules synthétiques prises sous forme orale et développées récemment afin d'inhiber de manière sélective des enzymes impliquées dans la voie de signalisation des cytokines pro-inflammatoires.

Parmi eux se trouvent le **tofacitinib** (AMM en 2018 pour le PsA et 2022 pour l'axSpA) et l'**upadacitinib** (AMM en 2021), deux inhibiteurs de JAK (JAKi) utilisés dans les formes axiales et périphériques et l'**apremilast**, inhibiteur de la phosphodiesterase 4 autorisé dans le traitement du PsA en 2015 (51).

Classe	DCT	Type de molécule	axSpA	Int-axSpA	PsA
JAK inhibiteurs	Tofacitinib	Inhibiteur de JAK1 et JAK3	√	=	√
	Upadacitinib	Inhibiteur sélectif de JAK1	√	√	√
PDE4i	Apremilast	Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4	=	=	√

Tableau 6 – tsDMARDs commercialisés et leurs indications

√ : AMM en France

D. Stratégie thérapeutique

Les AINS sont utilisés en première ligne dans le traitement des SpA : ils sont efficaces dans plus de 70 % des cas sur la lombalgie inflammatoire au début de la maladie. Ils doivent être utilisés à dose optimale. En cas d'échec, après 2 semaines de traitement, il convient de faire l'essai d'un autre AINS. Au moins deux AINS doivent être essayés successivement sur 4 semaines au total avant de conclure à leur échec.

Selon les dernières recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) de 2022, les traitements ciblés (anti-TNF α , anti-IL-17, JAKi) doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS (**figure 10**).

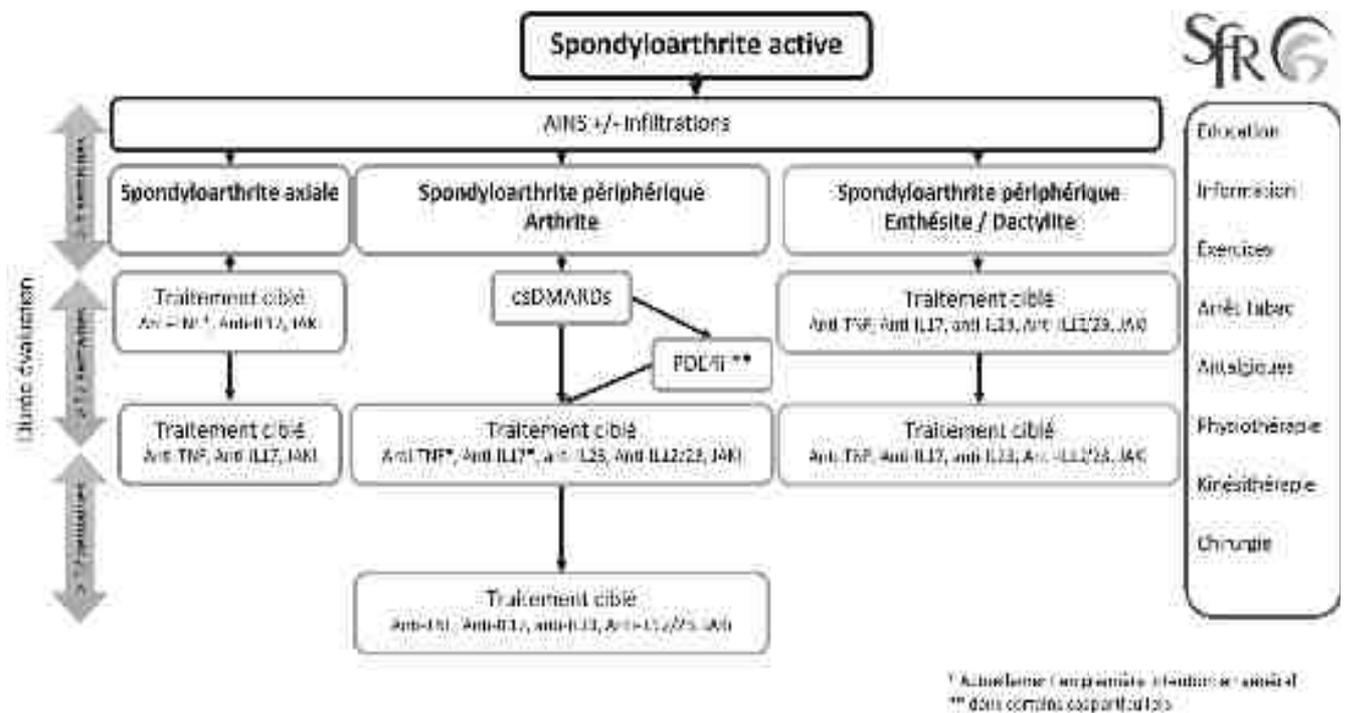


Figure 10 - Stratégie thérapeutique SFR 2022

Daniel Wendling et al. Actualisation 2022 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) Revue du Rhumatisme, Volume 89, Issue 3, May 2022, Pages 210-222

Étonnamment, bien que les sous-types de SpA soient étroitement liés, ils présentent également des différences immunopathologiques se traduisant par l'inefficacité des thérapies selon les manifestations cliniques associées (**tableau 7**).

Ainsi, les inhibiteurs de l'IL-17A ont montré une très bonne efficacité sur l'atteinte cutanée et articulaire, mais sont inefficaces dans les MICI semblant même parfois exacerber les symptômes digestifs (52). Ils ne sont donc pas recommandés dans cette indication. Bien que les anti-TNF α monoclonaux aient prouvé leur efficacité dans le traitement de l'uvéite et des MICI (53), l'étanercept semble être associé à un surrisque de survenue d'uvéite et n'a pas montré de bénéfice dans le traitement des MICI (54). Des essais cliniques de phase III ont démontré que les inhibiteurs de l'IL-17A et de l'IL-23 étaient significativement plus efficaces que les inhibiteurs du TNF α dans le traitement du psoriasis. Cette variabilité rend difficile la prédiction de la réponse au traitement et souligne la nécessité d'élargir son panel de traitements et de considérer de manière individualisée chaque patient selon son phénotype clinique afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

		bDMARDs								tDMARDs			
		TNF					IL17		IL23	PDE4	JAK/STAT3		
		Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Infliximab	Infliximab	Infliximab	Ustekinumab	Guselkumab	Risankumab	Apremilast	Tofacitinib	Upadacitinib
Atteinte axiale													
Atteinte périphérique													
Psoriasis													
MIC	<ul style="list-style-type: none"> → MC → RCH 												
Uvéite antérieure													

Sur la marche	Roux (UMM)	Tous les cas de Psoriasis	Tous les cas de MIC	Diverses formes d'uvéites	Diverses formes de MIC							
---------------	------------	---------------------------	---------------------	---------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

Tableau 7 – Indications des DMARDs selon les manifestations cliniques

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

I. Rationnel de l'étude

L'évolution naturelle des formes axiales est caractérisée par l'apparition progressive de lésions structurelles du rachis et des articulations sacro-iliaques entraînant une perte de mobilité, un véritable handicap fonctionnel et une diminution de la qualité de vie.

Malgré l'avènement et le développement des DMARDs, ces pathologies continuent d'avoir un impact significatif sur les patients et sur leur qualité de vie, celle de leurs familles et des systèmes de santé. Les symptômes tels que les rachialgies, la raideur, mais aussi la présence de comorbidités constituent un fardeau important. Les patients rapportent ainsi une altération de leur qualité de vie, notamment liée à la fatigue, la douleur, ou à des problèmes liés au travail (55,56).

En outre, il persiste une proportion non négligeable de patients non-répondeurs au traitement. Ainsi, il a été constaté qu'entre 30% et 40% des patients atteints de SpA ne répondent pas aux biothérapies, telles que les anti-TNF α ou les inhibiteurs d'IL-17A, et environ 50% n'ont qu'une réponse partielle (57).

Les SpA sont des maladies hétérogènes avec une grande variabilité clinique et immunologique associées à des comorbidités exigeant une approche personnalisée pour le traitement du malade.

De fait, il existe donc un véritable besoin d'élargir l'éventail des traitements disponibles pour les SpA et il semble indispensable à ce stade de développer de nouvelles molécules aux mécanismes d'action variés.

L'objectif de notre étude est d'analyser l'ensemble des essais cliniques des DMARDs actuellement sur le marché et en cours de développement clinique dans les SpA, à partir de

17 bases de données nationales et internationales, et d'en décrire les mécanismes d'action. La finalité de ce travail est de proposer aux cliniciens une vision globale de l'arsenal thérapeutique mis à disposition, mais surtout des futures molécules potentielles à venir sur le marché dans le traitement des SpA.

II. Page de garde de l'article en cours de soumission

The 2023 pipeline of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in clinical development for spondyloarthritis (including psoriatic arthritis): a systematic review of trials

Agathe DENIS¹, Cédric SZTEJKOWSKI¹, Laurent ARNAUD¹, Guillaume BECKER²,
Renaud FELTEN^{1,3}

¹ Service de rhumatologie, Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France

² Pôle Pharmacie-Pharmacologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France

³ Center for Clinical Investigation, INSERM U1434, Strasbourg, France

Corresponding author:

Dr Renaud FELTEN, Service de rhumatologie, Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares, Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière BP 83049, 67098 Strasbourg Cedex, France. Phone: 03 88 12 88 04 | Fax: 03 88 12 81 50 | email: renaud.felten@chru-strasbourg.fr

COMPETING INTERESTS

Agathe Denis declares that she has no competing interest.

Cédric Szejkowski declares that he has no competing interest.

Guillaume Becker declares that he has no competing interest.

Renaud Felten has been a consultant for Amgen, BMS, Galapagos, GSK, Janssen-Cilag, Lilly, Medac, MSD, Nordic, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB.

Laurent Arnaud has been a consultant for Astra-Zeneca, BMS, GSK, Janssen, Lilly, Medac, Novartis, Nordic Pharma, Pfizer, Roche-Chugai, Sanofi, UCB.

CONTRIBUTORSHIP

The authors confirm contribution to the paper as follows:

- study conception and design: AD, LA, RF.
- data collection: AD, CS, RF.
- interpretation of results: AD, CS, GB, RF.
- preparation of manuscript: AD, LA, RF.

All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

FUNDING SOURCE

No funding source.

ETHICAL APPROVAL INFORMATION

Not applicable.

PATIENT AND PUBLIC INVOLVEMENT

Patients and/or the public were not involved in the design, conduct, reporting, or dissemination plans of this study.

DATA AVAILABILITY

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs

Key messages:

- **What is already known on this topic**

Despite the current therapeutic armamentarium, a significant proportion of spondyloarthritis (SpA) patients remain non-responders.

New treatments are expected to address some of the current unmet needs of these patients.

- **What this study adds**

This systematic review identified 63 DMARDs evaluated for axSpA and PsA: 9 csDMARDs, 37 bDMARDs, 17 tsDMARDs

Although 17 DMARDs are already marketed, 26 distinct targeted therapies are currently in clinical development, including 18 for axSpA and 15 for PsA

- **How this study might affect research, practice or policy**

IL-17 inhibitors represent 56% of the DMARDs in development for axSpA and 40% for PsA.

JAK inhibitors represent 40% of the DMARDs in development for PsA.

With so many new DMARDs in development for SpA, but low target diversity, we will need to develop new strategies or biomarkers to help clinicians make informed treatment decisions.

III. Abstract

Objectives: The objective of this systematic review was to provide an overview of current developments and potentially available therapeutic options for SpA in the coming years.

Methods: We conducted a systematic review of all drug treatments in clinical development for SpA from 17 national and international clinical trial databases. The search was performed on February, 2023 with the keywords “spondyloarthritis”, “ankylosing spondylitis” and “psoriatic arthritis”. For each molecule, we only considered the study at the most advanced stage of clinical development.

Results: Concerning axial SpA (axSpA), a total of 44 DMARDs were identified: 6 conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), 27 biologic DMARDs (bDMARDs) and 11 targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). Among the 18 targeted treatments in current development, corresponding trials reached phase I (n=1), II (n=10) and III (n=7). Ten molecules are IL-17 inhibitors, 2 JAK inhibitors, and 2 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhibitors; 4 have another mode of action. Concerning psoriatic arthritis (PsA), 44 DMARDs were identified: 5 csDMARDs, 27 bDMARDs and 12 tsDMARDs. Among the 15 molecules in current development, corresponding trials reached phase II (n=8) and III (n=7). Six molecules are JAK inhibitors, 6 IL-17 inhibitors, and 1 an IL-23 inhibitor; 2 have another mode of action.

Conclusion: This systematic review identified 18 and 15 molecules in clinical development for axSpA and PsA, respectively, which suggests a strengthening of the therapeutic arsenal in the coming years. However, with so many DMARDs but low target diversity, we will need to develop strategies or biomarkers to help clinicians make informed treatment decisions.

—

L'article issu de ce travail est en cours de soumission. Afin d'être conforme aux exigences de la thèse, il a été traduit en français et l'introduction, la discussion et la conclusion ont été retirées puisque les points qui y sont abordés sont approfondis dans les parties correspondantes de ce travail de thèse.

IV. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de tous les traitements en développement clinique dans le champ des spondyloarthrites, comprenant l'axSpA et le PsA, à partir de 17 bases de données d'essais cliniques nationales et internationales identifiées dans le réseau de registres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), conformément à la méthodologie que l'équipe du service de Rhumatologie de Strasbourg avait publiée précédemment (58).

La recherche a été effectuée en février 2023 dans chaque base de données avec les mots clés "spondyloarthritis", "ankylosing spondylitis" et "psoriatic arthritis". Dans un premier temps, nous avons exclu les essais n'ayant pas de lien avec les SpA ou avec l'évaluation de son activité, les essais non médicamenteux et les doublons. Un second tri a ensuite été effectué. Nous avons exclu les compléments et régimes alimentaires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticostéroïdes, les traitements non immunologiques et les thérapies cellulaires. Enfin, nous avons analysé uniquement les agents immunosuppresseurs et immunomodulateurs et considéré pour chaque molécule restante l'étude au stade le plus avancé du développement clinique (selon les définitions actuelles des phases I, II, III et IV). Deux auteurs (A.D. et C.S.) ont ensuite trié les essais individuellement, suivi d'un arbitrage par consensus avec deux autres auteurs (R.F. et G.B.). Par la suite, les essais ont été classés en DMARDs synthétiques conventionnels (csDMARDs), DMARDs biologiques (bDMARDs) et DMARDs synthétiques ciblés (tsDMARDs) selon la nomenclature des DMARDs de Smolen de 2013 (59).

Enfin, les molécules ont été classées en 3 catégories "commercialisées", "en développement" et "abandonnées" sur la base d'informations recueillies dans les bases de données et de recherches croisées sur Internet. Les molécules encore en développement aux États-Unis ou en Europe, mais déjà commercialisées en Asie ou en Russie ont été classées comme étant en développement.

V. Résultats

Notre recherche a été menée sur 17 bases de données d'essais cliniques nationales et internationales identifiées par l'OMS (**tableau 8**). Pour chaque mot-clé, le nombre total d'essais cliniques, leur classement, puis la classification des molécules et leur stade de développement sont résumés dans la figure 11. La recherche a permis d'identifier un total de 3574 essais, parmi lesquels ont été identifiés 63 DMARDs distincts. Parmi les DMARDs, 9 sont des csDMARDs, 37 des bDMARDs et 17 des tsDMARDs (**figure 11**). La phase de développement, le statut et le mécanisme d'action des traitements ciblés actuellement en développement sont résumés dans les tableaux 9, 10 et 11. La phase de développement et le mécanisme d'action des DMARDs qui ont été abandonnés sont présentés dans le tableau 12.

Bases de données	Adresse URL Internet
ClinicalTrials.gov	https://clinicaltrials.gov
EU Clinical Trials Register	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Australian New Zealand Clinical Trials Registry	https://www.australianclinicaltrials.gov.au
Japan Primary Registries Network	http://www.umin.ac.jp/ctr/
ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number)	https://www.isrctn.com
Chinese Clinical Trial Registry	http://www.chictr.org.cn
Cuban Public Registry of Clinical	http://registroclinico.sld.cu
Peruvian Clinical Trials Registry	http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe
Clinical Trials Registry - India	http://ctri.nic.in
German Clinical Trials Register	https://www.drks.de
The Netherlands National Trial Register	http://www.trialregister.nl
Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec)	http://www.ensaiosclinicos.gov.br
Clinical Research Information Service - Republic of Korea	https://cris.nih.go.kr
Pan african Clinical Trial Registry	http://www.pactr.org
Sri Lanka Clinical Trials Registry	http://slctr.lk
Thai Clinical Trials Register	http://www.clinicaltrials.in.th
Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT)	http://www.irct.ir

Tableau 8 - Liste des bases de données internationales et nationales d'essais cliniques utilisées pour cette revue systématique.

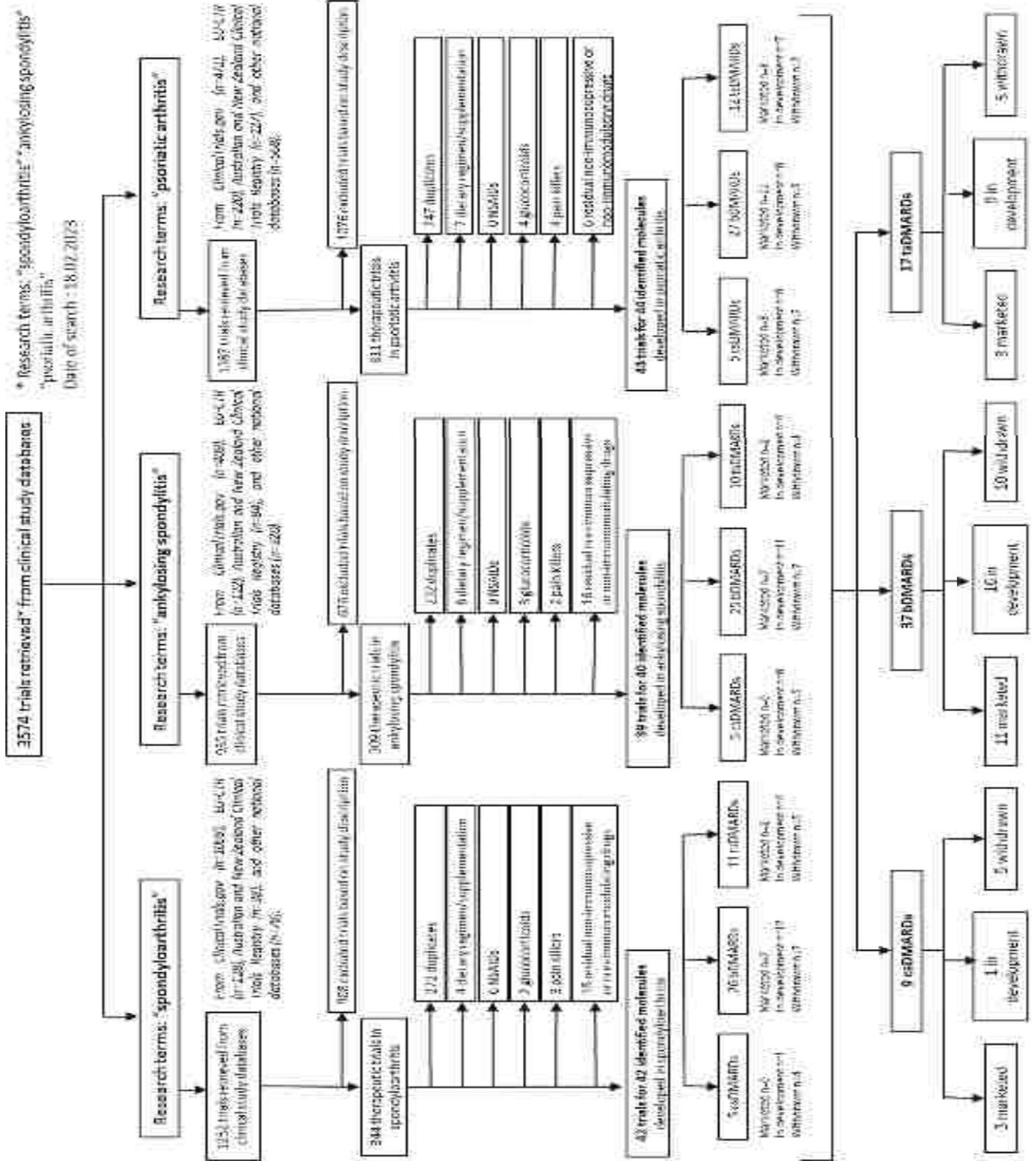
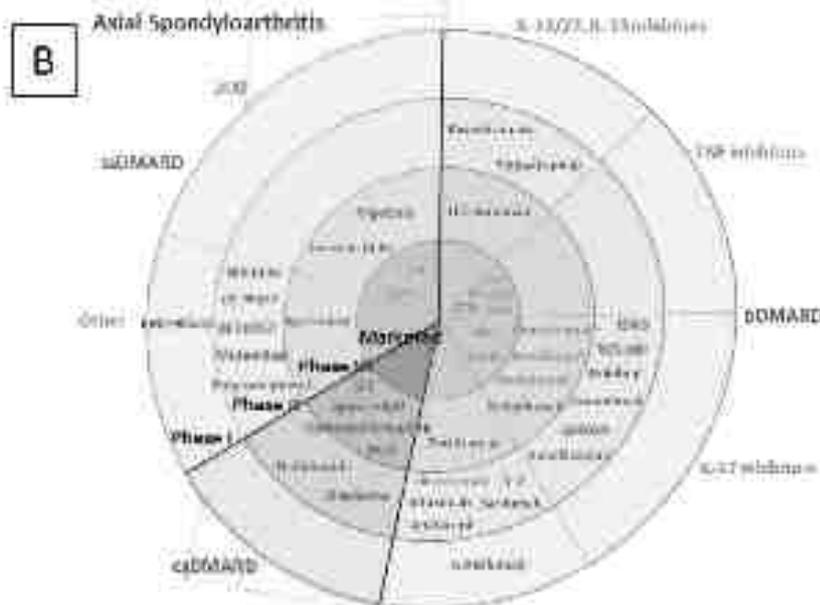
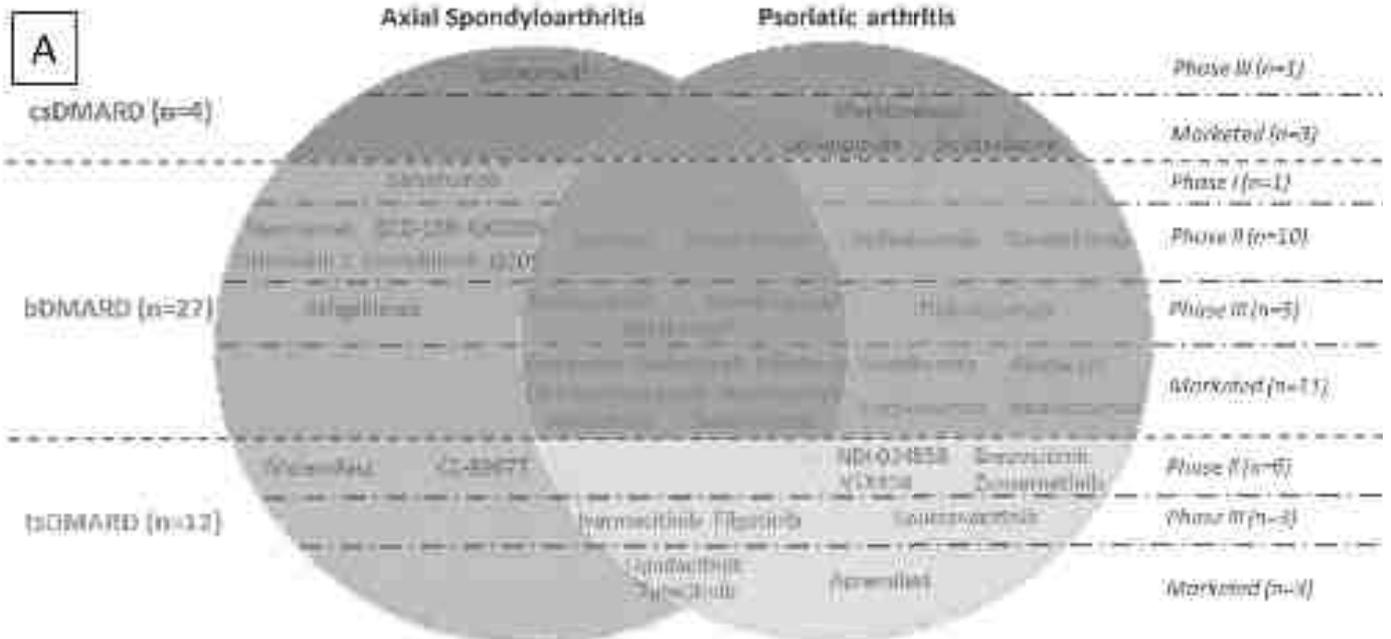


Figure 11 - Diagramme de flux

csDMARDs: conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs); bDMARDs: biologic DMARDs; tsDMARDs: targeted synthetic DMARDs;



Completed, marketed, novel
 Completed, marketed, novel / withdrawn / terminated
 Ongoing / not yet reviewed / completed without results

- Marketed:**
- ATI: ustekinumab
 - ABR: brodalumab
 - APR: Apremilast
 - CI 2: Certolizumab pegol
 - FTN: Fingolimod
 - COU: Goltumab
 - IRK: ixekicimab
 - IL1: interleukin
 - IRI: ixekicimab
 - LEF: Leflunomide
 - MLX: Mepolizumab
 - BSK: Biologics
 - SECJ: Secukinumab
 - SPJ: Secukinumab
 - TOTL: Tofacitinib
 - UPR: Uplizitumab
 - UST: Ustekinumab

- Legend:
 - Completed / Novel / Not yet reviewed
 - Completed / Novel / Not yet reviewed / Withdrawn / Terminated
 - Ongoing / Not yet reviewed / Completed without results

Figure 12 - DMARDs commercialisés et en cours de développement, mécanisme d'action et phase de développement.

A. Diagramme de Venn des DMARDs commercialisés et en cours de développement et leur phase de développement dans la spondyloarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique ou les deux. B. DMARDs pour la spondyloarthrite axiale en fonction de leur mécanisme d'action, de leurs phases de développement et de leur statut. C. DMARDs pour le rhumatisme psoriasique en fonction de leur mécanisme d'action, de leurs phases de développement et de leur statut.

ABT : abatacept ; ADA : adalimumab ; APR : aprémilast ; CTZ : certolizumab pegol ; ETN : étanercept ; GOL : golimumab ; GSK : guselkumab ; IFL : infliximab ; IXE : ixékizumab ; LFN : léflunomide ; MTX : méthotrexate ; RSK : risankizumab ; SECU : sécukinumab ; SFZ : sulfasalazine ; TOFA : tofacitinib ; UPA : upadacitinib ; UST : ustékinumab ; csDMARD : DMARD synthétique conventionnel ; bDMARD : DMARD biologique ; tsDMARD : DMARD synthétique ciblé ; 1 commercialisé en Chine ; 2 en cours d'examen pour approbation en Europe ; 3 commercialisé en Russie et en Biélorussie ; 4 commercialisé au Japon pour le rhumatisme psoriasique.

La figure 12A décrit les DMARDs déjà commercialisés ou en cours de développement clinique (avec les stades de développement les plus avancés) en fonction de leur indication (axSpA/PsA ou les deux). Dans les figures 12B et C, les DMARDs sont présentés en fonction de leur classe (cs/b/tsDMARD) et de leur mode d'action, ainsi que de leur stade de développement pour l'axSpA (**figure 12B**) ou le PsA (**figure 12C**).

A. Conventional synthetic DMARDs

Trois csDMARDs sont actuellement commercialisés pour le PsA : le **méthotrexate**, la **sulfasalazine** et le **léflunomide** (*figures 12A et 11C*). Aucun csDMARD n'est commercialisé pour l'axSpA (*figures 12A et 12B*).

L'iguratimod est une molécule de petite taille aux effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Déjà commercialisé en Chine dans le traitement de l'axSpA, il est également approuvé au Japon et en Chine pour le traitement de la PR. Il inhibe la cyclo-oxygénase et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF α et bloque la voie de signalisation de l'IL-17 (60). Son efficacité clinique est actuellement évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique de phase III pour le traitement de l'axSpA.

Aucun csDMARD n'est en cours de développement clinique pour le PsA.

La phase de développement et le mécanisme d'action des csDMARDs qui ont été abandonnés sont présentés dans le tableau 12.

Molécule	Mode d'action	Compagnie pharmaceutique/ centre de recherche	Indication (axSpA/ PsA)	Phase de développement	Statut de développement	Numéro essai clinique
Iguratimod*	Inhibiteur de Cox2 Inhibiteur de TNF α	Qilu Hospital of Shandong University	axSpA	III	En recrutement	ChiCTR2000029112

Tableau 9 – Conventional synthetic DMARDs en cours de développement, phase, statut et mode d'action

axSpA: spondyloarthrite axiale; PsA: rhumatisme psoriasique ; *commercialisé en Chine

B. Biologic DMARDs

Les bDMARDs commercialisés ou en cours de développement, ainsi que leur mode d'action, leur phase de développement et leur statut sont résumés dans le tableau 10.

Parmi les 27 bDMARDs évalués pour l'axSpA, 7 molécules sont commercialisées, 13 sont en cours de développement clinique et 7 ont été abandonnées (**figures 12A et 12B**). Les médicaments en cours de développement ont atteint la phase I (n=1), la phase II (n=8) et la phase III (n=4).

Parmi les 27 bDMARDs évalués pour le PsA, 11 sont déjà commercialisés, 8 sont en cours de développement et 8 ont été abandonnés (**figures 12A et 12C**). Les médicaments en cours de développement ont atteint la phase II (n=4) et la phase III (n=4) (**tableau 10**).

La phase de développement, le statut et le mécanisme d'action des bDMARDs qui ont été abandonnés figurent dans le tableau 12.

Molécule	Mode d'action	Compagnie pharmaceutique/ centre de recherche	Indication (axSpA/ PsA)	Phase de développement	Statut de développement	Numéro essai clinique
Izokibep	Inhibiteur d'IL-17A	Inmagene Biopharmaceuticals/Affibody AB	axSpA	II	Stoppée	NCT04795141
			PsA	IIb	En recrutement	NCT05623345
Netakimab¹	Inhibiteur d'IL-17A	Biocad	axSpA	III	Active, pas de recrutement	NCT03447704
			PsA	III	Active, pas de recrutement	NCT03598751
Bimékizumab	Inhibiteur d'IL-17A et F	UCB Biopharma SRL	axSpA	III	Achevée	NCT03928743
			PsA	III	Achevée	NCT03895203
Sonelokimab	Inhibiteur d'IL-17A et F	MoonLake Immunotherapeutics AG	PsA	II	En recrutement	NCT05640245
Brodalumab²	Inhibiteur d'IL 17R	Kyowa Kirin/	axSpA	III	Achevée	NCT02985983

		Bausch Health Americas	PsA	III	Achevée	NCT02024646
Vunakizumab	Inhibiteur d'IL-17A	Suzhou Suncadia Biopharmaceuticals	axSpA	IIb	En recrutement	NCT04840485
			PsA	II	En recrutement	NCT05055934
Xeligekimab	Inhibiteur d'IL-17A	Genrix (Shanghai) Biopharmaceuticals	axSpA	III	Active, pas de recrutement	ChiCTR2200060715
JS005	Inhibiteur d'IL-17A	Shanghai Junshi Bioscience	axSpA	II	En recrutement	NCT05212051
Gumokimab	Inhibiteur d'IL-17A	Akeso	axSpA	II	Active, pas de recrutement	NCT05467995
QX002N	Inhibiteur d'IL-17	Qyuns Therapeutics	axSpA	II	En recrutement	ChiCTR2100053338
Tildrakizumab	Inhibiteur d'IL-23 p19	Sun Pharmaceutical Industries	PsA	III	En recrutement	NCT04314544
Neihulizumab	Agoniste de immune checkpoint ; ligand de PSGL-1	AbGenomics B.V Taiwan Branch	PsA	II	Achevée	NCT02267642
Namilumab	Inhibiteur de GM-CSF	Izana Bioscience/ Iqvia/ Innovate UK	axSpA	II	Achevée	NCT03622658
Gimsilumab	Inhibiteur de GM-CSF	Kinevant Sciences	axSpA	I	Achevée	NCT04205851
Interleukin 2	IL-2 humaine recombinante à faible dose	Iltoo Pharma	axSpA	II	Achevée	NCT01988506
BCD-180	Inhibiteur de TRBV9	Biocad	axSpA	II	En recrutement	NCT05445076

Tableau 10 - Biologic DMARDs en cours de développement, phase, statut et mode d'action

¹ commercialisé pour l'axSpA et le PsA en Russie et Biélorussie ; ² commercialisé pour le Psa au Japon.

1. Anti-TNF α

Cinq inhibiteurs du TNF α sont commercialisés pour l'axSpA et le PsA : **l'infliximab**, **l'adalimumab**, le **certolizumab pegol**, le **golimumab** et **l'étanercept**.

Le développement du **remtolumab** (ABT-122), une immunoglobuline à double domaine variable (DVD-IgTM) qui neutralise spécifiquement le TNF α et l'IL-17A, a été interrompu prématurément (**figure 12**). En effet, malgré un mode d'action novateur et intéressant, il n'a pas été démontré de supériorité d'efficacité du remtolumab en comparaison à l'adalimumab à 12 semaines de traitement dans le PsA (61,62).

2. Anti-IL17

Deux inhibiteurs de l'IL-17 sont commercialisés pour l'axSpA et le PsA : le **sécukinumab**, un anticorps monoclonal humain ciblant l'IL-17A, et **l'ixékizumab**, un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'IL-17A.

Trois molécules sont à un stade avancé de développement. Déjà commercialisé pour le traitement du psoriasis, du PsA et de l'axSpA en Russie et en Biélorussie, le **netakimab** (NTK) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'IL-17A. Il a fait l'objet de deux essais multicentriques de phase III visant à évaluer son efficacité par rapport à un placebo dans le traitement de l'axSpA (ASTERA) et du PsA (PATERA). Dans l'essai ASTERA, pour le critère de réponse ASAS40, les taux de réponse étaient de 40,4 % avec le NTK contre 2,6 % avec le placebo à la semaine 16 (63). Dans l'étude PATERA, une plus grande proportion de patients a atteint les critères de l'American College of Rheumatology ACR20 (82 %) et ACR50 (70 %) à 24 semaines avec le NTK par rapport au placebo (9 % et 6 %, respectivement) (64).

Approuvé depuis 2016 au Japon pour le traitement du PsA, le **brodalumab** est un anticorps monoclonal humain qui se lie à la sous-unité A du récepteur de l'IL-17 (IL-17RA) et

inhibe l'activité des IL-17A et F. Dans l'axSpA, un essai de phase III a montré des résultats positifs avec des taux de réponse ASAS40 de 45,5 % à la semaine 16 et de 61,6 % à la semaine 68 (65). Dans le PsA, deux essais de phase III (AMVISION-1 et AMVISION-2) ont montré qu'un nombre significativement plus important de patients ont atteint l'ACR20 à la semaine 16 dans les deux groupes de traitement au brodalumab (45,8% et 47,9% pour 140 mg et 210 mg, respectivement) (66).

Depuis septembre 2022, l'autorisation de mise sur le marché du **bimékizumab**, un anticorps monoclonal qui neutralise à la fois l'IL-17A et l'IL-17F, est en cours d'examen par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour l'axSpA et le PsA. Les résultats d'un essai de phase III pour l'axSpA, BE MOBILE 1 et BE MOBILE 2, ont été présentés au congrès 2022 de la Ligue Européenne contre le Rhumatisme (EULAR) et sont prometteurs (67). Dans BE MOBILE 1, à la semaine 24, les taux de réponse à l'ASAS40 ont augmenté à 52,3 % pour les patients initialement assignés au bimékizumab et à 46,8 % pour ceux initialement assignés au placebo. Dans BE MOBILE 2, les taux de réponse ASAS40 étaient de 44,8 % dans le groupe bimékizumab contre 22,5 % dans le groupe placebo à la semaine 16. L'efficacité et la sécurité du bimékizumab ont également été évaluées dans le traitement du PsA dans deux essais de phase III contrôlés par placebo (BE OPTIMAL et BE COMPLETE). Dans l'essai BE COMPLETE, 43 % des patients du groupe bimékizumab ont atteint l'ACR50 contre 7 % des patients du groupe placebo à la semaine 16 (68). Les résultats de l'étude BE OPTIMAL sont également prometteurs, car un nombre significativement plus élevé de patients recevant le bimékizumab (44 %) ont atteint une réponse ACR50 par rapport au groupe placebo (10 %) à la semaine 16 (69).

Deux inhibiteurs de l'IL-17A sont actuellement en phase II de développement pour l'axSpA et le PsA (**figure 12A**) : le **vunakizumab**, un anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant directement l'IL-17A, évalué dans une étude de phase II au stade de recrutement, et l'**izokibep**. L'izokibep est une petite molécule protéique qui agit comme un inhibiteur sélectif et puissant de l'IL-17A, à laquelle elle se lie avec une grande affinité. Il a été

évalué dans le cadre d'un essai de phase IIb chez des patients souffrant de PsA. Les premiers résultats ont été présentés à l'EULAR 2022 (70). À la semaine 16, les taux de réponse ACR50 étaient de 48 % et 52 % dans les groupes 40 mg et 80 mg, respectivement, contre 13 % dans le groupe placebo. En outre, les deux groupes de traitement ont présenté des taux de réponse positifs en termes de Psoriasis Area and Severity Index 75 (PASI75), soit une réduction de 75 % ou plus du score PASI, et de PASI90, montrant une efficacité dans les domaines musculo-squelettique et cutané. Pour l'axSpA, l'izokibep a fait l'objet d'un essai de phase II qui a été interrompu prématurément en raison de l'impact négatif des restrictions du COVID-19 sur le recrutement de l'étude. Son développement devrait reprendre dans les prochains mois.

Quatre autres molécules ciblant directement l'IL-17A sont en cours d'évaluation spécifiquement pour l'axSpA (**figure 12A**). Le **xéligekimab**, un anticorps monoclonal recombinant humain neutralisant l'IL-17A, est évalué dans le cadre d'un essai de phase III. Trois autres inhibiteurs de l'IL-17A sont évalués dans des essais de phase II : le **JS005**, le **QX002N** et le **gumokimab**

Le **sonelokimab** est un nouveau nanobody trivalent ciblant l'IL-17A et l'IL-17F ainsi que l'albumine sérique humaine dans le but de prolonger sa demi-vie plasmatique. Les nanobodies sont des molécules plus petites qui ont le potentiel de mieux pénétrer les tissus (71). Le sonelokimab a fait l'objet d'études de phase I et II qui ont donné des résultats prometteurs dans le psoriasis (72). Il fait actuellement l'objet d'un essai de phase II actuellement en recrutement pour le traitement du PsA.

3. Anti-IL12/23 et anti-IL23

Trois inhibiteurs de l'IL-12/23 ou de l'IL-23 sont commercialisés pour le traitement du PsA. **L'ustékinumab** est un anticorps monoclonal humain inhibiteur de l'IL-12 et de l'IL-23 qui se lie à leur sous-unité p40. Il est commercialisé seulement dans le traitement du PsA en raison de résultats négatifs des essais de phase III dans l'axSpA (73). Le **guselkumab** et le

risankizumab sont des inhibiteurs de l'IL-23p19 récemment commercialisés pour le traitement du PsA. Il convient de noter que le risankizumab a également donné des résultats négatifs dans le traitement de l'axSpA (74).

Le **tildrakizumab** est un inhibiteur de l'IL-23p19 en cours de développement pour le traitement du PsA. Dans une étude de phase IIb, une proportion significativement plus importante de patients recevant ce traitement a atteint l'ACR20 par rapport au placebo à la semaine 24 (75). Un essai de phase III (INSPIRE 1) est en cours de recrutement.

4. Inhibiteurs du Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

Le GM-CSF est une cytokine pro-inflammatoire qui peut être sécrétée par les cellules Th17 et qui induit la différenciation des monocytes, des macrophages et des CD vers un état plus inflammatoire (76,77). En outre, le GM-CSF induit l'ostéoclastogenèse via l'activation du ligand RANK, ce qui entraîne la destruction du cartilage et la résorption osseuse (78). Des concentrations élevées de GM-CSF ont été trouvées dans le liquide synovial de patients atteints d'axSpA, ce qui suggère un rôle dans la pathogenèse de l'axSpA et l'intérêt de cibler ce facteur de croissance (79).

Deux anticorps monoclonaux humains ciblant le GM-CSF sont en cours de développement pour l'axSpA : le **gimsilumab**, évalué dans un essai de phase I, et le **namilumab**, évalué dans un essai de phase IIa terminé (NAMASTE). L'étude n'a pas atteint son objectif principal : les données ont montré que 38,9 % des patients traités par namilumab ont atteint l'ASAS20 à la semaine 12, contre 50 % pour le placebo. Cependant, son principal critère d'évaluation secondaire a été atteint (amélioration du score ASDAS et de la CRP à la semaine 6 par rapport au placebo) (80).

5. Autres cibles

L'IL-2 humaine recombinante à faible dose a été évaluée dans 11 maladies auto-immunes et auto-inflammatoires dans le cadre d'un essai de phase II (TRANSREG). Les résultats ont montré une expansion et une activation de la population de cellules T régulatrices sans activation des cellules T effectrices. Cependant, aucun résultat spécifique concernant l'efficacité clinique d'une thérapie à faible dose d'IL-2 pour l'axSpA n'a été publié.

L'abatacept (CTLA4-Ig) est une protéine de fusion conçue pour moduler le signal de costimulation des lymphocytes T par la voie CD28-CD80/86. Il est commercialisé et utilisé pour le traitement de la PR. Compte tenu de ses résultats positifs (81), il a également fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché soutenue par l'EMA, seul ou en association avec le méthotrexate, pour le traitement du PsA, bien qu'il soit beaucoup moins utilisé dans cette indication.

Le **nehulizumab** est un anticorps agoniste de checkpoint immunitaire, qui régule l'homéostasie des lymphocytes T. Il se lie au CD162 humain (PSGL-1), induisant ainsi préférentiellement l'apoptose des lymphocytes T activés à un stade avancé. Dans un essai de phase IIa, 40 % des patients ont obtenu une réponse ACR20 à la semaine 12 (82).

Le **BCD-180** est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur bêta (T-cell receptor beta variable 9 ou TRBV9) des lymphocytes T B27+ (83). Il est actuellement évalué dans le cadre d'un essai de phase II au stade de recrutement pour l'axSpA.

C. Targeted synthetic DMARDs

Les tsDMARDs actuellement en développement clinique, ainsi que leur mode d'action et leur stade de développement sont résumés dans le tableau 11. Parmi les 11 tsDMARDs évalués pour l'axSpA, 2 molécules sont commercialisées, 4 sont en développement clinique et 5 ont été abandonnées (**figures 12A et 12B**). Les médicaments en cours de développement ont atteint la phase II (n=2) et la phase III (n=2) (**tableau 11**). Parmi les 12 tsDMARDs évalués pour le PsA, 3 sont déjà commercialisés, 7 sont en cours de développement et 2 ont été abandonnés (**figures 12A et 12C**). Les médicaments en développement ont atteint la phase II (n=4) et la phase III (n=3) (**tableau 11**).

Molécule	Mode d'action	Compagnie pharmaceutique / centre de recherche	Indication (axSpA/ PsA)	Phase de développement	Statut de développement	Numéro essai clinique
Filgotinib	Inhibiteur de JAK1	Gilead Sciences/ Galapagos	axSpA	III	Abandonnée	NCT04483700
			PsA	III	Stoppée	NCT04115748
Ivarmacitinib	Inhibiteur de JAK1, et STAT3	Jiangsu HengRui Medicine	axSpA	III	En recrutement	NCT05324631
			PsA	III	Inscription sur invitation	NCT04957550
Brepocitinib	Inhibiteur de JAK1, TYK2	Pfizer	PsA	IIb	Achevée	NCT03963401
Deucravacitinib	Inhibiteur de TYK2	Bristol-Myers Squibb	PsA	III	En recrutement	NCT04908202
VTX958	Inhibiteur de TYK2	Ventyx Biosciences	PsA	II	En recrutement	NCT05715125
Zasocitinib	Inhibiteur de TYK2	Nimbus Lakshmi.	PsA	II	En recrutement	NCT05153148
CC-99677	Inhibiteur de MAPK-MK2	Celgene	axSpA	II	Active, pas de recrutement	NCT04947579
Zunsemetinib	Inhibiteur de MAPK-MK2	Aclaris Therapeutics	PsA	II	En recrutement	NCT05511519
Mufemilast	Inhibiteur de PDE4	Tianjin Hemay Pharmaceutical	axSpA	II	Pas encore de recrutement	NCT05407246

Tableau 11 - Targeted synthetic DMARDs en cours de développement, phase, statut et mode d'action

Les tsDMARDs qui ont été abandonnés sont présentés dans le tableau 12.

1. Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4)

L'aprémilast est un inhibiteur sélectif de la PDE4 approuvé pour le traitement du PsA et du psoriasis. En inhibant spécifiquement la PDE4, la dégradation de l'AMPc en AMP est bloquée, ce qui inhibe l'inflammation en supprimant ou en freinant l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'interféron- γ (IFN- γ) et l'IL-23, et en libérant des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 (84). Il n'a pas montré d'efficacité dans l'axSpA (85).

Le **mufémilast** (Hemay005) est un nouvel inhibiteur de la PDE4 de petite taille, évalué en Chine dans un essai de phase III pour le traitement du psoriasis ainsi que dans un essai de phase II pour l'axSpA, actif, mais n'ayant pas encore fait l'objet d'un recrutement.

2. Inhibiteurs de Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT)

Les inhibiteurs de JAK/STAT sont un groupe de kinases intracellulaires impliquées dans la signalisation des cytokines pro- et anti-inflammatoires. Ils interviennent directement dans la signalisation cellulaire de diverses cytokines extracellulaires telles que l'IFN- γ , l'IL-7, l'IL-12, l'IL-15, l'IL-22 et l'IL-23 (86,87).

Deux inhibiteurs de JAK sont actuellement commercialisés pour le traitement du PsA et de l'axSpA : **l'upadacitinib**, un inhibiteur préférentiel de JAK1, et le **tofacitinib**, un inhibiteur de JAK1/JAK3.

Le **filgotinib**, un inhibiteur sélectif de JAK1, a obtenu des résultats positifs dans les essais de phase II (TORTUGA pour l'axSpA (88) et EQUATOR pour le PsA (89)). Deux essais

de phase III ont été développés (SEALION1-1R et SEALION2-NAÏVE pour l'axSpA et PENGUIN 1 et PENGUIN 2 pour le PsA), mais tous deux ont été abandonnés en raison de préoccupations concernant la toxicité testiculaire. En octobre 2022, la société Galapagos a reçu un avis positif du Comité des Médicaments à usage humain après que deux essais de phase II (MANTA et MANTA-ray (90)) aient montré qu'il n'y a aucune différence significative dans la proportion de patients présentant une baisse de 50 % ou plus de la concentration de spermatozoïdes à la semaine 13 entre le groupe filgotinib et le groupe placebo. Les essais de phase III devraient reprendre prochainement.

Deux essais de phase III pour l'axSpA et le PsA sont en cours de recrutement pour **l'ivarmacitinib**, un inhibiteur sélectif de JAK1 également évalué dans la PR, la dermatite atopique et la colite ulcéreuse.

Quatre inhibiteurs de JAK sont en cours de développement uniquement pour le PsA : trois sont en phase II et un en phase III (**figure 12C**). Le **deucravacitinib** est un nouvel inhibiteur sélectif de TYK2 qui inhibe cette kinase par un mécanisme allostérique freinant ainsi la production de cytokines impliquées dans les réponses immunitaires adaptatives (IL-12, IL-23) et innées (IFN de type I) (91). Il a récemment été approuvé en Europe pour le traitement du psoriasis modéré à sévère. Deux essais de phase III sont actuellement en recrutement pour le PsA (POETKY PsA-1 et POETKY PsA-2).

NDI-034858 (Zasocitinib) et **VTX958** sont deux inhibiteurs de TYK2 développés dans des essais de phase II en cours de recrutement. Le **brepocitinib** est un inhibiteur sélectif de JAK1 et de TYK2. Dans un essai de phase IIb, il a montré une amélioration significative de l'activité de la maladie (ACR20, dactylite, enthésite) à la semaine 16 (92).

3. Autres voies intracellulaires

La protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK-MK2) est une kinase en aval du complexe p38/MAPK, une voie de signalisation qui stimule la transcription et la traduction des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-6 et IFN- γ) (93,94). Son inhibition est une cible prometteuse dans le blocage de la production de facteurs inflammatoires.

Un essai de phase II est en cours pour le **CC-99677**, un inhibiteur covalent sélectif oral de la MK2 pour l'axSpA. Le **zunsemetinib** (ATI-450), autre puissant inhibiteur de MK2 administré par voie orale, fait l'objet d'une étude de phase II en cours de recrutement pour le traitement du PsA.

Molécule	Mode d'action	Compagnie pharmaceutique/ centre de recherche	Indications (axSpA/ PsA)	Phase de développement	Numéro essai clinique
Méthotrexate	Inhibiteur de tétrahydrofolate déhydrogénase; Inhibiteur de thymidylate synthase	Rheumatism Foundation Hospital	axSpA	III	NCT00298012
Hydroxychloroquine	Inhibiteur d'antimetabolites; Phospholipase A2	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences	axSpA	III	NCT01040195
Sulfasalazine	Inhibiteur de NF-kB; anti-inflammatoire	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences	axSpA	III	NCT01040195
Thalidomide	Inhibiteur de TNF α ; immunosuppresseur ; anti-angiogénique	Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd	axSpA	II	NCT02201043
Olsalazine	Inhibiteur de cyclooxygénase & lipoxygénase; anti-inflammatoire	National Center for Research Resources (NCRR)	axSpA	II	NCT00004288
Dimethyl fumarate controlled release	Inhibiteur de NF-kB	Skane University Hospital Forward Pharma	PsA	II	NCT02475304
Fludarabine	Inhibiteur de la synthèse d'ADN; Immunosuppresseur	Bayer HealthCare Pharmaceuticals	PsA	II	NCT00001422
Remtolumab	Inhibiteur d'IL17A et de TNF α	AbbVie	PsA	II	NCT02429895 NCT02349451

Perakizumab	Inhibiteur d'IL17A	Hoffmann-La Roche	PsA	I	NCT01199809
Alefacept	Inhibiteur de l'antigène CD2	Astellas Pharma	PsA	II	NCT00659412
Clazakizumab	Inhibiteur d'IL6	CSL Behring	PsA	II	NCT01490450
Tocilizumab	Inhibiteur d'IL6R	Hoffmann-La Roche	axSpA	III	NCT01209702
Sarilumab	Inhibiteur d'IL6R	Sanofi/ Regeneron Pharmaceuticals	axSpA	II	NCT01061723
Efalizumab	Inhibiteur de l'antigène CD11a	XOMA (US) LLC	PsA	I	NCT00051662
GSK3050002	Inhibiteur de l'antigène CD20	GlaxoSmithKline	PsA	I	NCT02671188
Rituximab	Inhibiteur de l'antigène CD20	Hoffmann-La Roche	axSpA PsA	IIb IIb	NCT00432653 NCT00509678
Teplizumab	Inhibiteur de l'antigène CD3	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	PsA	II	NCT00239720
Abatacept	CTLA4-Ig Inhibiteur de l'activation des LT	Bristol-Myers Squibb	axSpA	II	NCT00558506
Ustékinumab	Inhibiteur d'IL-12 et IL-23 p40	Janssen Research & Development	axSpA	III	NCT02437162
Risankizumab	Inhibiteur d'IL-23 p19	AbbVie	axSpA	II	NCT02047110
Tildrakizumab	Inhibiteur d'IL-23 p19	Sun Pharmaceutical Industries	axSpA	II	NCT02980705
BMS-986251	Agoniste inverse	Bristol-Myers Squibb	axSpA	I	NCT03329885

	sélectif de ROR γ t				
BI 730357	Inhibiteur de ROR γ T	Boehringer Ingelheim	axSpA PsA	II II	EudraCT 2019-001684-77 NCT04680676
Nilotinib	Inhibiteur de BCR-ABL	Academic Medical Center, Division of Clinical Immunology and Rheumatology	axSpA	II	EudraCT 2010-023185-42
Baricitinib	Inhibiteur de JAK1, JAK2 et TYK2	Eli Lilly and Company	PsA	III	EudraCT 2016-004675-52
Emprumapimod	Inhibiteur de p38 MAPK	Pfizer	axSpA	II	NCT00811499
Aprémilast	Inhibiteur de PDE4	Amgen	axSpA	III	NCT01583374

Tableau 12 - DMARDs abandonnés, phase, statut et mode d'action

DISCUSSION

I. Résumé des résultats

Nous avons réalisé une revue systématique des essais cliniques afin d'analyser l'ensemble des médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs évalués dans les SpA axiales et périphériques, y compris le PsA. Avec les 3 mots clés "spondyloarthritis", "ankylosing spondylitis" et "psoriatic arthritis", la recherche a identifié un total de **3574 essais** portant sur **63 DMARDs** : 9 csDMARDs, 37 bDMARDs et 17 tsDMARDs. Pour le mot-clé « **spondyloarthritis** » 42 DMARDs ont été identifiés dont 5 csDMARDs, 26 bDMARDs et 11 tsDMARDs. Pour le mot-clé « **ankylosing spondylitis** » 40 DMARDs ont été identifiés dont 5 csDMARDs, 25 bDMARDs et 10 tsDMARDs. Pour le mot-clé « **psoriatic arthritis** » 44 DMARDs ont été identifiés dont 5 csDMARDs, 27 bDMARDs et 12 tsDMARDs.

A. Molécules commercialisées

1. csDMARDs

Parmi les csDMARDs, 3 sont actuellement utilisés dans le traitement du PsA : le **méthotrexate**, le **léflunomide** et la **sulfasalazine**.

2. bDMARDs

Les anti-TNF α ont été les premiers bDMARDs commercialisés pour l'axSpA et le PsA, démontrant une efficacité dans la réduction de l'inflammation et de la douleur du rachis, ainsi que dans l'amélioration de la fonction et de la qualité de vie (49,95). Cinq sont actuellement disponibles : le **golimumab**, l'**adalimumab** et le **certolizumab pegol** et l'**infliximab** et l'**étanercept** et leurs biosimilaires.

Grâce aux progrès récents réalisés dans la compréhension de la physiopathologie des SpA, notamment grâce à la découverte du rôle fondamental de l'axe IL-23/IL-17 et des voies intracellulaires associées, de nouvelles molécules biologiques et synthétiques ont émergé dans le panorama thérapeutique des SpA.

En tête de file de ces nouveaux traitements se trouvent les inhibiteurs de l'IL-17A, tels que le **sécukinumab** et l'**ixékizumab**, utilisés pour traiter les formes axiales et périphériques. Viennent ensuite l'**ustékinumab**, anti-IL-12/23, puis le **guselkumab** et le **risankizumab**, tous deux inhibiteurs de l'IL-23, ayant démontré leur efficacité uniquement dans les formes périphériques.

3. tsDMARDs

Les tsDMARDs, apparus plus tardivement, englobent les inhibiteurs de JAK, utilisés dans l'axSpA et le PsA, avec le **tofacitinib**, inhibiteur de JAK1 et JAK3, l'**upadacitinib**, inhibiteur sélectif de JAK1. L'**aprémilast** est également approuvé dans le traitement du PsA.

B. Molécules en développement

1. csDMARDs

L'**iguratimod** se distingue en tant que seul csDMARD actuellement en développement dans des essais cliniques de phase III dans le traitement de l'axSpA. Une méta-analyse récente menée en 2023 a étudié 10 essais contrôlés randomisés, de faible taille, comprenant un total de 622 patients. Les résultats semblent indiquer une diminution des symptômes chez les patients atteints d'axSpA (tels qu'une amélioration du BASDAI, du BASFI et de l'EVA) (96). Cette molécule pourrait ainsi contribuer à l'amélioration de la fonction physique et de la qualité de vie de ces patients, tout en présentant une bonne sécurité et tolérance globales. Cependant, il convient de nuancer ces résultats en raison des effectifs limités et du niveau de

preuve relativement faible, ce qui souligne la nécessité d'études d'envergure plus importante afin de confirmer ou d'infirmer ces observations.

2. bDMARDs

Les inhibiteurs de la voie de l'IL-17 représentent une proportion importante des molécules en développement soit 56 % des DMARDs dans l'axSpA et 40 % dans le PsA. Le **netakimab** et le **brodalumab** se distinguent avec des résultats de phase III prometteurs et sont déjà commercialisés en Asie et en Russie. Le **bimékizumab** est en cours d'examen par l'EMA (European Medicine Agency) en vue de son approbation en Europe. L'**izokibep** (nouvelle protéine de fusion bispécifique) et le **sonelokimab** (nanobody trivalent) ouvrent de nouvelles voies pour cibler l'IL-17 avec des mécanismes d'action novateurs. Grâce à leur petite taille et leur affinité très élevée pour l'IL-17, ces deux molécules minimisent le risque d'immunogénicité tout en étant capables d'atteindre des tissus cibles inaccessibles aux anticorps monoclonaux contournant ainsi les limitations liées à une mauvaise distribution tissulaire.

Le **tildrakizumab** est un inhibiteur de la sous-unité p19 de l'IL-23 en cours de recrutement pour un essai de phase III dans le traitement du PsA.

3. tsDMARDs

Les inhibiteurs de JAK représentent également une part significative des molécules en développement clinique, notamment pour le PsA pour lequel ils constituent 40 % des DMARDs en développement (11 % pour l'axSpA). Parmi les molécules les plus avancées se trouvent l'**ivarmacitinib**, le **filgotinib** et le **deucravacitinib**. Il est important de noter que le filgotinib, ayant rencontré un ralentissement dans son avancement en raison de préoccupations concernant sa potentielle toxicité testiculaire, a pu reprendre son développement dans un essai de phase III pour

l'axSpA depuis mars 2023 (NCT05785611), grâce aux données rassurantes provenant des études MANTA et MANTA-RAY.

II. Axe IL-23/IL-17

L'activation de la voie Th17 et la production d'IL-17 induites par l'IL-23 jouent un rôle central dans les SpA.

A. Présentation de l'IL-17

La superfamille de l'IL-17 comprend 6 isoformes différentes, de l'IL-17A à l'IL-17F, pouvant exister sous forme d'homodimères ou d'hétérodimères. Les plus connues sont l'IL-17A et l'IL-17F qui partagent une structure homologue (55 %) et exercent une fonction biologique similaire.

L'IL-17 est principalement induite par l'immunité adaptative (lymphocytes Th17), mais dépend également de cellules de l'immunité innée comme les lymphocytes NK, les LT γ/δ , les cellules lymphoïdes innées (ILC) ou les cellules MAIT (Mucosal-associated invariant T cells) entre autres (**figure 13**) (97). Sa production est déclenchée en réponse à l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-1 β sécrétés par les monocytes, les macrophages et les CD. Le récepteur de l'IL-17 est composé de deux sous-unités, l'IL-17RA et l'IL-17RC, qui, lorsqu'il est stimulé, active la voie NF- $\kappa\beta$ à l'origine d'une réponse immunitaire.

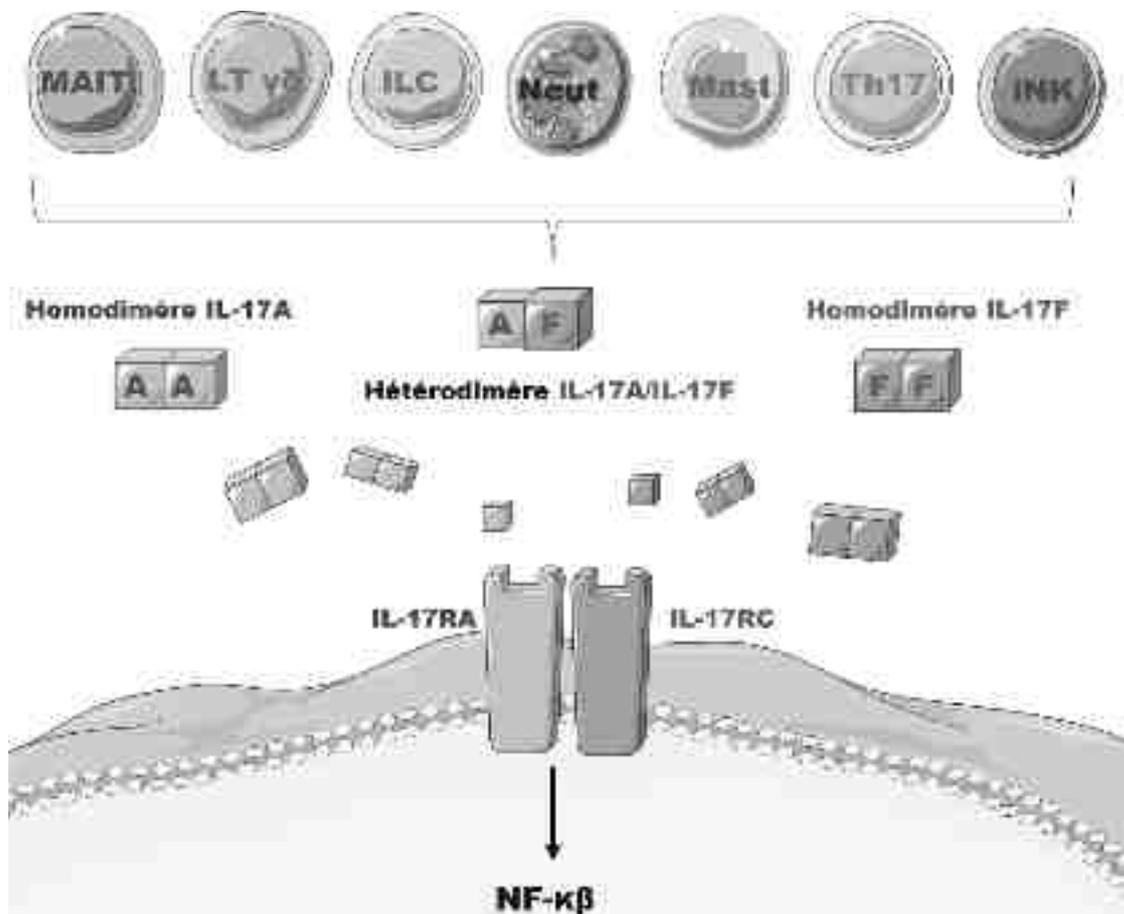


Figure 13 – Présentation de l'IL-17

MAIT : Mucosal-associated invariant T cells; LT γ T : lymphocytes T γ T; ILC : Innate lymphoid cells; Neut : neutrophiles; Mast : mastocytes; Th17 : lymphocytes helper 17; iNK : Invariant natural killer cells

Traduit de Joseph Hutton a, Philip Mease b, Deepak Jadon Horizon scan: State-of-the-art therapeutics for psoriatic arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Volume 36, Issue 4, December 2022

Après double stimulation, spécifique par l'antigène et non spécifique par différentes cytokines, dont notamment l'IL-23, l'IL-6 et le TGF- β , les lymphocytes T CD4 naïfs vont se différencier en lymphocytes Th17, produisant l'IL-17. Cette cytokine constitue l'élément clé de la voie IL-23/Th17 à l'origine de la production de médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α , GM-CSF, métalloprotéases) et de la destruction articulaire via l'expression de RANKL activant l'ostéoclastogenèse (**figure 14**).

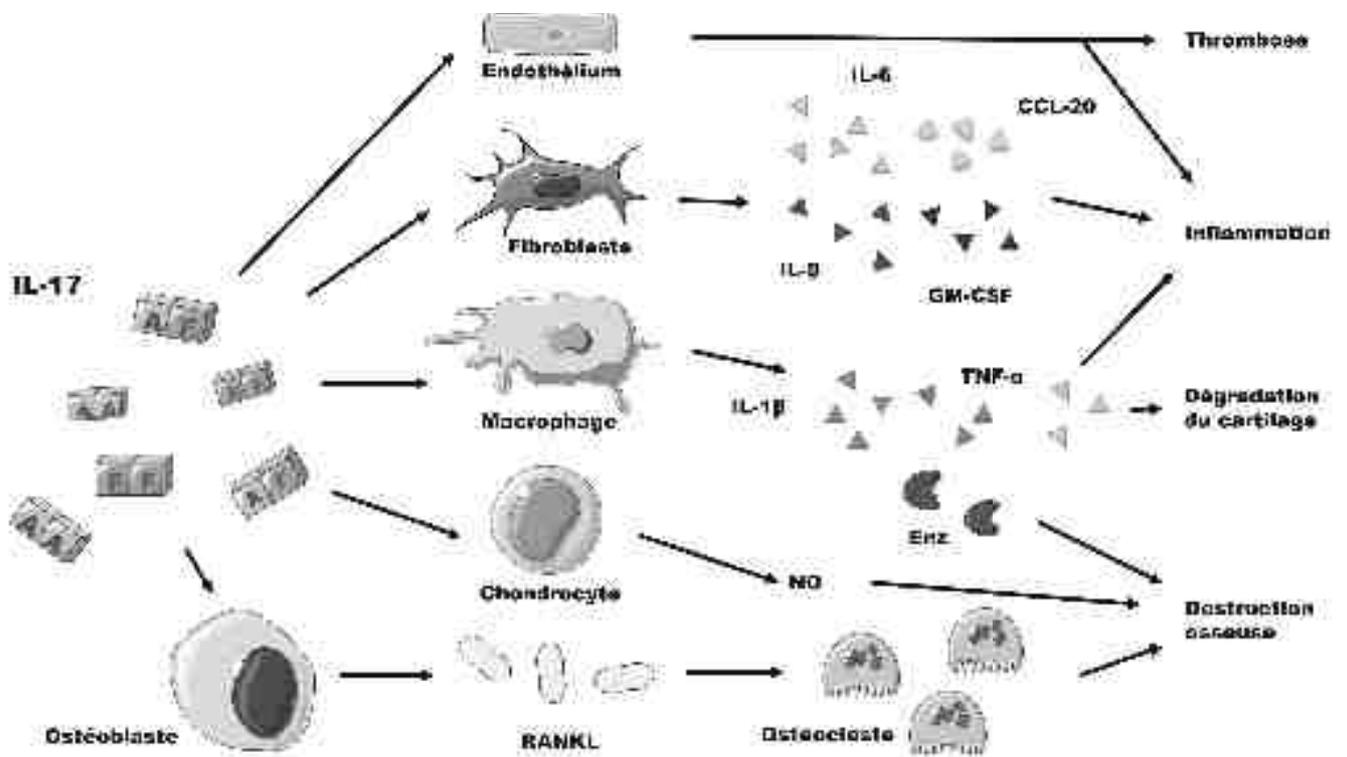


Figure 14 –Rôles de l'IL-17

Reprise de Pierre Miossec, *Interleukin 17 and chronic inflammation: From its discovery to clinical targeting*, Bull. Acad. Natle Méd., 2016, 200, nos 4-5, 933-942

Le rôle crucial de l'IL-17 dans l'apparition et le développement des SpA axiales ou périphériques a été largement démontré dans la littérature. Il a ainsi été observé une augmentation de la concentration d'IL-17A dans le liquide synovial et/ou le sang de patients

atteints d'axSpA (98,99) ainsi qu'une augmentation du nombre de lymphocytes Th17 circulants sanguins dans l'axSpA (100).

De nombreux anti-IL17 aux mécanismes d'action variés sont en développement clinique (*figure 15*).

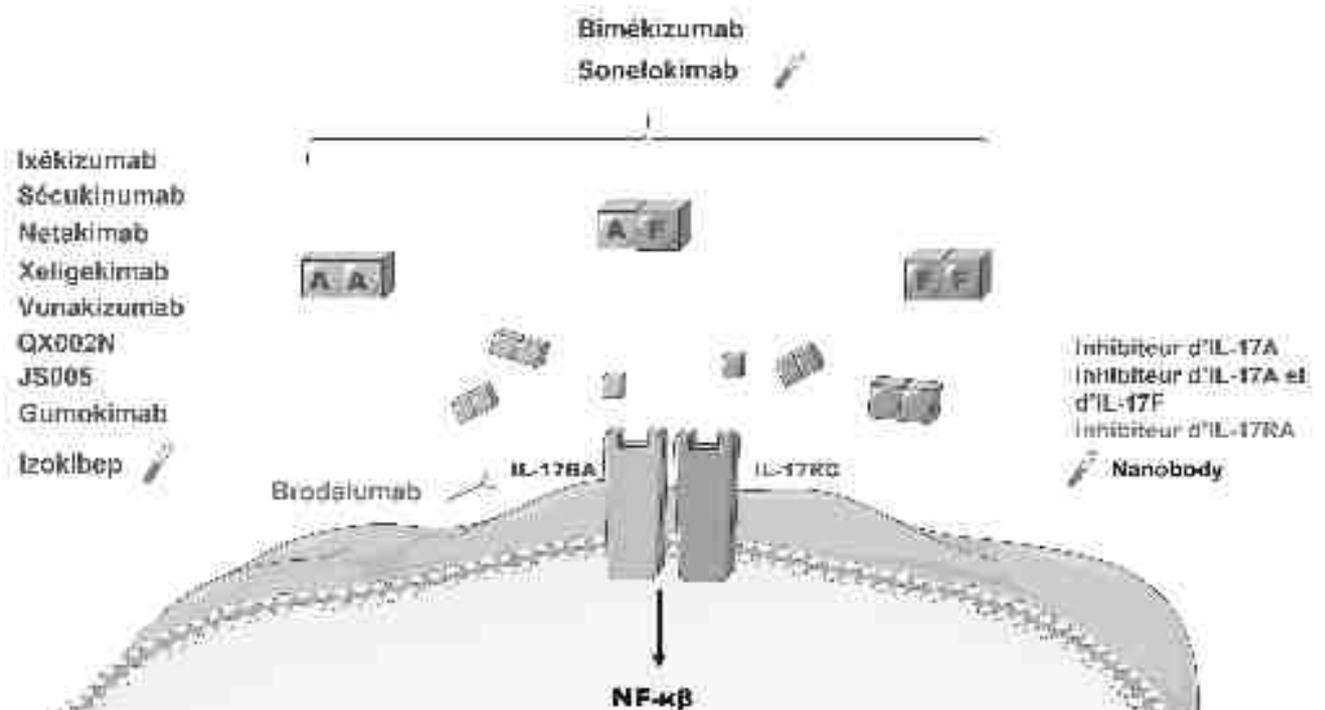


Figure 15 – Mode d'action des anti-IL17

B. Présentation de l'IL-23

L'IL-23 est une des cytokines clés de la différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocytes Th17. Elle est composée d'une sous-unité p40, qu'elle partage avec l'IL-12, et d'une sous-unité p19. Principalement synthétisée par les CD et les macrophages, elle se lie à son récepteur, provoquant le recrutement des JAK kinases. Ces kinases activent à leur tour les facteurs de transcription STAT, qui induisent la production du facteur de transcription principal

Th17, le récepteur gamma orphelin lié au RAR gamma t (ROR γ T). Ce mécanisme favorise la survie et l'activation des lymphocytes Th17 (**figure 16**).

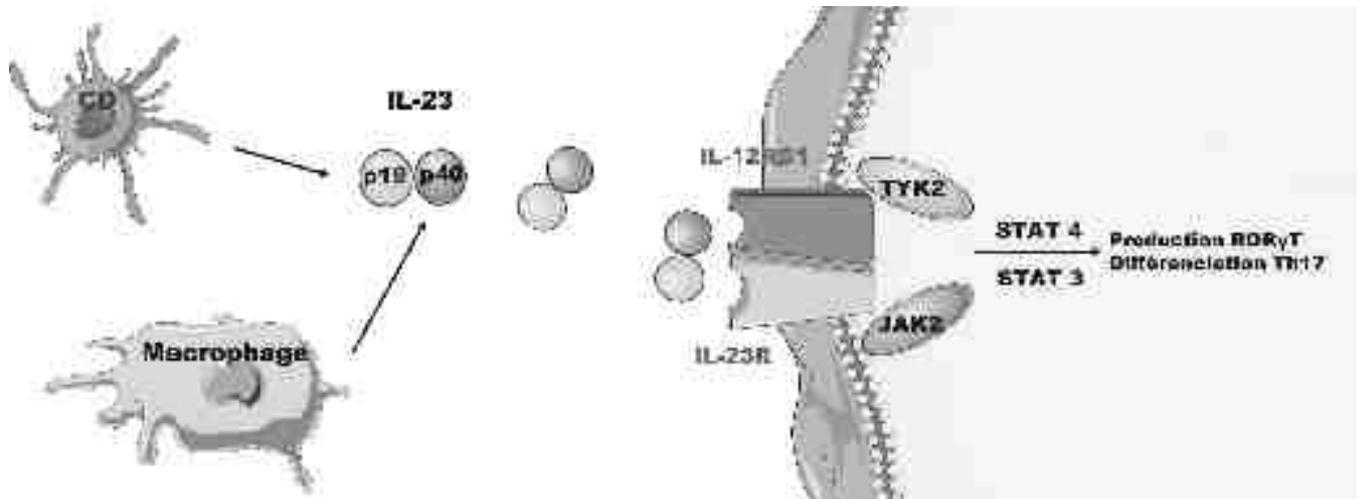


Figure 16 – Voie IL-23/Th17

Traduit de Joseph Hutton a, Philip Mease b, Deepak Jadon Horizon scan: State-of-the-art therapeutics for psoriatic arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Volume 36, Issue 4, December

2022

L'IL-23 est une cytokine cruciale dans l'apparition de manifestations pathologiques telles que l'enthésite, lésion caractéristique des SpA. Une étude de modèles murins a ainsi montré que l'IL-23 était capable de stimuler localement des LT au profil très particulier (CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻ ROR- γ t⁺) exprimant l'IL-23R, situés dans l'enthèse et d'induire le développement d'une enthésite ainsi qu'une inflammation articulaire destructrice en l'absence totale initiale de synovite (101).

C. Inefficacité des anti-IL23 et anti-IL12/23 dans l'axSpA

L'efficacité des anti-IL17A dans les formes axiales et périphériques de SpA met en évidence le rôle central de la voie de l'IL-17 dans le développement de ces pathologies. Par conséquent, il aurait semblé logique d'obtenir une efficacité similaire en utilisant des inhibiteurs

de l'IL-12/23 et de l'IL-23 (**figure 17**). Or, les essais cliniques menés pour l'ustékinumab et le risankizumab n'ont pas démontré l'efficacité de cette classe d'agents dans l'axSpA (74,102).

La question se pose donc : comment se fait-il qu'un médicament puisse être efficace pour traiter l'enthésite périphérique, mais pas l'enthésite axiale ?

Plusieurs hypothèses ont été avancées, mais restent encore à confirmer à ce jour.

La première hypothèse repose sur l'existence de voies régulant l'expression de l'IL-17, indépendantes de l'IL-23, notamment par l'intermédiaire des lymphocytes T $\gamma\delta$, MAIT et NK (103). Les lymphocytes T $\gamma\delta$, présents dans l'enthèse axiale, sont divisés en 2 populations : les LT $\gamma\delta 1$ et LT $\gamma\delta 2$. Il a ainsi été prouvé que les LT $\gamma\delta 1$ peuvent induire l'IL-17A indépendamment de l'expression de l'IL-23R, après une stimulation par anti-CD3/CD28 (104). De même, les populations de LTCD4+ et LTCD8+ résidant dans l'enthèse sont capables de sécréter de l'IL-17A après une stimulation TCR (anti-CD3/CD28) (105).

Le rôle exact de l'IL-23 dans le développement de l'axSpA est également discuté. Ainsi, dans des modèles de souris B27, le blocage de l'IL-23 semble inhiber le développement de la SpA lorsque l'anti-IL23 est administré à titre **préventif**, mais n'a pas d'impact sur la progression de l'atteinte axiale et périphérique lorsqu'il est administré à titre **curatif** à des stades avancés de la maladie (106). Ces résultats suggèrent que l'IL-23 joue un rôle prédominant dans l'apparition de l'axSpA, mais son influence semble être moindre une fois la maladie établie et active.

Enfin, l'une des questions d'actualité est la distinction entre l'axSpA et le PsA axial (axPsA) en tant que deux pathologies distinctes aux caractéristiques cliniques communes plutôt que des sous-types d'une même maladie (107,108). Ainsi, plusieurs résultats d'analyses post-hoc d'essais de phase III de l'ustékinumab et du guselkumab dans le PsA ont mis en évidence une amélioration des symptômes axiaux sous anti-IL23 (109,110). Ces analyses montrent également des taux sériques plus élevés d'IL-17A et d'IL-17F dans l'axPsA, une

augmentation des gènes associés aux voies de signalisation de l'IL-17 et de l'IL-10 et des marqueurs génétiques spécifiques des neutrophiles (111).

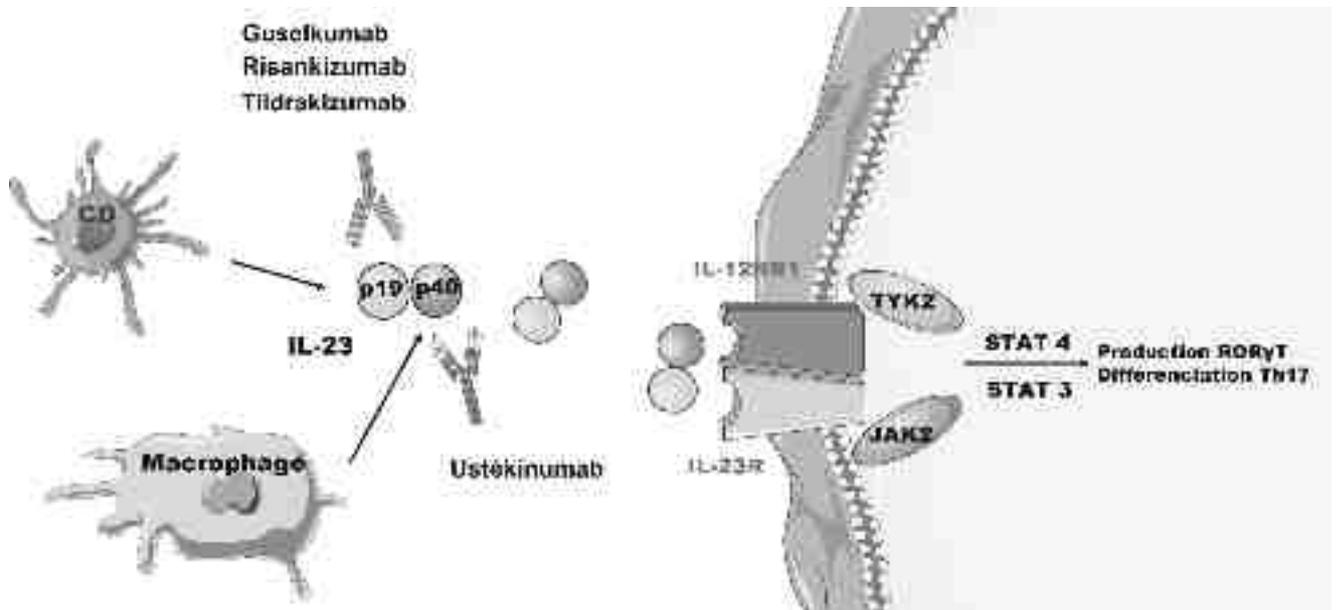


Figure 17 – Modes d'action des anti-IL23 et anti-IL12/23

III. Voie des JAK/STAT

A. Généralités sur JAK/STAT

Les cytokines impliquées dans la physiopathologie des SpA et notamment la voie IL-23/IL-17, induisent une activation cellulaire, en partie par le biais du système de signalisation des kinases intracellulaires JAK-STAT. Ainsi, la voie JAK/STAT assure la médiation de la signalisation en aval des récepteurs des cytokines telles que l'IL-6, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-22, l'IL-23 et l'IFN- α , l'IFN- β et l'IFN- γ . Ce système comprend quatre molécules clés qui s'associent par paires : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2.

Les cytokines se lient aux récepteurs de la membrane cellulaire, activent les JAK et les phosphorylent conduisant ensuite à la phosphorylation et à la dimérisation de STAT. Les dimères STAT activés se déplacent vers le noyau et régulent la transcription et l'expression des gènes, entraînant des changements dans les fonctions cellulaires (*figure 18*).

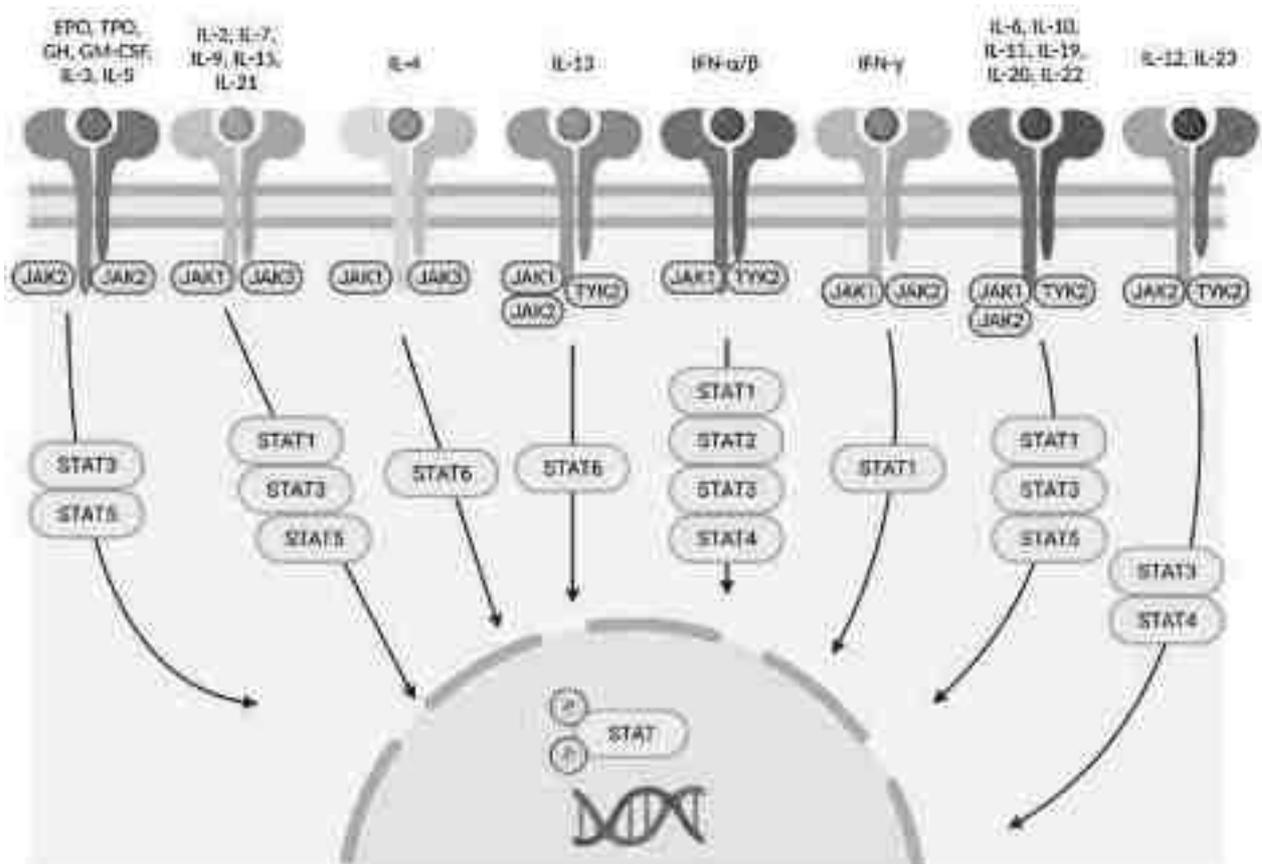


Figure 18 – Signalisation des cytokines par JAK/STAT

Lluís Rusiñol and Luis Puig, *Tyk2 Targeting in Immune-Mediated Inflammatory Diseases*, *Int J Mol*

Sci. 2023 Feb; 24(4): 3391.

B. TYK2

TYK2 est un élément clé de la voie JAK-STAT. Elle régule la médiation des cytokines telles que les IFN de type I, l'IL-12, l'IL-23, l'IL-10 et l'IL-6 et joue un rôle indispensable dans la maturation, la différenciation et les réponses immunitaires des cellules immunitaires innées (*figure 19*).

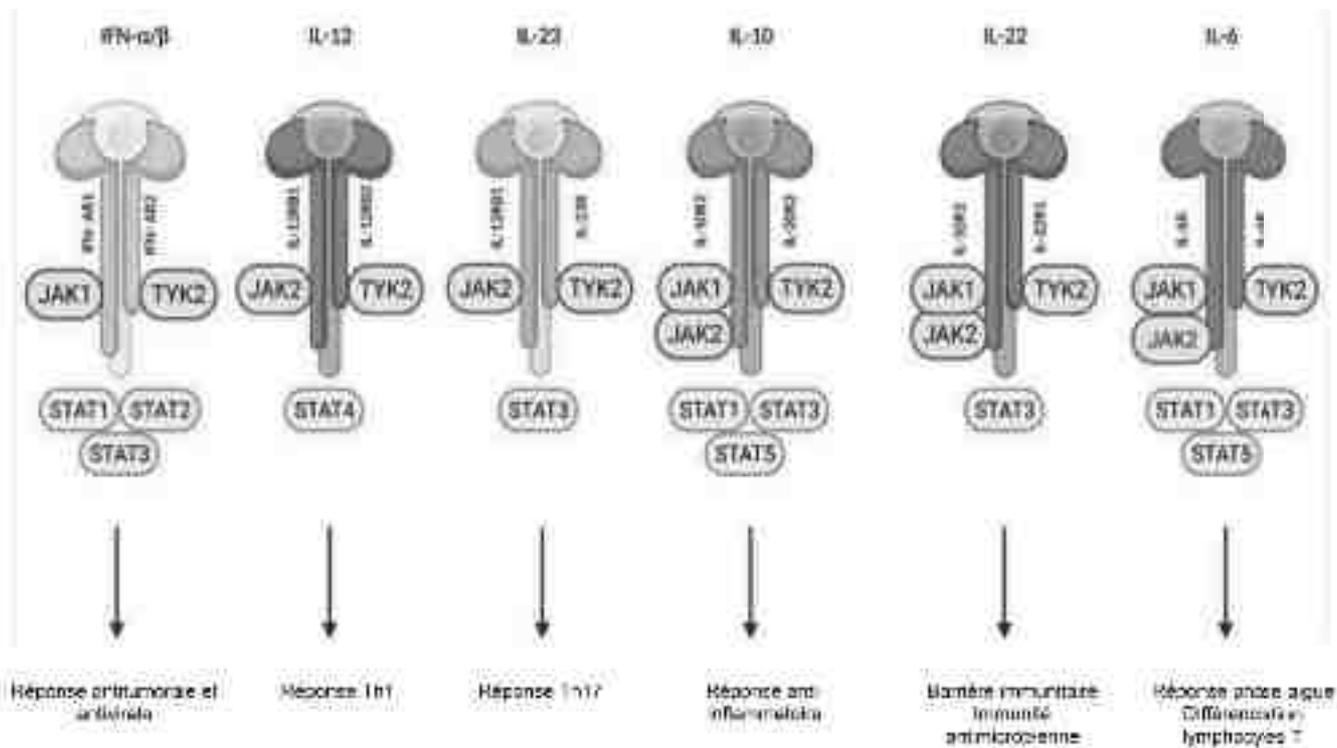


Figure 19 – Rôles de TYK2

Traduit de Tyk2 Targeting in Immune-Mediated Inflammatory Diseases

Lluís Rusiñol and Luis Puig, Int J Mol Sci. 2023 Feb; 24(4): 3391.

Chacun de ces récepteurs s'étant révélés essentiels dans la physiopathologie de nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques (112,113). Des études d'association pangénomique ont montré que certains polymorphismes de JAK2, TYK2 et STAT3 sont associés à la survenue de l'axSpA (114,115). De plus, des modèles précliniques

ont montré que l'inhibition de TYK2 avait des effets significatifs sur la diminution des taux d'IL-17A/F et d'IL-22, justifiant le ciblage de TYK2 dans les SpA (116).

Il est intéressant de souligner que l'inhibition de TYK2 agit sur la signalisation de plusieurs cytokines sans perturber d'autres réponses physiologiques médiées par les JAK1/2/3 contrairement aux inhibiteurs pan-JAK. Ainsi, l'inhibition **allostérique** sélective de TYK2 semble éviter certains effets indésirables (dyslipidémie, neutropénie, thrombopénie, événements thromboemboliques, cancer ou infections graves) qui ont été observés dans des populations de patients traités avec des inhibiteurs non sélectifs de JAK. En effet, les kinases JAK1, JAK2 et JAK3 régulent la transduction du signal pour plus de 25 récepteurs de cytokines et de facteurs de croissance (117). Les inhibiteurs pan-JAK ont ainsi des marges thérapeutiques étroites en raison des risques d'effets indésirables.

C. Molécules prometteuses

Dans notre étude, **40%** des molécules en développement dans le PsA sont des JAKi dont 2/3 sont des inhibiteurs de TYK2.

Le **deucravacitinib** est le premier inhibiteur allostérique de TYK2 approuvé dans le traitement du psoriasis en septembre 2022. Actuellement évalué dans un essai de phase III, il est le plus avancé des inhibiteurs de TYK2 dans le PsA. Dans un essai de phase II, il a ainsi démontré une amélioration significative de l'ACR20 par rapport au placebo à 16 semaines associé à un bon profil de tolérance (118) .

Deux autres inhibiteurs sélectifs de TYK2 sont actuellement en phase II : **VTX958** et le **zasocitinib** (NDI-034858). À noter que le **brepocitinib** est un inhibiteur de TYK2 et de JAK1 et n'est donc pas considéré comme inhibiteur sélectif.

IV. Autres cibles et molécules potentielles

Cette revue systématique des médicaments en cours de développement montre le nombre réduit de molécules en développement comparativement à d'autres pathologies inflammatoires comme la PR (119) ou le lupus (58) avec respectivement 69 et 92 molécules en développement. Plusieurs molécules approuvées ou développées dans la PR n'ont pas démontré leur efficacité dans l'axSpA ; c'est le cas des inhibiteurs de l'IL-1 ou de l'IL-6, des modulateurs des lymphocytes T et des inhibiteurs des lymphocytes B.

Cette étude met également en évidence la faible variété de cibles thérapeutiques des SpA. En effet, les thérapies ciblées actuellement commercialisées ciblent seulement 3 voies immunitaires pour l'axSpA (anti-TNF α , anti-IL17 et JAKi) et 5 voies pour le PsA (anti-TNF α , anti-IL17, anti-IL23 et anti-IL12/23, PDE4i et JAKi).

Il est donc indispensable de renforcer notre arsenal thérapeutique avec le développement de nouvelles cibles afin de pouvoir proposer des alternatives aux patients non répondeurs.

Diverses molécules actuellement en phase de développement se distinguent par leur mode d'action intéressant et novateur, retenant ainsi notre attention (**figure 20**).

A. Inhibiteurs du GM-CSF

Le GM-CSF est une cytokine produite par différentes cellules innées en réponse à des signaux inflammatoires impliquant le TNF α et l'IL-6 (120). Il se lie au récepteur du GM-CSF qui active la signalisation JAK2. Celle-ci active ensuite les voies de signalisation en aval comme la voie MAPK, ce qui favorise la production de marqueurs inflammatoires tels que l'IL-17, l'IL-23 et le TNF α (**figure 20**). Dans des travaux de modèles murins, l'inhibition du GM-CSF a entraîné une réduction significative des arthrites (121).

Chez l'homme, 2 inhibiteurs du GM-CSF sont en étude dans l'axSpA : le **namilumab** et le **gimsilumab** en cours d'évaluation dans des essais de phase II et de phase I, respectivement. Les données préliminaires ont montré que 38,9 % des 36 patients du groupe namilumab ont atteint le résultat primaire de l'ASAS20, contre 50 % des 6 patients du groupe placebo soulevant la question sur l'efficacité des inhibiteurs du GM-CSF chez les sujets humains (80). L'étude de phase I du gimsilumab chez des patients atteints d'axSpA et des sujets sains s'est achevée en 2020, mais aucun résultat n'est disponible pour le moment.

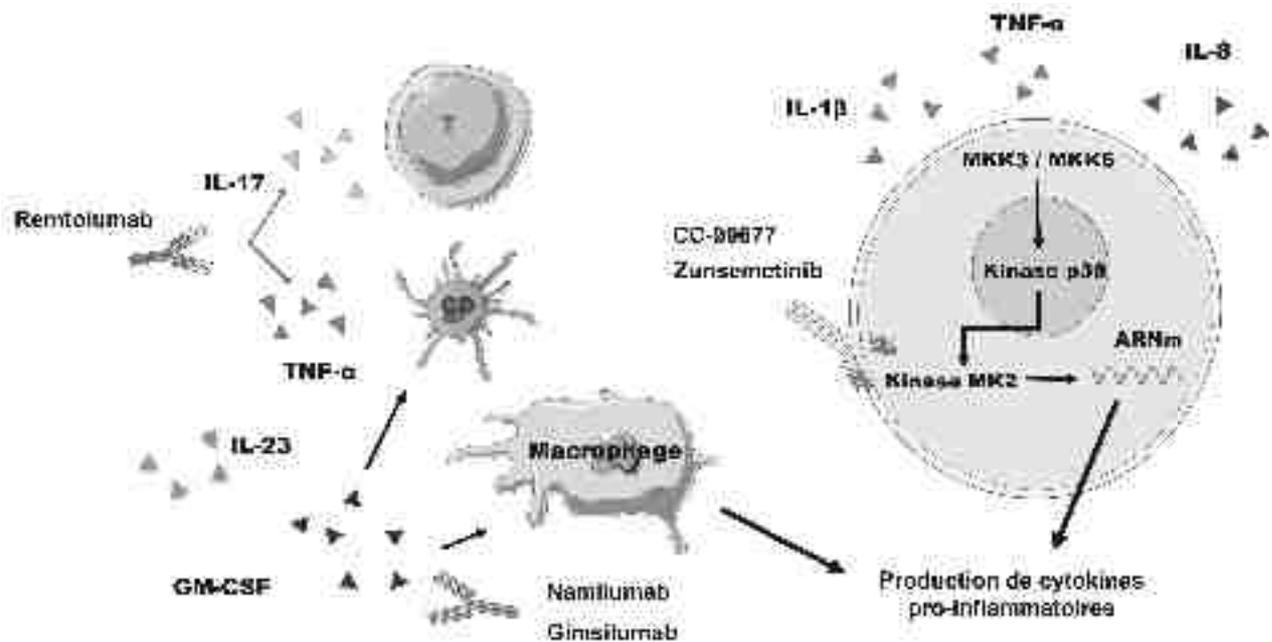


Figure 20 – Autres cibles thérapeutiques

Traduit de Joseph Hutton a, Philip Mease b, Deepak Jadon Horizon scan: State-of-the-art therapeutics for psoriatic arthritis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Volume 36, Issue 4, December 2022

B. Inhibiteurs de MAPK-MK2

La voie de signalisation p38/MAPK est également une cible potentielle de traitement dans les SpA par son rôle crucial de régulation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IFN γ , l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-12 et l'IL-17. MAPK-MK2 est une kinase activée en aval de p38 MAPK et régule la stabilité des ARNm codant pour des cytokines inflammatoires (*figure 20*).

Des inhibiteurs de la kinase p38-MAPK ont été testés dans la PR (122), mais leur développement a été abandonné puisque des effets indésirables sévères ont été observés (cardiotoxicité, hépatotoxicité, tachyphylaxie).

Le **zunsemetinib** et le **CC-99677** sont des inhibiteurs sélectifs et covalents du MK2 en cours d'évaluation dans des essais de phase II pour le PsA et l'axSpA, respectivement. Le CC-99677 a démontré son efficacité dans un modèle murin d'axSpA (123) et un profil de sécurité favorable chez des volontaires humains en bonne santé (124) avec notamment l'absence de phénomène de tachyphylaxie observé avec les inhibiteurs directs de p38-MAPK. Cette étude de phase I a également mis en évidence une baisse durable des taux sanguins de TNF α et d'IL-6 chez des patients atteints d'axSpA et des sujets sains.

C. Double inhibition du TNF α et de l'IL-17

Le **remtolumab** est une immunoglobuline bispécifique à double domaine variable ciblant le TNF α et l'IL-17A avec une grande affinité (61). Le postulat initial supposait qu'en inhibant simultanément deux cytokines, l'efficacité thérapeutique obtenue serait supérieure à celle obtenue en ciblant exclusivement l'une ou l'autre de ces molécules. Toutefois, lors d'un essai de phase II portant sur le traitement du PsA, bien que le remtolumab ait démontré une amélioration significative des symptômes articulaires (ACR20, ACR50 et ACR70) par rapport au placebo, aucune supériorité n'a été observée par rapport à l'adalimumab à 12 semaines de

traitement. Dans ce contexte, le développement du remtolumab n'est pas poursuivi. Il est également intéressant de noter que l'incidence des effets indésirables, y compris l'incidence des infections, était comparable dans les différents groupes de patients.

D. Molécules potentielles ?

Cette partie recense les pistes potentielles de cibles thérapeutiques identifiées dans la littérature scientifique.

1. Double inhibition du TNF α et de l'IL-23

Partant du même postulat que pour le remtolumab, un essai de phase IIa (AFFINITY) actuellement au stade de recrutement, évalue l'efficacité et la sécurité d'une double inhibition TNF α et IL-23 par un **traitement combiné** (guselkumab et golimumab) par rapport au guselkumab en monothérapie chez les patients atteints de PsA n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à un anti-TNF α seul. En cas de résultats concluants, cela pourrait ouvrir la voie à la conception d'inhibiteurs bispécifiques ciblant à la fois le TNF α et l'IL23 ou à la conception de stratégie de combinaison de thérapies ciblées.

2. Facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF)

Le facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF) est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par plusieurs types cellulaires, dont les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes. Il est libéré en réponse à un stress ou un stimulus microbien et favorise entre autres la survie et la prolifération cellulaire, la production de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-17 et l'IL-22 et le développement de la réponse

immunitaire. Lorsqu'il est sécrété de manière excessive, il joue un rôle clé dans l'auto-immunité, l'inflammation et la pathogénicité de nombreux parasites.

Il a été mis en évidence que les patients atteints d'axSpA présentaient des concentrations plus élevées de MIF dans le sang, dans le liquide synovial ou les tissus digestifs par rapport aux individus sains (125). Par ailleurs, des études récentes ont montré que le MIF pouvait déclencher l'activité ostéoblastique (125).

Nakamura et al. ont récemment étudié le rôle de MIF dans des modèles murins de SpA (126). Les souris SKG, utilisées comme modèles de SpA et traitées avec un inhibiteur du MIF (MIF098), ont présenté une réduction de l'inflammation des articulations sacro-iliaques, des symptômes articulaires périphériques et des lésions cutanées par rapport aux souris recevant un placebo. Par ailleurs, l'administration de MIF à des souris a induit le développement de symptômes caractéristiques des SpA, tels que l'arthrite périphérique, l'atteinte des articulations sacro-iliaques et le psoriasis.

Ainsi, l'inhibition de MIF par **l'imalumab** (BAX-69), un anticorps monoclonal, a été réalisée dans des études humaines et des essais cliniques de phase I montrent un bon profil de tolérance, sans aucun effet indésirable majeur ou préoccupant signalé chez les patients atteints de tumeurs solides avancées (127). Aucun essai clinique n'est en cours dans l'axSpA, mais les données disponibles suggèrent que l'inhibition de MIF pourrait être une cible prometteuse chez ces patients.

3. Inhibition de STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3)

STAT3 est un facteur de transcription qui joue un rôle dans la voie de l'IL-23/IL-17 et dans la signalisation et la différenciation des Th17. Comme écrit précédemment, des études pangénomiques ont révélé une corrélation entre les polymorphismes de JAK2, TYK2 et STAT3 et l'apparition de l'axSpA (114).

Des recherches menées sur des modèles murins ont démontré que l'inhibition de STAT3 entraînait une amélioration significative des arthrites axiales et périphériques, de l'enthésite et de l'inflammation intestinale ainsi qu'une diminution des taux plasmatiques de TNF α et d'IL-17A (127). Actuellement évalués dans le cadre oncologique, aucun essai clinique impliquant des inhibiteurs de STAT3 n'est en cours dans le traitement des SpA.

4. IL-27

L'IL-27 est une cytokine anti-inflammatoire hétérodimère constituée de 2 sous-unités. Elle est principalement produite par les CPA y compris les CD.

Parmi ses multiples fonctions, l'IL-27 peut inhiber la différenciation des cellules Th17 en inhibant l'expression du facteur de transcription ROR γ t (128,129). Elle est également capable d'induire la production d'IL-10 exerçant des propriétés immunosuppressives sur les cellules Th17 (130). Ces fonctions ont pu être validées dans une étude récente sur modèles murins. Il a ainsi été démontré que l'ajout in vitro d'IL-27 à des CD et des sous-ensembles de lymphocytes T CD4+ provenant de rats B27 réduit la production d'IL-17 tout en augmentant la production d'IL-10 par les LT. De plus, l'administration in vivo d'IL-27 recombinante inhibe l'apparition de la SpA chez le rat B27 (131).

5. Repositionnement de molécules

Certaines molécules actuellement en développement dans les SpA ont initialement été évaluées dans des maladies inflammatoires présentant des similitudes physiopathologiques. Par exemple, les inhibiteurs de l'IL-17 tels que le **sonelokimab**, le **vunakizumab** et le **gumokimab** ont été étudiés dans le traitement du psoriasis, tandis que **l'ivarmacitinib** et le **zunsemetinib** ont été évalués dans la PR.

Dans cette même logique, il semble licite d'envisager le repositionnement de certaines molécules dans l'axSpA ou le PsA. Par exemple, le **mirikizumab**, un inhibiteur de l'IL-23p19, a montré des résultats positifs dans un essai de phase III dans le traitement du psoriasis (132) et des MICI (133) ; le **brazikumab** est un autre inhibiteur de l'IL-23p19 actuellement évalué dans un essai de phase IIb dans le traitement des MICI (étude EXPEDITION). Le **ropsacitinib**, inhibiteur de TYK2 et JAK2, a montré une bonne efficacité dans un essai de phase IIb dans le traitement du psoriasis.

V. Forces et limites

La principale force de cette revue systématique est de proposer une vision globale et exhaustive de tous les essais cliniques issus de **17 bases de données internationales et nationales** y compris des bases de données moins connues et moins utilisées dans d'autres études. Ce travail permet aussi de **synthétiser** et **d'analyser** toutes les données disponibles pour chaque molécule comme le mécanisme d'action, la phase de développement et son statut.

Cependant, il existe certaines limites. En effet, cette étude repose sur une recherche réalisée à un instant précis, les résultats sont donc temporaires et susceptibles d'évoluer rapidement. Toutefois, il convient de souligner que le processus vers la commercialisation d'une molécule est long et qu'il est possible de prendre connaissance de molécules actuellement en phase I et II afin de se faire une idée des molécules potentielles avec lesquelles nous devrons travailler dans les années à venir. De plus, nous restons dépendants des mots-clés utilisés dans la description des essais cliniques - notamment pour les essais de phase I qui évaluent des individus en bonne santé- ainsi que des mises à jour des fabricants, qui peuvent modifier le statut ou le stade de développement des essais cliniques.

CONCLUSION

Cette revue systématique a identifié 63 DMARDs évalués pour l'axSpA et le PsA : 9 csDMARDs, 37 bDMARDs, 17 tsDMARDs. Bien que 17 DMARDs soient déjà commercialisés, 26 thérapies ciblées distinctes sont en cours de développement clinique, dont 18 pour l'axSpA et 15 pour le PsA. L'identification et le développement de cibles moléculaires spécifiques et de voies intracellulaires conduisent à de nouvelles stratégies thérapeutiques et amélioreront notre arsenal thérapeutique dans le but d'adapter le traitement en fonction des manifestations cliniques et comorbidités pour un traitement toujours plus individualisé du patient. Bien qu'un grand nombre de nouveaux DMARDs soient en cours de développement pour la SpA, il existe une faible diversité de cibles. Il est donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes complexes et interconnectés de la physiopathologie des SpA afin d'aider les cliniciens à prendre des décisions éclairées en matière de thérapeutique et de garantir aux patients un traitement efficace, personnalisé et adapté à leurs besoins.

Vu
Strasbourg, le 15/5/23
Le président du jury de thèse:
Professeur Jean SIBILLA

Vu et approuvé
Strasbourg, le 17 MAI 2023
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique
et Sciences de la Santé
Professeur Julien POTTECHER



Bibliographie

1. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):689-93.
2. Rudwaleit M, Heijde D van der, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 janv 2011;70(1):25-31.
3. Murphy SN, Nguyen BA, Singh R, Brown NJ, Shahrestani S, Neal MT, et al. A brief human history of ankylosing spondylitis: A scoping review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Surg Neurol Int.* 15 juill 2022;13:297.
4. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* nov 2002;61(Suppl 3):iii8-18.
5. Moll JMH, Haslock I, Macrae IF, Wright V. ASSOCIATIONS BETWEEN ANKYLOSING SPONDYLITIS, PSORIATIC ARTHRITIS, REITER'S DISEASE, THE INTESTINAL ARTHROPATHIES, AND BEHCET'S SYNDROME. *Medicine.* sept 1974;53(5):343.
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* oct 1991;34(10):1218-27.
7. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, Robertson S, Hughes DM, Zhao SS. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 1 sept 2020;59(9):2199-206.
8. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 9 mars 2017;376(10):957-70.
9. Ouardi NE, Djossou JH, Taoubane L, Ghassem MA, Toufik H, Majjad A, et al. Extra-Articular Manifestations in Patients with Ankylosing Spondylitis: Baseline Characteristics from the RBSMR Study. *Mediterr J Rheumatol.* 30 sept 2022;33(3):316-21.
10. Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 1 mars 2003;23(2):61-6.
11. Ciurea A, Scherer A, Weber U, Neuenschwander R, Tamborrini G, Exer P, et al. Age at symptom onset in ankylosing spondylitis: is there a gender difference? *Ann Rheum Dis.* oct 2014;73(10):1908-10.
12. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):777-83.

13. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. [cité 15 mai 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21972>
14. Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2010;22(2):126-32.
15. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* mai 2012;8(5):296-304.
16. Ben Dror L, Barnea E, Beer I, Mann M, Admon A. The HLA-B*2705 peptidome. *Arthritis Rheum.* févr 2010;62(2):420-9.
17. Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev.* janv 2010;233(1):162-80.
18. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 7 mai 2015;17(1):115.
19. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun.* 5 févr 2015;6:6046.
20. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* févr 2014;73(2):437-45.
21. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 1 oct 2014;28(5):703-10.
22. Lin P, Bach M, Asquith M, Lee AY, Akileswaran L, Stauffer P, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014;9(8):e105684.
23. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2017;76(6):1123-32.
24. Wang L, Wang Y, Zhang P, Song C, Pan F, Li G, et al. Gut microbiota changes in patients with spondyloarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2022;52:151925.
25. Zeidler H, Hudson AP. Reactive Arthritis Update: Spotlight on New and Rare Infectious Agents Implicated as Pathogens. *Curr Rheumatol Rep.* 1 juill 2021;23(7):53.
26. Gaston JS, Life PF, Granfors K, Merilahti-Palo R, Bailey L, Consalvey S, et al. Synovial T lymphocyte recognition of organisms that trigger reactive arthritis. *Clin Exp Immunol.* juin 1989;76(3):348-53.
27. Del Vescovo S, Venerito V, Iannone C, Lopalco G. Uncovering the Underworld of Axial Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 30 mars 2023;24(7):6463.
28. Richmond JJ. The Importance of Radiotherapy in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Proc R Soc Med.* juin 1951;44(6):443-7.

29. Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J.* 4 déc 1965;2(5474):1327-32.
30. Osthoff AKR, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 sept 2018;77(9):1251-60.
31. Sveaas SH, Smedslund G, Hagen KB, Dagfinrud H. Effect of cardiorespiratory and strength exercises on disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 1 juill 2017;51(14):1065-72.
32. Ortolan A, Felicetti M, Lorenzin M, Cozzi G, Ometto F, Striani G, et al. The impact of diet on disease activity in spondyloarthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 1 mars 2023;90(2):105476.
33. Dieleman LA, Goerres MS, Arends A, Sprengers D, Torrice C, Hoentjen F, et al. *Lactobacillus GG* prevents recurrence of colitis in HLA-B27 transgenic rats after antibiotic treatment. *Gut.* mars 2003;52(3):370-6.
34. Hoentjen F, Welling GW, Harmsen HJM, Zhang X, Snart J, Tannock GW, et al. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2005;11(11):977-85.
35. Kragstnaes MS, Kjeldsen J, Horn HC, Munk HL, Pedersen JK, Just SA, et al. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation for active peripheral psoriatic arthritis: an exploratory randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* sept 2021;80(9):1158-67.
36. Alonso-Castro S, García-Valle A, Morante-Bolado I, Braña I, Pardo E, Queiro R. Differentiated Effect of Smoking on Disease Activity and Quality of Life among Different Spondyloarthritis Phenotypes. *J Clin Med.* 10 janv 2023;12(2):551.
37. Glintborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford).* avr 2016;55(4):659-68.
38. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* mai 2022;89(3):105344.
39. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 17 juill 2015;2015(7):CD010952.
40. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 17 juill 2015;2015(7):CD010952.
41. Glucocorticoids in spondyloarthritis—systematic review and real-world analysis | *Rheumatology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/10/4463/6179489?login=false>

42. Haroon M, Ahmad M, Baig MN, Mason O, Rice J, FitzGerald O. Inflammatory back pain in psoriatic arthritis is significantly more responsive to corticosteroids compared to back pain in ankylosing spondylitis: a prospective, open-labelled, controlled pilot study. *Arthritis Res Ther.* 17 avr 2018;20(1):73.
43. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [cité 25 mai 2023];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004524.pub4/full>
44. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cité 25 mai 2023];(11). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004800.pub3/full>
45. Denderen JC van, Paardt M van der, Nurmohamed MT, Ryck YMMA de, Dijkmans B a. C, Horst-Bruinsma IE van der. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 déc 2005;64(12):1761-4.
46. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 janv 2023;82(1):19-34.
47. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2015;(4):CD005468.
48. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* oct 2013;65(10):2645-54.
49. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* août 2017;10(8):899-910.
50. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 24 déc 2015;373(26):2534-48.
51. Schafer PH, Chen P, Fang L, Wang A, Chopra R. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res.* 2015;2015:906349.
52. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *Journal of Dermatological Treatment.* 2 janv 2018;29(1):13-8.
53. Wu D, Guo YY, Xu NN, Zhao S, Hou LX, Jiao T, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 10 févr 2015;16(1):19.
54. O'Toole A, Lucci M, Korzenik J. Inflammatory Bowel Disease Provoked by Etanercept: Report of 443 Possible Cases Combined from an IBD Referral Center and the FDA. *Dig Dis Sci.* 1 juin 2016;61(6):1772-4.

55. Loza E, Plazuelo P, Ceade. Patients with spondyloarthritis including psoriatic arthritis: Current needs, impact, and perspective. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 1 mai 2023;19(5):273-8.
56. Strand V, Deodhar A, Alten R, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Pain and Fatigue in Patients With Ankylosing Spondylitis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Multinational Real-World Findings. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. déc 2021;27(8):e446.
57. Cruz-Machado AR, Rodrigues-Manica S, Silva JL, Alho I, Coelho C, Duarte J, et al. Effect of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs targeting remission in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 1 nov 2020;59(11):3158-71.
58. Felten R, Scherlinger M, Mertz P, Chasset F, Arnaud L. New biologics and targeted therapies in systemic lupus: From new molecular targets to new indications. A systematic review. *Joint Bone Spine*. 7 janv 2023;90(2):105523.
59. Smolen JS, Heijde D van der, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 janv 2014;73(1):3-5.
60. Liu S, Cui Y, Zhang X. Molecular mechanisms and clinical studies of iguratimod for the treatment of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. janv 2021;40(1):25-32.
61. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt ME, Peloso PM, Chen K, Othman AA, et al. Phase II Study of ABT-122, a Tumor Necrosis Factor– and Interleukin-17A–Targeted Dual Variable Domain Immunoglobulin, in Patients With Psoriatic Arthritis With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(11):1778-89.
62. Khatri A, Klünder B, Peloso PM, Othman AA. Exposure–response analyses demonstrate no evidence of interleukin 17A contribution to efficacy of ABT-122 in rheumatoid or psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 1 févr 2019;58(2):352-60.
63. Mazurov V, Gaydukova I, Erdes S, Dubinina T, Pristrom A, Kunder E, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Rheumatology Science and Practice*. 4 sept 2020;58:376-86.
64. Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaydukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Efficacy of netakimab in key psoriatic arthritis domains: 54-week results from the phase III BCD-085-8/PATERA study. *Научно-практическая ревматология*. 1 mars 2021;59(1):47-55.
65. Wei JCC, Kim TH, Kishimoto M, Ogusu N, Jeong H, Kobayashi S. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 août 2021;80(8):1014-21.
66. Mease PJ, Helliwell PS, Hjuler KF, Raymond K, McInnes I. Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. *Ann Rheum Dis*. févr 2021;80(2):185-93.

67. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 17 janv 2023;ard-2022-223595.
68. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*. 7 janv 2023;401(10370):38-48.
69. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 7 janv 2023;401(10370):25-37.
70. Behrens F, Taylor PC, Wetzel D, Brun NC, Brandt-Juergens J, Drescher E, et al. Op0258 Izokibep (aby-035) in Patients with Active Psoriatic Arthritis – 16-Week Results from a Phase 2 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2022;81(Suppl 1):170-1.
71. Könning D, Zielonka S, Grzeschik J, Empting M, Valldorf B, Krah S, et al. Camelid and shark single domain antibodies: structural features and therapeutic potential. *Curr Opin Struct Biol*. août 2017;45:10-6.
72. Papp KA, Weinberg MA, Morris A, Reich K. IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet*. 24 avr 2021;397(10284):1564-75.
73. Mease P. Ustekinumab Fails to Show Efficacy in a Phase III Axial Spondyloarthritis Program: The Importance of Negative Results. *Arthritis Rheumatol*. févr 2019;71(2):179-81.
74. Baeten D, Østergaard M, Wei JCC, Sieper J, Järvinen P, Tam LS, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. sept 2018;77(9):1295-302.
75. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 sept 2021;80(9):1147-57.
76. Shi H, Chen L, Ridley A, Zaarour N, Brough I, Caucci C, et al. GM-CSF Primes Proinflammatory Monocyte Responses in Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol*. 16 juill 2020;11:1520.
77. Becher B, Tugues S, Greter M. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation. *Immunity*. 15 nov 2016;45(5):963-73.
78. Nomura K, Kuroda S, Yoshikawa H, Tomita T. Inflammatory osteoclastogenesis can be induced by GM-CSF and activated under TNF immunity. *Biochem Biophys Res Commun*. 21 mars 2008;367(4):881-7.
79. Hamilton JA. GM-CSF as a target in inflammatory/autoimmune disease: current evidence and future therapeutic potential. *Expert Rev Clin Immunol*. avr 2015;11(4):457-65.

80. Izana Bioscience Ltd. A Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Namilumab in Subjects With Moderate-to-severely Active Axial Spondyloarthritis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 janv [cité 14 févr 2023]. Report No.: NCT03622658. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03622658>
81. Mease PJ, Gottlieb AB, Heijde D van der, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 sept 2017;76(9):1550-8.
82. Efficacy and Safety of Neihulizumab (AbGn-168H) in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 24-week Results from a Phase II Open Label Study [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-neihulizumab-abgn-168h-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-24-week-results-from-a-phase-ii-open-label-study/>
83. Garrido-Mesa J, Brown MA. T cell Repertoire Profiling and the Mechanism by which HLA-B27 Causes Ankylosing Spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 1 déc 2022;24(12):398-410.
84. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology*. 15 juin 2012;83(12):1583-90.
85. Taylor PC, van der Heijde D, Landewé R, McCue S, Cheng S, Boonen A. A Phase III Randomized Study of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, for Active Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. août 2021;48(8):1259-67.
86. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. déc 2017;16(12):843-62.
87. McInnes IB, Szekanecz Z, McGonagle D, Maksymowych WP, Pfeil A, Lippe R, et al. A review of JAK-STAT signalling in the pathogenesis of spondyloarthritis and the role of JAK inhibition. *Rheumatology (Oxford)*. 5 mai 2022;61(5):1783-94.
88. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 1 déc 2018;392(10162):2378-87.
89. Orbai AM, Ogdie A, Gossec L, Tillett W, Leung YY, Gao J, et al. Effect of filgotinib on health-related quality of life in active psoriatic arthritis: a randomized phase 2 trial (EQUATOR). *Rheumatology (Oxford)*. juill 2020;59(7):1495-504.
90. Hellstrom WJG, Dolhain RJEM, Ritter TE, Watkins TR, Arterburn SJ, Dekkers G, et al. MANTA and MANTA-RAY: Rationale and Design of Trials Evaluating Effects of Filgotinib on Semen Parameters in Patients with Inflammatory Diseases. *Adv Ther*. 2022;39(7):3403-22.
91. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, et al. Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem*. 24 oct 2019;62(20):8973-95.

92. Mease P, Helliwell P, Silwinska-Stanczyk P, Miakisz M, Ostor A, Peeva E, et al. Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase 2/Janus Kinase 1 Inhibitor Brepocitinib for Active Psoriatic Arthritis: A Phase IIb Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. [cité 29 mai 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.42519>
93. Arthur JSC, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol.* sept 2013;13(9):679-92.
94. Ashwell JD. The many paths to p38 mitogen-activated protein kinase activation in the immune system. *Nat Rev Immunol.* juill 2006;6(7):532-40.
95. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1241-8.
96. Efficacy and safety of Iguratimod in the treatment of Ankylosing Spondylitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials - PMC [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10020631/>
97. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* sept 2019;78(9):1167-78.
98. Shen H, Goodall JC, Gaston JSH. Frequency and phenotype of T helper 17 cells in peripheral blood and synovial fluid of patients with reactive arthritis. *J Rheumatol.* oct 2010;37(10):2096-9.
99. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T Cells Are Enriched in the Joints of Patients With Psoriatic Arthritis and Correlate With Disease Activity and Joint Damage Progression. *Arthritis Rheumatol.* mai 2014;66(5):1272-81.
100. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* juin 2009;60(6):1647-56.
101. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* juill 2012;18(7):1069-76.
102. Ustekinumab Fails to Show Efficacy in a Phase III Axial Spondyloarthritis Program: The Importance of Negative Results. [cité 12 mars 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40759>
103. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgewood C. Why Inhibition of IL-23 Lacked Efficacy in Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol.* 19 mars 2021;12:614255.
104. Cuthbert RJ, Watad A, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Loughenbury P, Khan A, et al. Evidence that tissue resident human enthesis $\gamma\delta$ T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 nov 2019;78(11):1559-65.

105. Watad A, Rowe H, Russell T, Zhou Q, Anderson LK, Khan A, et al. Normal human entheses harbours conventional CD4+ and CD8+ T cells with regulatory features and inducible IL-17A and TNF expression. *Ann Rheum Dis.* août 2020;79(8):1044-54.
106. van Tok MN, Satumtira N, Dorris M, Pots D, Slobodin G, van de Sande MG, et al. Innate Immune Activation Can Trigger Experimental Spondyloarthritis in HLA-B27/Huβ2m Transgenic Rats. *Front Immunol.* 2017;8:920.
107. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 avr 2017;76(4):701-7.
108. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? | *Rheumatology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/6/1340/5583832?login=false>
109. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 nov 2016;75(11):1984-8.
110. Helliwell P, Gladman DD, Poddubnyy D, Mease PJ, Baraliakos X, Kollmeier A, et al. Op0054 Efficacy of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the P19-Subunit of IL-23, on Endpoints Related to Axial Involvement in Patients with Active PsA with Imaging-Confirmed Sacroiliitis: Week-24 Results from Two Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 juin 2020;79(Suppl 1):36-7.
111. Kavanaugh A, Baraliakos X, Gao S, Chen W, Sweet K, Chakravarty SD, et al. Genetic and Molecular Distinctions Between Axial Psoriatic Arthritis and Radiographic Axial Spondyloarthritis: Post Hoc Analyses from Four Phase 3 Clinical Trials. *Adv Ther.* 2023;40(5):2439-56.
112. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* avr 2013;72(0 2):ii111-5.
113. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* déc 2017;16(12):843-62.
114. Chen C, Zhang X, Wang Y. Analysis of JAK2 and STAT3 polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis in Chinese Han population. *Clin Immunol.* sept 2010;136(3):442-6.
115. Dendrou CA, Cortes A, Shipman L, Evans HG, Attfield KE, Jostins L, et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Sci Transl Med.* 2 nov 2016;8(363):363ra149.
116. Martin G. Novel Therapies in Plaque Psoriasis: A Review of Tyrosine Kinase 2 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2 janv 2023;13(2):417-35.
117. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain | *Science Translational Medicine*

- [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www-science-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/10.1126/scitranslmed.aaw1736#core-R11>
118. Mease PJ, Deodhar AA, van der Heijde D, Behrens F, Kivitz AJ, Neal J, et al. Efficacy and safety of selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in a phase II trial in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2022;81(6):815-22.
 119. Blaess J, Walther J, Petidmange A, Gottenberg JE, Sibilia J, Arnaud L, et al. Immunosuppressive agents for rheumatoid arthritis: a systematic review of clinical trials and their current development stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20959971.
 120. Full article: GM-CSF: A Promising Target in Inflammation and Autoimmunity [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/ITT.S262566>
 121. GM-CSF drives dysregulated hematopoietic stem cell activity and pathogenic extramedullary myelopoiesis in experimental spondyloarthritis | *Nature Communications* [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13853-4>
 122. Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT. Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis & Rheumatism.* 2009;60(5):1232-41.
 123. Wang C, Hockerman S, Jacobsen EJ, Alippe Y, Selness SR, Hope HR, et al. Selective inhibition of the p38 α MAPK-MK2 axis inhibits inflammatory cues including inflammasome priming signals. *J Exp Med.* 7 mai 2018;215(5):1315-25.
 124. Gaur R, Mensah KA, Stricker J, Adams M, Parton A, Cedzik D, et al. CC-99677, a novel, oral, selective covalent MK2 inhibitor, sustainably reduces pro-inflammatory cytokine production. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:199.
 125. Ranganathan V, Ciccina F, Zeng F, Sari I, Guggino G, Muralitharan J, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Inflammation and Predicts Spinal Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* sept 2017;69(9):1796-806.
 126. Macrophage migration inhibitory factor drives pathology in a mouse model of spondyloarthritis and is associated with human disease | *Science Translational Medicine* [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: https://www.science.org/doi/full/10.1126/scitranslmed.abg1210?casa_token=ZXf2nfGGOAkAAAAA%3A8IGxJHSa9NEyTu8nijxDnlRRYd68kxunNHgUbr9I_kfld7YTseDZFCa2vOjd_O8EP7-y8LF9s1HpD_8
 127. Mahalingam D, Patel MR, Sachdev JC, Hart LL, Halama N, Ramanathan RK, et al. Phase I study of imalumab (BAX69), a fully human recombinant antioxidantized macrophage migration inhibitory factor antibody in advanced solid tumours. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2020;86(9):1836-48.
 128. Batten M, Li J, Yi S, Kljavin NM, Danilenko DM, Lucas S, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol.* sept 2006;7(9):929-36.

129. Khan D, Dai R, Karpuzoglu E, Ahmed SA. Estrogen increases, whereas IL-27 and IFN-gamma decrease, splenocyte IL-17 production in WT mice. *Eur J Immunol.* sept 2010;40(9):2549-56.
130. Pot C, Apetoh L, Awasthi A, Kuchroo VK. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of T(H)17 cells by IL-27. *Semin Immunol.* déc 2011;23(6):438-45.
131. Araujo LM, Fert I, Jouhault Q, Labroquère K, Andrieu M, Chiocchia G, et al. Increased production of interleukin-17 over interleukin-10 by treg cells implicates inducible costimulator molecule in experimental spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* sept 2014;66(9):2412-22.
132. Blauvelt A, Kimball AB, Augustin M, Okubo Y, Witte MM, Capriles CR, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in psoriasis: results from a 52-week, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal, phase III trial (OASIS-1). *Br J Dermatol.* déc 2022;187(6):866-77.
133. Efficacy and Safety of Mirikizumab as Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-2 Study. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* juill 2022;18(7 Suppl 2):3-4.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Dexis Prénom : Agathe

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

à Strasbourg, le 21/03/2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ

Introduction : Malgré l'arsenal thérapeutique actuel, une proportion importante de patients atteints de spondyloarthrite (SpA) ne répond pas aux traitements. De nouvelles thérapies sont attendues pour répondre aux besoins de ces patients. L'objectif de cette revue systématique est de fournir un aperçu des molécules actuellement sur le marché et en développement clinique et ainsi une vision des options thérapeutiques potentiellement disponibles pour la SpA dans les années à venir.

Méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de tous les traitements médicamenteux en développement clinique dans le champ des spondyloarthrites à partir de 17 bases de données d'essais cliniques nationales et internationales. La recherche a été effectuée le 18 février 2023 avec les mots clés "spondyloarthritis", "ankylosing spondylitis" et "psoriatic arthritis". Pour chaque molécule, nous n'avons pris en compte que l'étude au stade de développement clinique le plus avancé.

Résultats : En ce qui concerne la SpA axiale (axSpA), un total de 44 DMARDs a été identifié : 6 DMARDs conventionnels (csDMARDs), 27 biothérapies (bDMARDs) et 11 thérapies ciblées synthétiques (tsDMARDs). Parmi les 18 traitements actuellement en développement, les essais correspondants ont atteint la phase I (n=1), la phase II (n=10) et la phase III (n=7). Dix molécules sont des inhibiteurs de l'IL-17, 2 sont des inhibiteurs de JAK et 2 sont des inhibiteurs du facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) ; 4 ont un autre mode d'action. En ce qui concerne le rhumatisme psoriasique (PsA), 44 DMARDs ont été identifiés : 5 csDMARDs, 27 bDMARDs et 12 tsDMARDs. Parmi les 15 molécules en développement actuel, les essais correspondants ont atteint la phase II (n=8) et la phase III (n=7). Six molécules sont des inhibiteurs de JAK, 6 sont des inhibiteurs de l'IL-17 et 1 est un inhibiteur de l'IL-23 ; 2 ont un autre mode d'action.

Conclusion : Cette revue systématique a identifié respectivement 18 et 15 molécules en développement clinique pour l'axSpA et le PsA, ce qui suggère un renforcement de l'arsenal thérapeutique dans les années à venir. Cependant, avec autant de nouveaux DMARDs mais une faible diversité de cibles, de nouvelles stratégies ou biomarqueurs seront nécessaires afin d'aider les cliniciens à prendre une décision thérapeutique personnalisée pour chaque patient.

Rubrique de classement :

Rhumatologie

Mots-clés : spondyloarthrite ; rhumatisme psoriasique ; DMARDs ; essais cliniques ; revue systématique

Président : Professeur Jean SIBILIA

Assesseurs : Docteur Renaud FELTEN (MCU-PH), Docteur Laurent MESSER (PH), Docteur Eden SEBBAG (CCA-AHU)

Adresse de l'auteur :

5A rue de Molsheim, 67000 STRASBOURG, France